

## ОЦЕНКА ОРГАНИЗАЦИИ БОДРСТВОВАНИЯ И СНА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Арапова Ю.Ю.<sup>1,2</sup>, Росторгуев Э.Е.<sup>1</sup>, Кузнецова Н.С.<sup>1</sup>, Протасова Т.П.<sup>1</sup>, Вербицкий Е.В.<sup>2</sup>, Шихлярова А.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, e-mail: shikhliarova.a.@mail.ru;

<sup>2</sup>Институт аридных зон Южного научного центра РАН, Ростов-на-Дону, e-mail: juli.arapova@yandex.ru

В настоящем исследовании представлены пилотные данные по изучению влияния первичной опухоли головного мозга на когнитивные функции и организацию биоэлектрической активности мозга в цикле сон-бодрствование до резекции и после ее. Установлено, что степень нарушения когнитивных функций имеет определенную зависимость от объема опухоли. Нарушения когнитивных функций у этих пациентов сочетаются с отклонениями в биоэлектрической активности мозга в цикле сон-бодрствование, проявляющимися доминированием в ЭЭГ дельта-ритма и его большей амплитуды в контралатеральной области локализации опухоли. Данные изменения биоэлектрической активности мозга являются достаточно устойчивыми в послеоперационном периоде. В послеоперационном периоде в ЭЭГ бодрствования вышеописанные феномены сохраняются, тогда как в ЭЭГ сна большая амплитудная асимметрия смещается в полушарие локализации опухоли.

Ключевые слова: опухоль головного мозга, когнитивные функции, стадии сна.

## ASSESSMENT OF WAKE-SLEEP ORGANISATION IN PATIENTS WITH BRAIN TUMOR

Arapova Yu.Yu.<sup>1,2</sup>, Rostorguev E.E.<sup>2</sup>, Kuznetsova N.S.<sup>2</sup>, Protasova T.P.<sup>2</sup>, Verbitsky E.V.<sup>2</sup>, Shikhliarova A.I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: shikhliarova.a.@mail.ru;

<sup>2</sup>Institute of Arid Zones Southern Scientific Centre RAS, Rostov-on-Don, e-mail: juli.arapova@yandex.ru

The primary data about brain tumor relation with cognitive functions and EEG of sleep-wakefulness cycle were presented. It is shown cognitive deficits may be affected by the tumor, and intensity of cognitive functions depended on tumor volume. Cognitive deficits in primary brain-tumor patients related to alterations in EEG of wakefulness and sleep, notably, delta-activity dominance and amplitude asymmetry in contralateral hemisphere with tumor distribution presented. EEG of wakefulness on the 7th days after surgery had the same parameters as EEG of wakefulness before surgery had. On the 7th days after surgery amplitude asymmetry of sleep EEG registered in hemisphere where tumor distribution was. On the 7th days after surgery the second stage and delta-sleep durations increased.

Keywords: brain tumor, cognitive functions, sleep stages.

Опухоли центральной нервной системы занимают первое место по среднегодовым темпам прироста заболеваемости в России, что обуславливает целесообразность разработки методов ранней диагностики новообразований и выявления наиболее значимых прогностических факторов, определяющих тактику лечения и реабилитации больных с данной патологией [2; 7].

Известно, что более чем в 80 % наблюдений у пациентов с опухолями головного мозга (ОГМ) проявляются различные когнитивные девиации, которые могут быть обусловлены самим заболеванием или являться побочным эффектом лечения, следствием неврологических заболеваний, депрессии, тревоги, нарушения сна [3; 4]. Из всех перечисленных симптомов нарушение сна является одним из самых тяжелых и часто

встречаемых среди пациентов данной категории. Наиболее распространенные из них – это инсомния, нарушения дыхания во время сна и гиперсомния [3].

