

ПРО ЗАЛЕЖНІСТЬ ТИПІВ КОМОРБІДНОГО БОЛЮ ГОЛОВИ ВІД ЕТІОЛОГІЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Л.Б. Мар'єнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра неврології (зав. - проф. С.С. Пишук)

Реферат

Мета роботи - визначення частоти і залежності типів коморбідного болю голови від етіології епілепсії у хворих з тривалістю захворювання понад 5 років

Матеріал і методи. Серед 404 хворих на епілепсію із тривалістю захворювання понад 5 років було виділено групу із 168 (41,6%) осіб, які мали біль голови різного регістру. Усім хворим проведено стандартне комплексне обстеження, включаючи електроенцефалографічне, комп'ютерну томографію/магнітно-резонансну томографію для верифікації діагнозу та визначення можливої етіології епілепсії. Для визначення типу болю голови та його зв'язку із виникненням епілептичних нападів був використаний опрацьований нами опитувальник прицільно для хворих на епілепсію із коморбідними болями голови. У подальшому тип болю голови визначали згідно критеріїв Міжнародної класифікації болів голови (2004).

Результати й обговорення. Біль голови різного регістру турбувала майже половину хворих - із симптоматичною, більше третини пацієнтів - із криптогенною і близько п'ятої частини осіб - із ідіопатичною епілепсією. У всіх етіологічних групах серед хворих з болем голови переважали жінки. Міжкітальні болі голови відмічено у 80,3% хворих з цефалгіями, перікітальні - у 54,1%. Серед останніх найчастіше хворих турбували посткітальні болі (44,6%), прекітальні виникали у 12,5% хворих, інтракітальні - у 1,2% пацієнтів. Посткітальні болі виникали переважно після вторинно-генералізованих, а прекітальні - перед простими парціальними нападами. Між- та посткітальний біль голови вірогідно частіше виникав у пацієнтів із симптоматичною епілепсією загалом, особливо при судинній, посттравматичній епілепсії та при епілепсії внаслідок об'ємних утворів головного мозку або наслідків їх видалення. Міжкітальні болі мали характер первинних у 42,3% осіб з болями голови. У 57,7% хворих болі голови були або вторинними (23,2%), або неклассифікованими (34,5%), причому більшість із них спостерігали у хворих із симптоматичною епілепсією (79-68,7%).

Висновки. Болі голови різного регістру були частим коморбідним розладом у хворих на епілепсію (у 41,6% хворих), особливо у пацієнтів із симптоматичною епілепсією. Первинні болі голови частіше виникали у хворих з криптогенною та ідіопатичною епілепсією, а вторинні і неклассифіковані - у пацієнтів із симптоматичною епілепсією. Вторинні міжкітальні та перікітальні болі голови виникали у хворих із симптоматичною судинною, посттравматичною епілепсією та при об'ємних утворах головного мозку, ймовірно, внаслідок порушень гемо- та ліквороциркуляції, внутрішньочерепної гіпертензії. Лікування коморбідного болю голови у хворих на епілепсію слід проводити, враховуючи їх тип.

Ключові слова: коморбідні болі голови, типи болю голови, етіологія епілепсії

Abstract

TYPES OF COMORBID HEADACHES AND THE ETIOLOGY OF EPILEPSY

L.B. MARYENKO

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To establish the frequency and relationships of comorbid headache (HA) types and the etiology of epilepsy (E) in patients with disease duration of greater than 5 years.

Methods. Of 404 patients with epilepsy (PWEs), a group of 168 patients with HA of various types was followed. All patients underwent standard investigations, including EEG and CT/MRI to determine the etiology of epilepsy. To determine the HA types and their relationships with epileptic seizures, a targeted questionnaire for PWEs and comorbid HA was used. Types of HA were determined according to the International Classification of Headache Disorders (2004).

