

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Заместители главного редактора

к.м.н., доцент Н.Л. Зуйкова
д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editors-in-Chief

N.L. Zuykova, PhD
Prof. N.A. Tyuvina, MD

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)
д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)
Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковский, президент Противозипелитической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Эвжен Ружицка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перукка, профессор, президент Международной противозипелитической лиги, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jerzy Majkowski, MD, PhD, President, Polish League Against Epilepsy; Head, Department of Epileptology, Epilepsy Diagnostic and Therapeutic Center, Warsaw, Poland
Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic
Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, President International League against Epilepsy, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Журнал издается
при научной поддержке
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

Спецвыпуск №1, 2015: ЭПИЛЕПСИЯ

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. П.Н. Власов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СПЕЦВЫПУСКА

д.м.н., проф. И.А. Жидкова (Москва)
д.м.н., проф. С.Н. Иллариошкин (Москва)
д.м.н., проф. В.А. Карлов (Москва)
д.м.н., проф. С.В. Котов (Москва)
д.м.н., проф. Н.Ю. Мухин (Москва)
д.м.н., проф. И.Е. Повереннова (Самара)
д.м.н., проф. И.Г. Рудакова (Москва)
д.п.н., проф. Л.А. Троицкая (Москва)
д.м.н., проф. Ж.Ю. Чефранова (Белгород)
д.м.н., проф. Н.А. Шнайдер (Красноярск)

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14;

e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г., перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; (спецвыпуск 1): 1–64.

Отпечатано в типографии «Деком».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 41239 в каталоге «Пресса России».

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке <http://www.elibrary.ru>
на сайте издательства: <http://www.ima-press.net>

Л Е К Ц И Я

Власов П.Н.

Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией	4
--	---

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И

Григорьева И.А., Троицкая Л.А.

Факторы, влияющие на стигматизацию пациентов с эпилепсией	10
---	----

Морозов Д.В.

Электроэнцефалографические изменения у детей, рожденных от родителей, больных эпилепсией	15
--	----

Волков И.В., Волкова О.К.

Идиопатическая затылочная эпилепсия, тип Гасто	19
--	----

Долинина А.Ф., Громова Л.Л., Мухин К.Ю.

Факторы риска трансформации фебрильных судорог в эпилепсию	22
--	----

Калинин В.А., Якунина А.В., Повереннова И.Е.

Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды	26
--	----

Головкина Н.В., Егорова А.Т., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В.

Новый взгляд на социально-гигиеническую характеристику беременных с эпилепсией	31
--	----

Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А.

Предварительные результаты эффективности генерического леветирацетама (эпитерра) в монотерапии эпилепсии у взрослых	36
--	----

Белова Ю.А., Якушина Т.И., Рудакова И.Г., Котов С.В.

Эпилепсия у больных рассеянным склерозом: особенности диагностики и терапии	41
---	----

Данилова Т.В.

Клинические особенности постинсультных эпилептических припадков	47
---	----

Калмыкова Г.В., Неретина А.Ф., Чефранова Ж.Ю.

Особенности эпилепсии у детей с опухолями головного мозга	54
---	----

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

Карлов В.А., Иллариошкин С.Н., Коваленко Г.А., Абрамычева Н.Ю.

Вариант идиопатической эпилепсии (наблюдение из практики)	60
---	----

И Н Ф О Р М А Ц И Я

Заключение Совета экспертов по применению вальпроатов у пациенток с эпилепсией	63
--	----

C O N T E N T S

L E C T U R E

Vlasov P.N.

Use of valproates in women of childbearing age and pregnant women with epilepsy	4
---	---

O R I G I N A L S T U D I E S A N D P R O C E D U R E S

Grigoryeva I.A., Troitskaya L.A.

Factors influencing the stigmatization of patients with epilepsy	10
--	----

Morozov D.V.

EEG changes in children born to epileptic parents	15
---	----

Volkov I.V., Volkova O.K.

Gastaut type idiopathic occipital epilepsy	19
--	----

Dolinina A.F., Gromova L.L., Mukhin K.Yu.

Risk factors for transition of febrile convulsions to epilepsy	22
--	----

Kalinin V.A., Yakunina A.V., Poverennova I.E.

Regularities in the course of epilepsy during various age periods	26
---	----

Golovkina N.V., Egorova A.T., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V.

A new view on the sociosanitary characteristics of pregnant women with epilepsy	31
---	----

Karlov V.A., Vlasov P.N., Zhidkova I.A.

Efficacy of generic levetiracetam (epiterra) in monotherapy for epilepsy in adult patients: preliminary results	36
--	----

Belova Yu.A., Yaukushina T.I., Rudakova I.G., Kotov S.V.

Epilepsy in patients with multiple sclerosis: specific features of diagnosis and therapy	41
--	----

Danilova T.V.

Clinical features of poststroke epileptic seizures	47
--	----

Kalmykova G.V., Neretina A.F., Chefranova Zh.Yu.