Традиционно физиологическая оценка изменений биоэлектрической активности мозга при ОГМ используется в клинике для локализации очага и определения степени общемозговых изменений. В серии работ Н.П. Бехтеревой (1960) [1] показано, что в области локализации новообразования в коре головного мозга возникают функциональные изменения мозговой ткани с формированием очага возбуждения либо торможения, что отражается в выраженности физиологических и патологических компонентов в биоэлектрической активности мозга. Соответственно физиологическая оценка изменений электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в цикле сон-бодрствование у больных с опухолевым поражением головного мозга представляет несомненный интерес для понимания механизмов, касающихся локализации функций в коре, взаимодействия больших полушарий с подкорковыми и стволовыми структурами. Полученные данные могут способствовать принятию конкретных мер, которые внесут вклад в профилактику и лечение нарушений сна у больных ОГМ.

В соответствии с этим целью работы определено исследование когнитивных функций и организации ночного сна у пациентов с первичной опухолью головного мозга до оперативного вмешательства и после удаления.

#### **Методика исследования**

Были обследованы 6 пациентов обоего пола в возрасте от 15 до 64 лет с первичными глиальными опухолями супратенториальной локализации. Пациенты находились на лечении в отделении нейроонкологии ФГБУ РНИОИ г. Ростова-на-Дону в 2016 г. Глиомы астроцитарного ряда GRI-II выявлены у пяти пациентов, у одного пациента обнаружена анапластическая астроцитома GRI-III. Опухоли с локализацией в лобной доле головного мозга наблюдались у четырех пациентов, височной доли – у двух. Объем опухоли и зоны перифокального отека оценивали по данным МРТ с использованием формулы:

$$V = \pi/6 * A * B * C,$$

где А, В, С – максимальные диаметры размеров опухоли и зоны распространения отека в трех перпендикулярных проекциях,  $\pi = 3.14$ .

У всех пациентов до операции (тотальная резекция опухоли) и на седьмые сутки после нее оценивали выраженность когнитивных нарушений и проводили полисомнографическое исследование ночного сна. Исследования были проведены с соблюдением этических стандартов Декларации Хельсинки (1964), с получением у пациентов предварительного письменного согласия.

Тестирование пациентов проводилось в отдельном помещении подготовленным специалистом в присутствии лечащего врача. Были использованы тест «Батарея лобной дисфункции» (англ. Frontal assessment battery, FAB [5]), краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination, MMSE [6]), тест рисования часов [9].

Регистрацию ночного сна осуществляли с 21 часа вечера до 7 часов утра следующего дня на электроэнцефалографе-регистраторе «Энцефалан ЭЭГР-19/26» (Медиком МТД, Таганрог) в соответствии с международными стандартами [10]. Регистрировали ЭЭГ в монополярных отведениях F3,F4,C3,C4,O1,O2 (референтные электроды A1+A2), билатеральную электроокулограмму (правый, левый глаз), электромиограмму подъязычной мышцы, частоту дыхания в абдоминальном и торакальном отведениях, электрокардиограмму и пульсоксиметрию. Анализ полисомнограмм с выделением фаз и стадий сна осуществлялся тремя экспертами в соответствии с международными стандартами [10].

Рассчитывали общую продолжительность сна, первой, второй, третьей, парадоксальной его стадий и общее время бодрствования во время сна. Латентный период развития сна рассчитывали как время после выключения света до появления феноменов второй стадии сна. Процентную представленность второй стадии, дельта-сна и парадоксальной стадии сна определяли по отношению к общей продолжительности сна. Амплитудную асимметрию ЭЭГ рассчитывали автоматически с использованием программных средств Энцефалан для состояний: расслабленного бодрствования с закрытыми глазами, второй стадии, дельта-сна и парадоксальной стадии ночного сна.

Данные обрабатывали, используя пакет программ Statistica 8, использовали методы описательной статистики (все данные представлены как среднее значение и его стандартное отклонение,  $M \pm SD$ ) и корреляционный анализ Пирсона.

### Результаты исследования

В таблице 1 представлены данные пациентов и результаты бланкового тестирования до хирургического вмешательства и на седьмые сутки после операции. Оценка выраженности когнитивных нарушений до операции показала, что у двух пациентов они определялись как умеренные, у двух – выраженные и у двух – отсутствие нарушений.