Results. Various HA types occurred in about half of patients with symptomatic epilepsy; more than one-third had cryptogenic epilepsy, and one-fifth had idiopathic epilepsy. Females were more common in all etiological groups. Interictal HAs were present in 80.3% of patients with cephalgias, and periictal HAs were present in 54.1%. Of the periictal HAs, they were postictal in 44.6%, preictal in 12.5%, and intraictal in 1.2% of PWEs. Postictal HAs started more frequently after secondary generalized seizures, and preictal HAs started more frequently before simple partial seizures. Inter- and postictal HAs occurred more commonly in symptomatic epilepsy, especially in vascular, posttraumatic epilepsy and epilepsy due to brain tumors or following their removal. Interictal HAs were primary in 42.3% of PWEs. In 57.7% of patients, HAs were either secondary (23.2%) or unclassified (34.5%), and the majority was present in patients with symptomatic epilepsy (68.7%).

Conclusions: HAs of various types were frequent in PWEs (41.6%), especially in those with symptomatic epilepsy. Primary HAs occurred more frequently in cryptogenic and idiopathic epilepsy, while secondary and unclassified HAs were present predominantly in symptomatic epilepsy. Secondary inter- and postictal HAs were reported more often in vascular, posttraumatic epilepsy and epilepsy due to brain tumors or following their removal, probably due to blood and CSF circulation disorders resulting in intracranial hypertension. The types of comorbid HAs should be considered when selecting an appropriate treatment for PWEs.

Key words: comorbid headaches, types of headache, etiology of epilepsy

Вступ

Епілепсія (Е) та болі голови (БГ) є двома найпоширенішими неврологічними розладами [14], які спо-

стерігають у різних вікових групах. Більше 70 млн. осіб у світі терплять на Е [9], а від БГ потерпає 46% дорослої популяції, із них - 11% мають мігрень, 42% - БГ напруження, 3%- хронічні щоденні БГ [12].

Клінічні зв'язки між БГ і Е знайшли своє відображення у Міжнародній класифікації болів голови (МКБГ) 2004 р. [13], де у розділі 1, присвяченому мігрени, є рубрика 1.5.5- напад, що викликаний мігренню, та у розділі 7 (БГ, пов'язані із не судинними внутрішньочерепними ураженнями) - рубрика 7.6.1 - епілептична гемікранія та 7.6.2 - постіктальний БГ. У коментарях до класифікації мігрень та Е розглядаються як клінічні вияви пароксизмального мозку.

При коморбідності Е з БГ пацієнти несуть подвійний клінічний і медикаментний тягар, адже кількість ліків, які вони приймають, збільшується, що впливає на взаємодію препаратів і приводить до значного навантаження на гепато-біліарну систему [4], і така коморбідність значно погіршує прогноз Е [15]. Незважаючи на значущість описаної проблеми, багатьма авторами підкреслюється, що БГ у хворих на Е у повсякденній практиці лікарі-неврологи звертають мало уваги, зосереджуючись лише на клінічних виявах епілептичних нападів [3, 6].

Хворі на Е мають БГ різного регістру.

Періктальними БГ вважаються ті, що виникають у безпосередньому зв'язку із появою нападу: передують (преіктальні), супроводжують приступ (інтраіктальні), або виникають відразу після нього (постіктальні). Інтеріктальні БГ виникають у міжприступному періоді і можуть бути зумовлені як основним захворюванням (вторинні БГ), так і мати характер первинних БГ (мігрені, БГ напруги, кластерних цефалгій тощо). Типи БГ (первинні або вторинні) визначають, керуючись критеріями МКБГ [13].

У науковій літературі висліди щодо частоти БГ у хворих на Е та їх приналежності до групи первинних або вторинних суттєво різняться. У більшій кількості праць розглядають лише коморбідність Е із мігренню, оскільки останнім часом виявляють все більше доказів того, що ці два захворювання мають спільні патофізіологічні механізми виникнення нападів, які полягають у підвищеній збудливості нейронів внаслідок порушень функціонування іонних каналів у цих клі-

тинах. Виявлено також генетичну спорідненість цих захворювань, наявність спільних локусів на хромосомах для ідіопатичної Е та мігрені [11].