Specific features of epilepsy in children with brain tumors	54
---	----

C L I N I C A L C A S E S

Karlov V.A., Illarioshkin S.N.,

Kovalenko G.A., Abramychева N.Yu.

A variant of idiopathic epilepsy: Clinical note	60
---	----

I N F O R M A T I O N

The opinion of the Expert Council on the use of valproates in epileptic patients	63
--	----

Власов П.Н.

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО

«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, Москва, Россия

127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией

Рассматривается специфика назначения вальпроатов (препаратов вальпроевой кислоты — ВК) у молодых женщин детородного возраста с эпилепсией, обсуждаются клинические ситуации практического применения ВК во время беременности с учетом исходной эффективности терапии, типа эпилептических припадков и формы эпилепсии. Представлены несколько сценариев течения беременности и возможная врачебная тактика. Благодаря множественному механизму действия препараты ВК вот уже на протяжении 50 лет эффективно применяются в лечении идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных и симптоматических фокальных эпилепсий у пациентов различных возрастных групп, в том числе у женщин детородного возраста. Они также эффективно используются при маниах в структуре биполярных расстройств и для профилактики мигрени. Широта действия (эффективность в отношении различных типов припадков и форм эпилепсии), хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм, в том числе пролонгированного действия и формы для внутривенного введения, благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль делают ВК незаменимыми на современном этапе развития эпилептологии. Однако у ВК существуют определенные ограничения: они противопоказаны при некоторых формах митохондриальных энцефалопатий; при их назначении молодым женщинам требуется всесторонняя оценка возможных последствий терапии, особенно при планировании беременности, с исключительной осторожностью ВК следует применять в I триместре беременности. Идеальный вариант назначения ВК у молодых женщин фертильного возраста — в качестве монотерапии, с использованием минимальной эффективной суточной дозы и пролонгированных форм.

Ключевые слова: вальпроат; вальпроевая кислота; женщины детородного возраста; эпилепсия; беременность.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов П.Н. Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(специальный выпуск 1):4–9.

Use of valproates in women of childbearing age and pregnant women with epilepsy

Vlasov P.N.

*Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473*

The paper considers the specificity of using valproic acid (VA) preparations in young childbearing-aged women with epilepsy and discusses the clinical situations of practical application of valproates during pregnancy in view of the baseline efficiency of therapy, the type of epileptic seizures, and the form of epilepsy. It provides a few scenarios of the course of pregnancy and possible treatment policy. Owing to its multiple mechanism of action, VA has been effectively used to treat idiopathic (generalized/focal) cryptogenic and symptomatic focal epilepsies in patients of different age groups, including in childbearing-aged women. It is also effectively used to treat manias in the pattern of bipolar disorders and to prevent migraine. The range of action (the efficiency against different types of seizures and forms of epilepsy), good tolerance, a minimal aggravation risk, high continuous therapy rates, various drug dosage forms, including long-acting or intravenous formulations, and favorable pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles make VA indispensable at the present developmental stage of epileptology. However, VA has definite limitations: the drug is contra-indicated in some forms of mitochondrial encephalopathies; its prescription to young women requires comprehensive assessment of possible therapy consequences, especially in pregnancy planning, the drug should be used with extreme caution in the first trimester of pregnancy. The ideal variant of VA prescription in young women of fertile age is monotherapy, by using its minimal effective daily dose and sustained-release formulations.

Key words: valproate; valproic acid; childbearing-aged women; epilepsy; pregnancy.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For references: Vlasov P.N. Use of valproates in women of childbearing age and pregnant women with epilepsy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(special issue 1):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-4-9>

В последние годы произошел существенный количественный и качественный прорыв в изучении проблемы женского здоровья, ведения и исходов беременности у больных эпилепсией. Ведутся проспективные исследования отдаленного влияния противосудорожных препаратов (ПЭП) на физическое и психическое развитие ребенка, отслеживается спектр нервной и психической патологии в случаях, когда женщина во время беременности принимала тот или иной ПЭП. Таким образом, была накоплена некая критическая масса публикаций, потребовавшая пересмотра показаний для применения вальпроатов (препараты вальпроевой кислоты — ВК) у группы пациенток: девочек, женщин детородного возраста и беременных. Ниже представлены основные исследования, касающиеся спектра и частоты врожденных мальформаций, физического и умственного развития детей, психопатологических расстройств.

Согласно данным регистров, когортных исследований и результатам нескольких метаанализов, выявлен значительный риск врожденных мальформаций у детей, матери которых принимали ВК во время беременности: 10,73% (95% ДИ 8,16–13,29), оказавшийся существенно более высоким, чем в популяции (2–3%) [1]. Также было показано, что риск развития врожденных мальформаций дозозависим, однако порог, при котором риск исчезает, не установлен. В целом отмечено, что частота риска врожденных мальформаций при использовании ВК выше, чем при применении других ПЭП [1]. Данные мировой литературы свидетельствуют о высокой частоте врожденных мальформаций и малых аномалий при приеме матерью во время беременности препаратов ВК. Наиболее частые среди них: дефекты нервной трубки, лицевой дизморфизм, расщепление губы и неба, краниостеноз, сердечные, почечные и урогенитальные дефекты, врожденные недоразвития конечностей (включая двусторонние аплазии лучевых костей) и множественные аномалии различных систем организма. В настоящее время активно разрабатываются тесты для оценки риска развития данных дефектов на молекулярно-генетической основе [2].