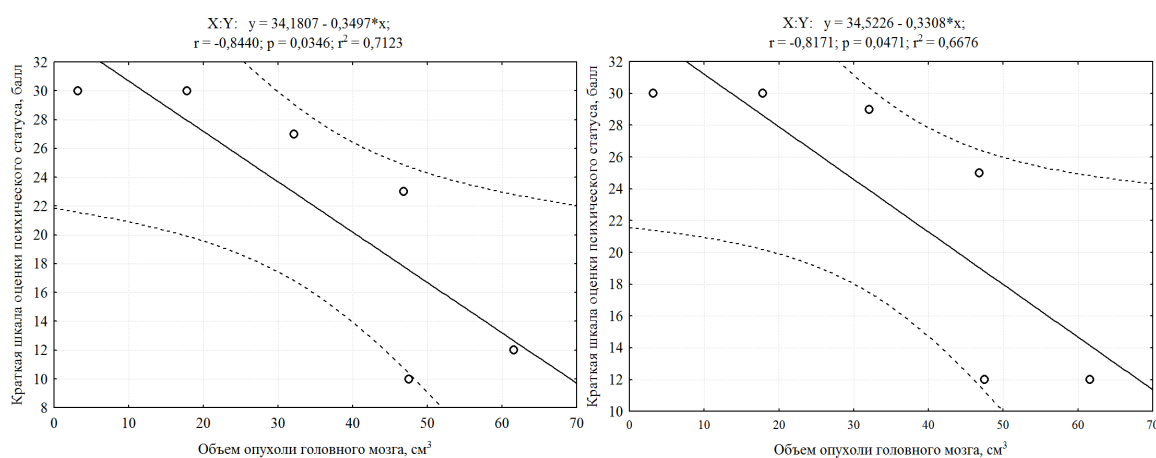
Таблица 1

Результаты тестирования пациентов до операции и на седьмые сутки после операции

Пациент		1	2	3	4	5	6	$M \pm SD$
Объем опухоли, см <sup>3</sup>		32.1	46.8	47.5	17.8	61.6	3.2	34.8±21.5
До опера	Краткая шкала оценки психического статуса, балл	27	23	10	30	12	30	22.0±8.9

	Тест «Батарейка лобной дисфункции», балл	12	9	7	17	12	18	12.5±4.3
	Тест рисования часов, балл	10	4	5	10	7	10	7.2±2.7
7 сутки после операции	Краткая шкала оценки психического статуса, балл	29	25	12	30	12	30	23.0±8.7
	Тест «Батарейка лобной дисфункции», балл	18	12	9	16	11	18	14.0±3.8
	Тест рисования часов, балл	10	4	9	10	7	10	8.3±2.4

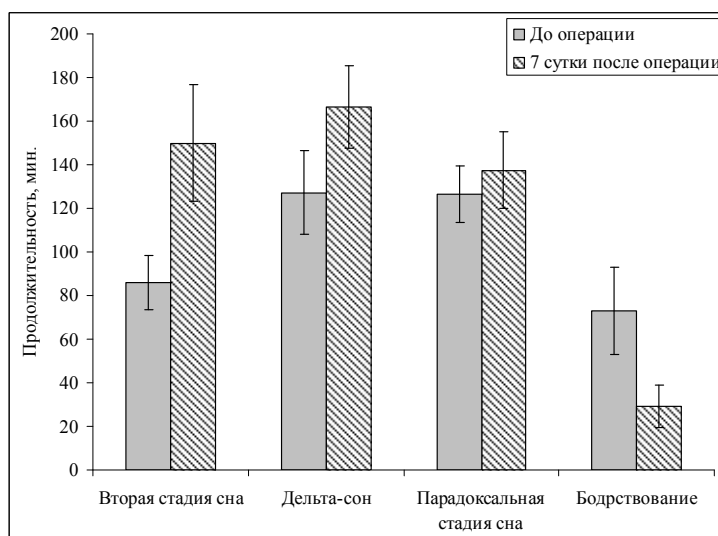
Согласно данным корреляционного анализа Пирсона степень нарушений когнитивных функций у пациентов в предоперационном периоде ( $r = -0.84$ ;  $p = 0.04$ ) в 71 % случаев и на седьмые сутки после операции ( $r = -0.82$ ;  $p = 0.04$ ) в 67 % зависела от объема опухоли (рис. 1). Как представлено в таблице 1, у пациентов 1, 2, 3, 5 с большим объемом опухоли мозга до операции выявлены значимые нарушения когнитивных функций, которые в послеоперационном периоде сохранялись, но с меньшей степенью выраженности. У пациентов с небольшим объемом новообразований мозга (пациенты 4, 6) нарушений когнитивных функций не было выявлено.