Інтраіктальний БГ, як єдина маніфестація епілептичного нападу, трапляється надзвичайно рідко [8], преіктальні БГ виникають у близько 2-5% хворих [1,5], натомість постіктальні болі виникають у 37-51% пацієнтів [5], причому вважається, що більшість із них носять характер мігренних або БГ напруги [3, 13]. Існує думка, що постіктальний біль у більшій кількості випадків можна розцінювати як мігренний напад, спровокований епілептичним приступом [10]. Міжприступні БГ відмічають у близько половини усіх пацієнтів з Е [5]. Вважається, що їх характер відповідає критеріям мігрені або БГ напруги, хоча значна частина із них залишаються неklasифікованими [16].

Існують поодинокі дослідження щодо частоти і характеру БГ у хворих з Е залежно від її етіології. Так, у праці Yankovsky A.E. et al. [16] у хворих з вогнищевою Е не відмічено кореляцій між структурною патологією мозку і появою болів, крім випадків артеріовенних мальформацій, але вказується, що преіктальні БГ у хворих зі склерозом гіпокампу співпадали з боку ураження скроневої частки. За вислідами Toldo I. et al. [2] БГ виникали утричі частіше у пацієнтів із криптогенною порівняно із ідіопатичною Е. Існують висліди, що БГ частіше виникають при потиличній локалізації епілептогенного вогнища, як, наприклад, при синдромі Панайотопулоса [7].

Метою дослідження було визначення частоти й залежності типів коморбідного БГ від етіології Е у хворих із тривалістю захворювання понад 5 років.

Матеріал і методи

Під нашим постійним тривалим спостереженням протягом 5-26 років (у середньому $8,5 \pm 3,0$) перебували 404 хворих, із них 202 чоловіки та стільки ж жінок. Із симптоматичною Е - 236 (58,4%) хворих, криптогенною Е - 130 (32,2%) та ідіопатичною Е - 38 - (9,4%), віком від 8 до 83 років (середній вік $36,8 \pm 8,4$). На час кінцевої оцінки стану хворих їм було щонайменше 18 років. Усім пацієнтам проведено стандартне комплексне обстеження: клінічно-неврологічне, електроенцефалографічне (ЕЕГ) та нейровізуалізаційне (КТ/

Таблиця 1

Кількість хворих з БГ при різній етіології Е

Етіологія Е	Симптоматична Е (n=236)		Криптогенна Е (n=130)		Ідіопатична Е (n=38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хворі з БГ	115	48,7	46	35,4	7	18,4

МРТ) для верифікації діагнозу та визначення можливої етіології Е. Окрему групу спостереження становили 168 осіб (41,6% від усіх хворих), які висловлювали скарги на БГ різного характеру. Для визначення типу БГ та його зв'язку із виникненням епілептичних нападів ми використали опрацьований нами опитувальник, за допомогою якого визначали частоту, локалізацію, латералізацію, провокуючі фактори, тривалість та характер болів, їх часовий зв'язок із виникненням епілептичних нападів, враховували супровідну симптоматику (нудоту, блювання, фонофотобію, тощо), відповідь на застосування знеболюючих ліків. Тип БГ визначали згідно критеріїв МКБГ [13].

Статистичний аналіз проводили з допомогою програми Statistica 6.0. Для визначення ступеню та характеру зв'язку між параметрами дослідження використано статистичний метод групування та однофакторного дисперсійного аналізу (апостеріорний критерій Шеффе) та кореляційний аналіз (лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона). Усі зазначені у статті відмінності та зв'язки є статистично значимими на рівні $p \leq 0,05$, або статистично вірогідними на рівні $p > 0,01$.

Результати й обговорення

У групі 168 хворих із БГ було 75 чоловіків (44,%) і 93 жінки (55,4%). Хворих із симптоматичними формами Е було 115 (68,5% пацієнтів із цієї групи), з криптогенними - 46 (27,4%), з ідіопатичними - 7 (4,2%).

Кількість хворих з БГ залежно від етіології Е представлено у табл. 1.