В ряде исследований показано, что применение ВК во время беременности влияет на дальнейшее умственное и физическое развитие детей. Этот риск дозозависим, однако порог риска, как и в случае с врожденными мальформациями, не вычислен. Неизвестно также, в какие гестационные сроки развивается данное воздействие ВК на плод, возможно, оно происходит на протяжении всей беременности. Исследования, посвященные оценке развития ребенка до школы, свидетельствуют о том, что до 30–40% детей, матери которых во время беременности принимали препараты ВК, начинают позже ходить и говорить, имеют более низкие интеллектуальные способности и проблемы с экспрессивной и импрессивной речью и памятью [3–6].

В исследовании К.Л. Meador и соавт. [7] показано, что применение матерью во время беременности ВК приводило к снижению коэффициента интеллекта (IQ) у детей школьного возраста на 7–10 пунктов по сравнению с другими ПЭП. Хотя не исключена роль других сопутствующих факторов, авторы полагают, что полученные результаты могут быть независимыми от материнского IQ. Однако проблема многогранна, и исследования, проведенные в России, свидетельствуют о том, что в психофизическом развитии решающую роль может играть не принимаемый во время бере-

менности ПЭП, а социокультурные условия развития ребенка [8].

В настоящее время проведено несколько исследований отдаленных исходов применения ВК во время беременности, которые показывают 3-кратное увеличение частоты расстройств аутистического круга и 4-кратное — детского аутизма по сравнению с популяционными показателями. Отдельные публикации позволяют предполагать, что у таких детей развивается синдром дефицита внимания и гиперактивности [9–11].

Также показана определенная зависимость между приемом ВК и женским здоровьем, хотя эти данные достаточно противоречивы [12–14].

Приведенные выше положения требуют пересмотра показаний к применению препаратов ВК в группе девочек и женщин детородного возраста. И такая попытка была предпринята под эгидой Европейского медицинского агентства так называемым Комитетом фармакобдительности (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC). Комитет начал работу под руководством доктора June Raine в октябре 2013 г. и ровно через год в Лондоне опубликовал свой отчет [15].

Прежде всего, Комитет (PRAG) подтверждает, что ВК является эффективным средством терапии эпилепсии, маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах и профилактики мигрени. На основании клинических исследований и с учетом мнения экспертов комитет считает, что вальпроаты — эффективные препараты для терапии данных состояний у женщин, однако он остается в резерве при неэффективности или плохой переносимости альтернативных средств терапии. Применение ВК у женщин детородного возраста при данных состояниях должно осуществляться только при условии использования эффективных методов контрацепции. Также, по мнению Комитета, препараты ВК не должны использоваться у девочек, женщин детородного периода и при беременности даже в случаях, когда альтернативное лечение является неэффективным или плохо переносится. Основные рекомендации Комитета сводятся к известным положениям о том, что в идеальной клинической ситуации препараты ВК следует применять в качестве монотерапии, в минимальных эффективных суточных дозах и в виде пролонгированных форм. *Комитет по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) относит ВК к категории «D» (имеются доказательства риска для плода, однако польза применения может превышать риск) при применении во время беременности при эпилепсии (и при маниках)* в структуре биполярных расстройств; ВК категорически не применима для профилактики мигрени во время беременности (категория «X»). В медицинской практике можно использовать упрощенную трактовку классификации FDA: А — отсутствие риска; В (best — лучшие) — нет доказательств риска; С (caution — осторожность) — риск не исключен; D (dangerous — опасные) — риск доказан; X — препарат противопоказан при беременности. В таблице приведены категории риска применения ПЭП при беременности [16]. Данное разделение на категории достаточно удобно для применения, однако относится только к I триместру беременности, категории динамичны: к примеру, карбамазепин в 2012 г. относили к категории «С», а в настоящее время — к категории «D» [16]. Идет постоянный пересмотр категорий ПЭП, и для объективизации информации

наметилась тенденция к тому, что на официальном сайте FDA будут публиковаться все сведения о ПЭП, а лечащий врач уже сам будет принимать решение о его применении.

Оценка риска применения ПЭП при беременности (категории FDA, 2014)*

ПЭП (МНН)	Категория FDA
Нет	A, B
Ламотриджин, этосуксимид, леветирацетам, окскарбазепин, эсикарбазепин, лакосамид, зонисамид, перампанел	C
ВК, карбамазепин, примидон, фенитоин, клоназепам, топирамат	D

*По данным FDA Approved Drug Products <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>; дата обращения 14.01.2015.