*Рис. 1. Графическое представление отрицательной корреляционной связи между объемом опухоли и балльными значениями «Краткой шкалы оценки психического статуса» пациента в предоперационном периоде (график слева) и на седьмые сутки после операции (график справа)*

Анализ структуры ночного сна пациентов с большим объемом ОГМ (пациенты 1, 2, 3 и 5) позволили выявить сокращение латентного периода начала сна (не превышал 5 минут) и сокращение представленности его неглубоких стадий сна: вторая стадия сна у этих пациентов составила 21.5 % от общей продолжительности сна (у здоровых людей она составляет 40–50 % [8]). Установлено увеличение представленности дельта-сна до 31,6 % (в

норме 20–27 %), парадоксальной стадии сна до 28,5 % (в норме 17–25 %) и времени бодрствования во время сна до 16,8 % (в норме 5 %). Сравнительный анализ продолжительности стадий сна до операции и на седьмые сутки после нее представлен на рисунке 2. Показано, что после операции выявлено значительное увеличение продолжительности второй стадии и дельта-сна (относительно общей продолжительности сна составили 30,2 % и 33,5 %, соответственно), сокращение времени бодрствования во время сна.



*Рис. 2. Продолжительность стадий сна у больных с ОГМ в дооперационном периоде и на седьмые сутки после операции. На рисунке представлены средние значения и их стандартные отклонения*

Анализ ЭЭГ сна показал доминирование дельта-активности частотой 0,5–0,8 Гц с разным амплитудным градиентом на разных стадиях сна (от 46 мкВ во второй и парадоксальной стадиях – до 350 мкВ в дельта-сне) как до удаления опухоли, так и на седьмые сутки после операции. В дооперационном периоде на всех стадиях сна была отмечена амплитудная асимметрия в диапазонах дельта- и тета-активности с доминированием по амплитуде в полушарии контралатеральной локализации опухоли, а на седьмые сутки после операции – наоборот, в полушарии локализации опухоли.

Анализ ЭЭГ бодрствования до сна с закрытыми глазами показал доминирование альфа-ритма в затылочных областях. В области локализации опухоли регистрировали полиморфную дельта-активность частотой 2,0–4,0 Гц. Была отмечена выраженная амплитудная асимметрия в диапазонах дельта-, тета- и альфа-активности, отражавшаяся в повышении на 30–59 % амплитуды соответствующих ритмических составляющих в полушарии, пораженном опухолью. Асимметрия сохранялась и на седьмые сутки после удаления опухоли.

По данным литературы [1] при доброкачественных опухолях, например, при астроцитомах, медленные волны нешироко отмечаются по коре больших полушарий, выраженность медленных диффузных волн может варьировать по амплитуде и распространенности, однако степень их представленности ниже, чем при злокачественных опухолях. Регистрируются относительно сохранные нормальные регионарные различия корковых биопотенциалов: сохраняются доминирование альфа-ритма в задних отделах полушарий и наличие бета-ритма в лобных и прецентральных областях. В области очага выражены полиморфные дельта-волны частотой 2-4 Гц, амплитудой 40–100 мкВ, амплитуда альфа-ритма в этой зоне снижена по сравнению с другими областями. В областях мозга, непораженных опухолью, дельта-волны обычно меньшей амплитуды и перемежаются с сохранным альфа- и бета-ритмом. Опухоли больших полушарий характеризуются выраженностью межполушарной асимметрии (70–80 %), наличием очага патологической активности, в которой преобладают дельта-волны, особенно на стороне опухоли, на фоне сравнительно негрубых общемозговых изменений [1].