БГ турбували майже половину хворих із

симптоматичною, більше третини пацієнтів - із криптогенною і близько п'ятої частини осіб - із ідіопатичною епілепсією. Із допомогою статистичного методу групування та однофакторного дисперсійного аналізу (апостеріорний критерій Шеффе) також підтверджено, що БГ загалом частіше спостерігали у хворих із симптоматичною епілепсією, ніж у хворих із ідіопатичною ($p \leq 0,01$) та криптогенною ($p \leq 0,05$) епілепсією ($ME_{ід} = 0,18$, $ME_{крипт} = 0,35$, $ME_{симп} = 0,49$).

Поділ хворих з БГ за статтю та етіологією Е. подано у табл. 2. У всіх етіологічних групах серед хворих з БГ переважали жінки.

При використанні опитувальника було з'ясовано, що найчастіше у хворих виникали міжкіктальні БГ - 137 осіб, 80,3% хворих із БГ та 33,9% від усіх пацієнтів. Періктальні болі відмічено у 91 пацієнта, 54,1% та 22,5%, відповідно, причому у 58 осіб (34,5% і 14,4%) поєднувались між- і періктальні болі. Серед останніх найчастіше виникали болі після нападів (постіктальні) - 75 хворих (44,6% пацієнтів із БГ і 18,6% від усіх хворих) значно рідше - преіктальні (21 хворий - 12,5% і 5,2%), а болі, які супроводжують напад (інтраіктальні), відмітили лише у 2 пацієнтів (1,2% хворих із БГ і 0,5% від усіх пацієнтів). Постіктальні болі статистично вірогідно частіше виникали після вторинно генералізованих судомних нападів ($r = 0,10$, $p \leq 0,05$) і дуже рідко після простих парціальних приступів ($r = -0,12$, $p \leq 0,05$). Натомість преіктальні БГ, навпаки, частіше виникали перед простими вогнищевими нападами ($r = 0,11$, $p \leq 0,05$).

На відміну від вторинно генералізованих судомних нападів, БГ при ідіопатичній Е після

Таблиця 2

Залежність частоти БГ від статі хворих та етіології Е

Симптоматична Е				Криптогенна Е				Ідіопатична Е			
Усього чоловіків (n=133)		Усього жінок (n=103)		Усього чоловіків (n=57)		Усього жінок (n=73)		Усього чоловіків (n=12)		Усього жінок (n=26)	
чоловіки з БГ		Жінки з БГ		Чоловіки з БГ		Жінки з БГ		Чоловіки з БГ		Жінки з БГ	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
59	44,4	56	54,4	15	26,3	31	42,5	1	8,3	6	23,1

первинно генералізованих приступів ($r=-0,10$, $p\leq 0,05$) і після абсансів ($r=-0,11$, $p\leq 0,05$) майже не виникали.

При статистичному опрацюванні вислідів було з'ясовано, що міжприступні БГ були прямо пов'язані із перііктальними ($r=0,35$, $p\leq 0,01$), постіктальними ($r=0,28$, $p\leq 0,01$) та преіктальними болями ($r=0,21$, $p\leq 0,01$), отже, ці болі у хворих часто поєднувалися.

Проведено аналіз частоти та типів БГ у хворих із симптоматичними формами Е залежно від її етіології (судинна, післяінфекційна, перинатальна, післятравматична, при об'ємних утворах головного мозку або наслідках їх видалення, вадах розвитку мозку, розсіяному склерозі, мезіальному темпоральному склерозі, гіпоксично-метаболічних розладах, алкоголізмі).

Вислиди щодо частоти БГ різного регістру серед усіх хворих із симптоматичною Е подано у табл. 3.

При статистичному опрацюванні матеріалу виявлено, що міжіктальні болі вірогідно частіше виникали у пацієнтів із симптоматичною Е ($r=0,15$, $p\leq 0,01$), особливо із симптоматичною судинною етіологією ($r=0,20$, $p\leq 0,01$), симптоматичною етіологією у зв'язку із наслідками черепно-мозкових травм ($r=0,13$, $p\leq 0,01$), симптоматичною етіологією, пов'язаною із об'ємними утворами або наслідками їх видалення ($r=0,18$, $p\leq 0,01$). Відносно рідко БГ різного регістру турбували пацієнтів із мезіальним темпоральним склерозом (13,3% осіб із цією етіологією) та з вадами розвитку мозку (25,0% таких хворих). Ці висновки стосуються також перііктальних БГ, які вірогідно частіше виникали у хворих тих самих