Наша практика показывает, что каждая пациентка должна быть осведомлена относительно риска приема ВК и современное международное информационное пространство содержит практически неограниченное количество постоянно обновляющейся информации на разных языках, однако ее объективность и качество в силу ряда причин могут быть недостаточными. *Целью настоящей публикации явилась попытка обобщить и сформулировать положения, касающиеся применения ВК у женщин детородного возраста, что поможет в работе практического врача.*

Первоначальное назначение ВК (старт терапии ВК) у женщин детородного возраста. В ситуации, когда женщина *не планирует беременность* в ближайшие несколько лет, терапия ВК возможна при условии эффективной контрацепции. При первичном назначении ВК пациентку и ее родственников информируют об эффективности ВК при данных типах припадков и форме эпилепсии и необходимости использования контрацепции. Пациентку также информируют о возможных последствиях для ребенка применения ВК во время беременности: риск врожденных мальформаций, задержки интеллектуального развития, расстройств аутистического круга и симптомов дефицита внимания и гиперактивности.

Применение ВК у беременных. Ведение беременности на фоне приема ПЭП основано на предположении о том, что припадки, особенно генерализованные судорожные (ГСП), являются более опасными для матери и плода, чем тератогенное действие ПЭП. Неблагоприятное влияние ГСП во время беременности многофакторно: возможность получения травмы во время приступа, аноксиишемические изменения и др.

Идеальная ситуация — *пациентка готовится к беременности и пришла на прием к эпидемиологу*. В этом случае врач должен еще раз проанализировать все клинические показатели и данные аппаратных исследований. Не следует забывать о ложноположительных и ложноотрицательных диагнозах «эпилепсии», т. е. тех клинических ситуациях, когда диагноз «эпилепсия» ставится без достаточных оснований, и наоборот. Во всех сомнительных случаях следует провести дополнительное обследование пациентки с целью уточнения диагноза и дальнейшую тактику лечения строить исходя из результатов этого обследования. При исключении диагноза эпилепсии пациентка наблюдается соответствующим специалистом и получает лечение по поводу выявленных расстройств (конверсионных, вегетативных, психогенных, синкопальных и др.).

В случае *планирования беременности* в ближайшее время вальпроат может быть назначен только при неэффективности и плохой переносимости монотерапии другими ПЭП, при этом следует руководствоваться рекомендациями по применению ПЭП при определенных типах припадков и формах эпилепсии [17–19]. В данной ситуации врач должен четко представлять возможные последствия такой терапии и информировать пациентку, ее супруга, родственников о возможных последствиях. При подготовке к беременности врач с пациенткой еще раз обсуждают все «за» и «против» терапии ВК в данном случае. При назначении ВК используется минимально допустимая суточная доза

продолжительной формы ВК при двукратном приеме. Согласно руководству Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) 2012 г., относительно безопасной дозой ВК при беременности считается 800 мг/сут [19], опубликованы также данные о возможности применения ВК в дозе до 1000 мг/сут [20]. Параллельно следует начать прием фолиевой кислоты в суточной дозе не менее 3–5 мг, можно в составе комплексных витаминных препаратов для беременных. Идеальной ситуацией при подготовке к беременности считается достижение клинической, еще лучше — клинико-электроэнцефалографической, ремиссии ГСП. В отношении абсансов, парциальных (простых и сложных) припадков и миоклоний (без атонического компонента и вовлечения в миоклонический приступ нижних конечностей с возможностью внезапного падения и получения травмы) общепринятой считается их безопасность для матери и плода [21]. Проведенный недавно метаанализ [22] свидетельствует о том, что достижение ремиссии припадков за 9 мес до беременности напрямую коррелирует с отсутствием приступов во время беременности. Крайне важно на этапе планирования беременности провести *обязательное* комплексное обследование пациентки и соответствующее патогенетическое и симптоматическое лечение выявленных нарушений, особенно функции печени, выделительной системы, гипохромной анемии [21]. Дополнительная настороженность должна быть проявлена при наличии в семейном анамнезе спонтанных выкидышей, врожденных мальформаций разнообразного характера (дефекты нервной трубки, лицевой дизморфизм, расщепление губы и неба, краниостеноз, сердечные, почечные и урогенитальные дефекты, врожденные недоразвития конечностей и любые другие множественные аномалии в различных системах организма). После зачатия осуществляется комплексный динамический контроль в соответствии с общепринятыми рекомендациями [21, 23, 24]. Доза ВК на протяжении всей беременности обычно не меняется, так как свободная фракция препарата остается стабильной и даже может повышаться в III триместре. В подавляющем большинстве случаев родоразрешение проводится через естественные родовые пути. Показанием к проведению кесарева сечения со стороны нервной системы является неконтролируемое учащение эпилептических припадков либо эпилептический статус [24]. Грудное вскармливание обычно не противопоказано, так как в молоко ВК проникает минимально

(до 10%), при этом следует учитывать состояние ребенка. Пожалуй, самый главный недостаток опубликованных до настоящего времени результатов когортных исследований и регистров по врожденным порокам развития состоит в том, что они не позволяют оценить факторы риска во всем их разнообразии (тип и частота эпилептических припадков, форма эпилепсии, семейный анамнез врожденных пороков развития, проводимая терапия и др.).