Выявленные нами особенности ЭЭГ бодрствования и сна соответствуют литературным данным об изменениях биоэлектрической активности мозга, пораженного опухолью. Эти изменения являются достаточно устойчивыми в послеоперационном периоде и могут быть связаны с длительностью процесса восстановления либо с необратимостью мозговых изменений, обусловленных опухолевой патологией, что требует дальнейшего исследования. Выявленное смещение большей амплитудной асимметрии в полушарие локализации опухоли в послеоперационный период может свидетельствовать об общем снижении электрогенеза в области операции.

Таким образом, первичная опухоль головного мозга (астроцитома) играет существенную роль в патогенезе нарушений когнитивных функций, в пользу чего свидетельствуют частные случаи их восстановления после хирургического вмешательства. Когнитивные нарушения у этих пациентов сочетаются с отклонениями в биоэлектрической активности мозга в цикле сон-бодрствование, проявляющиеся доминированием в ЭЭГ дельта-ритма и его большей амплитудой в контралатеральной области локализации опухоли. В послеоперационный период в ЭЭГ бодрствования вышеописанные феномены сохраняются, тогда как в ЭЭГ сна большая амплитудная асимметрия смещается в полушарие локализации опухоли. Выявлены нарушения в организации структуры ночного сна с некоторым их восстановлением в послеоперационном периоде.

### Список литературы

1. Клиническая электроэнцефалография / Академия медицинских наук СССР; [под ред. В.С. Русинова]. – М.: Изд-во «Медицина», 1973. – 340 с.
2. Солодкий В.А. Роль прогностических факторов при комбинированном или комплексном лечении супратенторальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности / В.А. Солодкий, С.М. Милуков, Н.В. Харченко, Т.П. Измайлов // Сибирский журнал онкологии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 56-61.
3. Armstrong T.S. Sleep-wake disturbance in patients with brain tumors / T.S. Armstrong, M.Y. Shade, G. Breton, M.R. Gilbert, A. Mahajan, M.E. Scheurer, E. Vera, A.M. Berger // Neuro Oncol. – 2016. – V. 128, I. 1. – P. 119-128.
4. Day J. Neurocognitive deficits and neurocognitive rehabilitation in adult brain tumors / J. Day, D.C. Gillespie, A.G. Rooney, H.J. Bulbeck, K. Zienius, F. Boele, R. Grant // Curr. Treat. Options Neurol. – 2016 – V. 18, I. 5. P. 22-28.
5. Dubois B., Litvan I. The FAB: A frontal assessment battery at bedside // Neurology. – 2000. – V. 55, I. 11. P. 1621-1626.
6. Folstein M.K., Folstein S.E., McHugh P.R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // Journal of Psychiatric research. – 1975. – V. 12, I. 3. P. 189-198.
7. Kit O.I. Activation therapy: theoretical and applied aspects / O.I. Kit, A.I. Shikhlyarova, G.V. Zhukova, G.Y. Maryanovskaya, L.P. Barsukova, E.P. Koro-beinikova, E.A. Sheiko, T.P. Protasova, O.F. Yevstratova, T.A. Barteneva, R.N. Salatov, G.Z. Sergostiants, D.P. Atmachidi // J. Cardiometry. – 2015. – № 7. – P. 22-29.
8. Kryger M., Roth Th., Dement W.C. Principles and Practice of Sleep Medicine. – Sixth edition. – Philadelphia: Elsevier, 2016. – P. 20-24.
9. Lovenstone S., Gauthier S. Management of dementia. – London: Martin Dunitz, 2001. – 138 p.
10. Rechtschaffen A., Kales A.A. Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: University of California, Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.