етіологічних груп: при судинній ($r=0,11$, $p\leq 0,05$), посттравматичній Е ($r=0,12$, $p\leq 0,05$) та Е при об'ємних утворах головного мозку ($r=0,13$, $p\leq 0,01$). Відмічено, що преіктальні БГ статистично вірогідно частіше траплялися у хворих на Е внаслідок об'ємних утворів головного мозку або наслідками їх видалення та після перенесених черепно-мозкових травм ($r=0,13$, $p\leq 0,01$). Цей симптом виникав у продромі нападу, можливо, внаслідок ліквороциркуляторних порушень.

Пре- та інтраіктальні БГ були прямо пов'язані із простими парціальними нападами ($r=0,11$, $p\leq 0,05$), що відповідає клініці пароксизмів, які проходять зі збереженою свідомістю, і хворий може описати біль, який супроводжує приступ.

Тип БГ у міжіктальному періоді при симптоматичній Е був визначений як мігреньний у 10 (8,7%) осіб, при криптогенній Е - у 8 (17,4%), при ідіопатичній - у 4 (57,1%). Це може бути ще одним свідченням того, що Е і мігрень мають спільні патофізіологічні механізми виникнення мігреньних і епілептичних нападів, особливо у хворих зі спадковою схильністю (ідіопатична Е) [11].

Критеріям епізодних або хронічних БГ напруги відповідали міжіктальні болі у 26 (22,6%) осіб із симптоматичною Е, у 21 (45,7%) - із криптогенною та у двох - із ідіопатичною Е (28,6%). Серед усіх хворих не відмічено випадків кластерних цефалгій або інших рідких варіантів первинних БГ.

У більшості кількості осіб із симптоматичною Е (79 - 68,7%) міжіктальні болі не відповідали критеріям первинних БГ голови згідно МКБГ [7], а були, очевидно, пов'язані із артеріальною і/або внутрішньочерепною гіпертензією у групах із су-

Таблиця 3

Частота БГ різного регістру у хворих ($n=115$) залежно від етіології симптоматичної Е

Етіологія симптоматичної Е	Абс.	Хворі цієї групи (%)	Хворі із симптоматичною епілепсією (%)
Судинна ($n=45$)	31	68.9	26.9
Післятравматична ($n=46$)	28	60.9	24.3
Післяінфекційна ($n=44$)	19	43.2	16.5
Об'ємні утвори або наслідки їх видалення ($n=16$)	13	81.3	11.3
Перинатальна ($n=30$)	9	30.0	7.8
Алкогольна ($n=12$)	5	41.7	4.3
Вади розвитку мозку ($n=16$)	4	25.0	3.5
Розсіяний склероз ($n=5$)	2	40.0	1.7
Мезіальний темпоральний склероз ($n=15$)	2	13.3	1.7
Метаболічні ($n=6$)	2	33.3	1.7
Дитячий церебральний параліч ($n=4$)	1	35.0	0.9
Хвороба Альцгеймера ($n=1$)	0	0	0

динною, посттравматичною, пухлинною етіологією. При іншій етіології симптоматичної Е (вадах розвитку мозку, мезіальному темпоральному склерозі і т.ін.) БГ можна розцінювати як неklasифіковані, оскільки вони не мали чітких критеріїв первинних або вторинних БГ, що підкреслювали також Yankovsky A.E. et al. [16]. При криптогенній та ідіопатичній Е первинні БГ констатовано у більшій кількості осіб - у 54,3% і 85,7% хворих цих груп, відповідно.

Отже, серед усіх пацієнтів із БГ у 71 осіб (42,3%) міжкітальні болі мали характер первинних. У 97 (57,7%) хворих БГ були або вторинними (39 - 23,2%), або неklasифікованими (58 - 34,5%), причому більшість із них спостерігали у хворих із симптоматичною Е. Тому, на нашу думку, твердження, що переважаюча кількість БГ у хворих на Е є первинними, може бути сумнівним, що також підкреслюють Schankin C.J., Straube A. (2012), вважаючи, що не існує "чистих" первинних і вторинних БГ, оскільки можливе виникнення вторинних болів при існуючих первинних за умови появи додаткових причин і, навпаки, вторинні болі можуть в подальшому набути ознак первинних БГ [10].