На практике в большинстве случаев приходится сталкиваться с ситуацией, когда **беременность уже наступила на фоне приема ВК и сохраняющихся редких припадков.** (*Развитие беременности на фоне частых ГСП — единичные наблюдения в практике, тактически требующие прерывания беременности и последующей коррекции терапии.*) В этом случае, особенно при нерегулярном менструальном цикле, женщина узнает о своей беременности только при сроке 5–8 нед. К этому времени основной гистоорганогенез уже произошел, поэтому обычно нет смысла в проведении корректировки суточной дозы, если она не исключительно высока. При высоких суточных дозах ВК (>1000 мг/сут) в ранние сроки беременности и в конкретной клинической ситуации длительной (>9 мес) клинко-электроэнцефалографической медикаментозной ремиссии по настоящему требованию пациентки и при согласовании с лечащим врачом суточная доза ВК может быть снижена до 800 мг на период до 12 нед беременности. Доза 800 мг ВК приводится клиническим руководством NICE (2012) в качестве безопасной в тератогенном отношении [19], однако насколько обоснованно будет данное снижение дозы ВК, неизвестно, и этот вопрос требует дальнейших исследований. В реальной клинической практике суточная доза ВК обычно не меняется, беременность ведется в соответствии с методическими указаниями Минздрава России [21, 24]. Также в практической работе мы не переводили беременных пациенток на другой ПЭП с целью уменьшения риска его тератогенного действия. Рациональным обоснованием данного положения мы считаем то, что при недостаточном эффекте терапии возможно повышение дозы ВК; при переключении на другой ПЭП будет определен период параллельного применения двух ПЭП, что нежелательно при беременности и повышает вероятность тератогенного воздействия [25]. Кроме того, ВК является мощным ПЭП и спрогнозировать эффект перехода на другой ПЭП практически невозможно, также трудно выделить одновременно эффективный ПЭП, удовлетворяющий категории «С» при беременности (см. таблицу) [16].

Другая клиническая ситуация: **длительная (несколько лет) медикаментозная клинко-электроэнцефалографическая ремиссия** на фоне монотерапии ВК, которая была достигнута практически сразу после нескольких эпилептических припадков и оказалась устойчивой, а **пациентка, узнав о своей беременности, самостоятельно отменила ПЭП.** В данном случае можно воздержаться от возобновления приема ВК при условии соблюдения пациенткой общего режима и регулярного ежемесячного клинко-электроэнцефалографического обследования. При высокой вероятности возобновления ГСП (вторично-генерализованных, первично-генерализованных, тонических, клонических, тонико-клонических), при атонических припадках и миоклониях в ногах, при которых возможны внезапные падения, следует вновь начать прием ВК по стандартной схеме титрации суточной дозы [26]. При остальных типах припадков (простые/сложные парциальные, миоклонии в верхних конечностях, абсансы)

вопрос о возобновлении/невозобновлении терапии ПЭП решается индивидуально, а назначение препарата может быть отсрочено до клинической манифестации приступов или устойчивого нарастания индекса эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

В случае **длительной медикаментозной ремиссии (более 2–3 лет) при криптогенной/симптоматической фокальной эпилепсии** с исходно редкими (общим небольшим количеством) мономорфными эпилептическими припадками, при быстром достижении медикаментозной ремиссии, нормальном неврологическом и психическом статусе, отсутствии эпилептиформной активности на ЭЭГ следует рассмотреть вопрос об отмене ВК. Препарат следует отменять постепенно, на протяжении 3–6 мес, под контролем ЭЭГ/видео-ЭЭГ-мониторинга. Существуют рекомендации более быстрого снижения суточной дозы ВК — на 20–25% в неделю [26]. Важно, чтобы без приема ПЭП пациентка находилась по крайней мере 9 мес (минимально 6 мес) до планируемой беременности [22]. В то же время пациентка и ее родственники должны быть осведомлены о возможном учащении приступов вплоть до развития серии или эпилептического статуса, а врач — о повышении риска внезапной смерти при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy — SUDEP). **При медикаментозной ремиссии (5 лет) ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ)**, учитывая высокую эффективность ВК и вероятность возобновления припадков при прекращении его приема, к отмене вальпроата следует подходить индивидуально. Прежде всего, пациентку нужно предупредить о возможном возобновлении припадков и строгом соблюдении режима сна: достаточный сон — 7–8 ч. Далее следует проанализировать исходную частоту миоклонических припадков, абсансов и ГСП. В случае подавляющего преобладания миоклонических припадков и абсансов над ГСП в структуре ЮМЭ такая отмена возможна. При возобновлении миоклонических припадков в период уменьшения суточной дозы ВК доза вновь увеличивается до минимально эффективной, разделенной на 2 приема пролонгированной формы ВК (вечерний прием ВК может быть несколько большим, чем утренний: к примеру, 1/3 суточной дозы ВК утром и 2/3 — вечером). В клинической ситуации, когда ГСП не предшествует учащению миоклоний и/или абсансов, т. е. в течении заболевания отсутствует определенная закономерность в развитии абсансов, миоклоний и ГСП (припадки асинхронны), а по данным анамнеза (предыдущие безуспешные попытки отмены ВК) существует высокая вероятность возобновления ГСП, следует только попытаться уменьшить суточную дозировку ВК до 800 мг/сут. Пациентку же предупреждают о большем риске влияния ГСП на зародыш/плод.

В родах пациентка обязана продолжить регулярный прием ПЭП в эффективной суточной дозе. В послеродовом периоде обязательно следует добиваться достаточной длительности ночного сна (исключить депривацию сна), осуществляется регулярный прием ВК. Кормление грудью ребенка при приеме ВК возможно, так как в молоко проникает минимальное количество препарата (до 10%) [27].

Благодаря множественному механизму действия препараты ВК вот уже на протяжении 50 лет эффективно применяются в лечении эпилептической энцефалопатии, идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных и симптоматических фокальных эпилепсий у пациентов различных возрастных групп, в том числе у женщин детородного возраста.

та. Они также эффективно используются при маниах в структуре биполярных расстройств и для профилактики мигрени. Такие свойства вальпроатов, как широта действия (эффективность в отношении различных типов припадков и форм эпилепсии), хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм, в том числе оригинального препарата пролонгированного действия (Депакин хроно, Депакин хроносфера) и формы для внутривенного введения, благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль, делают их незаменимыми на современном эта-

пе развития эпилептологии. Однако у ВК существуют определенные ограничения: препараты противопоказаны при некоторых формах митохондриальных энцефалопатий; назначение ВК молодым женщинам требует исходной всесторонней оценки возможных последствий данной терапии, особенно при планировании в дальнейшем беременности, с исключительной осторожностью ВК следует применять в I триместре беременности. Идеальный вариант назначения ВК у молодых женщин фертильного возраста — в качестве монотерапии, с использованием минимальной эффективной суточной дозы и пролонгированных форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008 Sep;81(1):1–13. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.022. Epub 2008 Jun 18.
2. Дмитренко ДВ. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма противосудорожных препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014(Спецвыпуск 1):31–38. [Dmitrenko DV. Prevention of fetal congenital malformations with allowance for the pharmacogenetic features of the metabolism of antiepileptic drugs and hereditary abnormalities in the folate cycle. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014(S1):31–38. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-31-38>
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923–4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011 Jul;96(7):643–7. DOI: 10.1136/adc.2009.176990. Epub 2011 Mar 17.
5. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009 Jul;15(3):339–43. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.04.026. Epub 2009 May 27.
6. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234–40. Epub 2007 Oct 15.
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244–52. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X. Epub 2013 Jan 23.
8. Карлов ВА, Жидкова ИА, Серкина АВ, Кожокару АВ. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Эпилепсия. 2010; (3): 25–30. [Karlov WA, Zhidkova IA, Serkina AV, Kozhokar AV. Intellectual, psychomotor and speech development of the children born from mothers having epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Epilepsiya.* 2010;(3):25–30]. (In Russ.)].
9. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013 Apr 24;309(16):1696–703. DOI: 10.1001/jama.2013.2270.
10. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011 Oct;22(2):240–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.06.014. Epub 2011 Jul 23.
11. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013 Nov;29(2):308–15. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.08.001. Epub 2013 Sep 5.
12. Власов ПН. Синдром поликистозных яичников при эпилепсии — ятрогенная проблема? *Фарматека.* 2005;17:57–60. [Vlasov PN. A syndrome of polycystous ovaries at epilepsy — a yatrogeny problem? *Farmateka.* 2005;17:57–60. (In Russ.)].
13. Жидкова ИА, Карлов ВА, Кунькина ЮБ и др. Репродуктивный потенциал женщин, страдающих эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(11):31–6. [Zhidkova IA, Karlov WA, Kunkina YuB, et al. Reproductive potential of the women having epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;109(11):31–6. (In Russ.)].
14. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 Nov;18(6):759–65. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.07.004. Epub 2014 Jul 29.
15. Recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee pursuant to Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data, for valproate and related substances-containing medicinal products EMA/PRAC/548192/2014
16. FDA.gov
17. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov WA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin.* [Epilepsy at children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.].
18. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013 Mar;54(3):551–63. DOI: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
19. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK). Issued: January 2012 last modified: December 2013. *NICE clinical guideline 137.*
20. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Feb;77(2):193–8. Epub 2005 Sep 12.
21. Карлов ВА, Власов ПН, Петрухин ВА, Краснополянский ВИ. Особенности терапии эпилепсии во время беременности. Методические рекомендации МЗ РФ. 2001 г. N130. Москва; 2001:1–15. [Karlov VA, Vlasov PN, Petrukhin VA, Krasnopol'skiy VI. *Osobennosti terapii epilepsii vo vremya beremennosti.* Metodicheskie rekomendatsii MZ RF. [Features of therapy of epilepsy during pregnancy. Methodical recommendations of Ministry of Health Russian Federation. 2001;N130]. Moscow; 2001:1–15].
22. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Management issues for women with epilepsy — Focus on pregnancy (an evidence-based