Висновки

1. БГ різного регістру є частим коморбідним розладом у хворих на Е. У нашому дослідженні вони виникали у 41,6% хворих.
2. БГ найчастіше виникали у пацієнтів із симптоматичною Е, менше за частотою у хворих із криптогенною і найрідше - при ідіопатичній Е.
3. Первинні БГ частіше виникали у хворих із криптогенною та ідіопатичною Е, а вторинні і неklasифіковані - у пацієнтів із симптоматичною Е.
4. Вторинні міжкітальні та перикітальні БГ виникали у хворих із симптоматичною судинною, посттравматичною Е та при об'ємних утворах головного мозку, ймовірно, внаслідок порушень гемо-та ліквороциркуляції, внутрішньочерепної гіпертензії.

5. Лікування коморбідної цефалгічної симптоматики слід проводити диференційовано, виходячи із типу БГ у хворих на Е.

Література

1. Cai S. Peri-ictal headache in children: prevalence and character/ Cai S., Hamiwka L.D., Wirrell E.C.// *Pediatr Neurol.*-2008.-V.39(2)P.91-96.
2. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center/ Toldo I., Perissinotto E., Menegazzo F., et al.// *J Headache Pain.*-2010.-V.11(3).-P.235-240.
3. Ekstein D. Postictal headache/Ekstein D., Schachter S.C.// *Epilepsy Behav.*-2010.-V.19(2).-P.151-155.
4. Ferreira T.P. Comorbidities associated with epilepsy and headaches/Ferreira T.P., Coan A.C., Guerreiro C.A.M.// *Arq. Neuro-Psiquiatr.*-2012.-V.70.-N.4.-P.274-277.
5. Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics/ F?rderreuther S., Henkel A., Noachtar S., Straube A.// *Headache.*-2002.-V.42(7).-P.649-655.
6. Headache in patients with epilepsy: A prospective incidence study / Kwan P., Man C. B. L., Leung H. et al.// *Epilepsia.*-2008.-V.49(6).-P.1099-1102.
7. Ictal headache and visual sensitivity/Piccoli M., Parisi P., Tisei P., et al.// *Cephalgia.*-2009.-V.29.-P.194-203.
8. Ictal headache: headache as first ictal symptom in focal epilepsy/ Dainese F., Mai R., Francione S., et al.// *Epilepsy Behav.*-2011.-V.22.-P.790-792.
9. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy/ Brodie M.J., Barry S.J., Bamagous G.A. et al.// *Neurology.*-2012.-V.78(20).-P.1548-1554.
10. Schankin C.J. Secondary headaches: secondary or still primary?/ Schankin C.J., Straube A.// *J Headache Pain.*-2012.-V.13(4).-P.263-270.
11. Shared loci for migraine and epilepsy on chromosomes 14q12-q23 and 12q24.2-q24.3/ Polvi A., Siren A., Kallela M. et al.// *Neurology.*-2012.-V.78(3).-P.202-209.
12. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide/Stovner L.J., Hagen K., Jensen R. et al.// *Cephalgia.*-2007.-V.27.-P.193-210.
13. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition // *Cephalgia.*-2004.-V.24.-Suppl 1.-P.1-160.
14. Treiman D.M. Management of refractory complex partial seizures: current state of the art. Treiman D.M. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.*-2010.-V.6.-P.297-308.
15. Velioglu S.K. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study / S.K.Velioglu, C. Boz, M. Ozmenoglu // *Cephalgia.*-2005.-V.25(7).-P.528-535.
16. Yankovsky A.E. Characteristics of headache associated with intractable partial epilepsy/Yankovsky A.E., Andermann F., Bernasconi A.// *Epilepsia.*-2005.-V.46(8).-P.1241-1245.