- review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1229–36. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02128.x.
23. Власов ПН, Карлов ВА, Петрухин ВА. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(1):13–17. [Vlasov PN, Karlov VA, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy: current therapeutic tactics. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(1):13–17. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2391>
24. Приказ МЗ и СР РФ от 5 декабря 2007 г. № 736. [Приказ МЗ и СР РФ от 5 декабря 2007 г. № 736. [The order Ministry of Health and Social Development Russian Federation of December 5, 2007 No. 736]. (In Russ.)].
25. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50:1237–46.
26. St Louis EK, Gidal BE, Henry TR, et al. Conversions between monotherapies in epilepsy: Expert consensus. *Epilepsy Behav*. 2007 Sep;11(2):222–34. Epub 2007 Jun 22.
27. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50:1247–55.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Григорьева И.А., Троицкая Л.А.

Кафедра нейро- и патопсихологии Московского городского психолого-педагогического университета, Москва, Россия

127051, Москва, ул. Сretenка, 29

Факторы, влияющие на стигматизацию пациентов с эпилепсией

Цель исследования — определить факторы, влияющие на стигматизацию у пациентов с эпилепсией.

Пациенты и методы. В исследование включен 71 пациент с эпилепсией в возрасте от 14 до 50 лет. Пациенты были разделены на две возрастные группы: 30 подростков 14–17 лет и 41 взрослый пациент 18–50 лет.

Результаты и обсуждение. В ходе обследования 71 пациента с эпилепсией нами было выделено 4 фактора, влияющих на стигматизацию пациентов: индивидуальные особенности, деятельность и взаимоотношения в группе, влияние препарата и отношение пациента к приему препарата, взаимоотношения в семье и реакция семьи на болезнь. С помощью новой авторской скрининговой методики выявлены ведущие причины стигматизации для каждой возрастной группы и показаны различия в особенностях стигматизации (ведущий фактор стигматизации) у пациентов разного возраста. Установлено, что основным фактором стигматизации у подростков с эпилепсией являются взаимоотношения в семье и реакция семьи на болезнь. У взрослых главной причиной стигматизации служат основная деятельность (учеба в вузе или работа) и взаимоотношения в группе. Показано, что пациенты с эпилепсией нуждаются в психологической помощи. Разработанная скрининговая методика будет полезна при планировании психокоррекционных мероприятий и реабилитационных программ.

Ключевые слова: стигматизация; подростки с эпилепсией; взрослые с эпилепсией; эмоционально-личностная сфера; авторская методика.

Контакты: Ирина Аркадьевна Григорьева; irina_psiholog_grigoreva@mail.ru

Для ссылки: Григорьева ИА, Троицкая ЛА. Факторы, влияющие на стигматизацию пациентов с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(специальный выпуск 1):10–14

Factors influencing the stigmatization of patients with epilepsy

Grigoryeva I.A., Troitskaya L.A.

*Department of Neuro- and Pathopsychology, Moscow City Psychological and Pedagogical University, Moscow, Russia
29, Sretenka St., Moscow 127051*

Objective: to identify the factors influencing the stigmatization in patients with epilepsy.

Patients and methods. The investigation enrolled 71 epileptic patients aged 14 to 50 years. They were divided into two age groups: 30 adolescents aged 14–17 years and 41 adults aged 18–50 years.

Results and discussion. Examinations of 71 patients with epilepsy could identify 4 factors influencing their stigmatization: individual traits; activity and relations in the group; the effect of a drug and its adherence in patients; relationships in the family and its response to the disease. The authors' new screening procedure was employed to determine the leading causes of stigmatization for each age group and to show differences in the specific features of stigmatization (the leading factor of stigmatization) in patients of different age. The major factor of stigmatization in the epileptic adolescents was found to be relationships in the family and its response to the disease. Its chief cause in the adults was their principal activity (studies at a higher education establishment or work) and group relations. The epileptic patients were shown to need psychological care. The developed screening procedure will be useful in planning psycho-correction measures and rehabilitation programs.

Keywords: stigmatization; epileptic adolescents; epileptic adults; emotional-personality sphere; authors' procedure.

Contact: Irina Arkadyevna Grigoryeva; irina_psiholog_grigoreva@mail.ru

For reference: Grigoryeva IA, Troitskaya LA. Factors influencing the stigmatization of patients with epilepsy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(special issue 1):10–14.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-10-14>

Социальная стигматизация и ее возможные серьезные последствия для приверженности терапии у больных эпилепсией — не просто абстрактные понятия и тема для научных дискуссий. За каждой историей болезни стоит конкретный человек с его неповторимыми индивидуально-личностными особенностями. Поиски путей повышения комплаентности, улучшения качества жизни больных эпилепсией диктуют необходимость индивидуального подхода в каждом случае [1].

Существующие психологические теории и подходы отводят пациенту роль объекта, подверженного влиянию не зависящих от него условий и факторов, что формирует у пациента ощущение «жизненного тупика», безысходности, беспомощности, а главное — бесполезности каких-либо усилий по поиску путей и ресурсов совладания с заболеванием и становления как полноценного члена общества. Рекомендации психологов чаще всего сводятся к констатации тех

или иных нарушений, при этом, к сожалению, не уделяется внимание развитию осознанного отношения к лечению, образу жизни и самореализации.

Реабилитация представляет собой сложный процесс, в результате которого у пациента формируется активное отношение к нарушению своего здоровья и восстанавливается положительное отношение к жизни, семье и обществу [2]. Пациентам с эпилепсией необходима психологическая помощь: психологическое консультирование, применение коррекционных программ для воздействия на эмоционально-личностную сферу, психологическое сопровождение, консультирование родственников и ближайшего окружения психологом и психопрофилактические мероприятия для педагогов и администрации образовательных учреждений/рабочих коллективов. На основании вышеизложенного И.А. Григорьевой была разработана методика для выявления основного стигматизирующего фактора у пациентов с эпилепсией, которая должна помочь в психокоррекционной работе, а также при составлении реабилитационных программ.

В основу исследования была положена гипотеза о том, что особенности стигматизации у пациентов разного возраста с эпилепсией имеют свою специфику, ведущие факторы стигматизации у подростков и взрослых с эпилепсией различаются.

Цель исследования — определить факторы, влияющие на стигматизацию у пациентов с эпилепсией.

Пациенты и методы. В исследование включен 71 пациент с эпилепсией в возрасте от 14 до 50 лет. Пациенты были разделены на две возрастные группы: 30 подростков с эпилепсией (14–17 лет) и 41 взрослый (18–50 лет). Пациентов отбирали из числа наблюдавшихся на двух базах: в Научно-исследовательском институте педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (подростки; исследование проходило при поддержке к.м.н А.Ю. Ермакова, к.м.н. М.Ю. Дорофеевой и д.м.н. Е.Д. Белоусовой) и в Центре внедрения передовых медицинских технологий «Планета Мед» (взрослые пациенты; при поддержке д.м.н. В.О. Генералова).

Проблема качества жизни подростков с эпилепсией является многофакторной. Нередко специалисты, занимающиеся проблемой эпилепсии, делают акцент на одном аспекте, который непосредственно относится к их профессиональной деятельности, умаляя значение остальных групп факторов. В настоящем исследовании мы постарались заострить внимание на комплексности данной проблемы и предложили методику скрининга основного фактора стигматизации у пациента с эпилепсией.

В соответствии с предложенной методикой выделено 4 фактора, которые влияют на развитие/отсутствие стигма-

Таблица 1. *Тест на выявление ведущего фактора стигматизации при эпилепсии (скрининговая методика)*

№	Вопросы	Варианты ответа	
Блок И			
1.	Мне больше нравится побыть одному, наедине с собой, а не в чем-то обществе	Да	Нет
2.	Мне всегда было непросто общаться со сверстниками	Да	Нет
3.	Если бы не обстоятельства, я мог бы быть активнее, жизнерадостнее, спокойнее, самостоятельнее	Да	Нет
4.	Я многое могу сделать сам	Да	Нет
5.	Мне нравится узнавать новую информацию, получать знания, учиться чему-то новому	Да	Нет
6.	Я общительный человек	Да	Нет
7.	Меня легко обидеть	Да	Нет
8.	Мое поведение и интересы такие же, как и у большинства сверстников	Да	Нет
9.	Есть много тем, которые меня интересуют	Да	Нет
10.	Для меня важно быть частью коллектива, группы	Да	Нет
11.	Я всегда беспокоюсь по пустякам	Да	Нет
12.	Мне проще общаться с теми, кто старше меня	Да	Нет
Блок Д			
1.	На учебе/работе я чувствую себя комфортно, защищенно, спокойно, уверенно	Да	Нет
2.	Мне не надо прикладывать лишних усилий, чтобы пойти на учебу/работу	Да	Нет
3.	Мне нравится учиться там, где я сейчас учусь/работать там, где я сейчас работаю	Да	Нет
4.	На учебе/работе я стараюсь быть активным и участвовать в мероприятиях	Да	Нет
5.	Есть люди, которые препятствуют тому, чтобы я участвовал в мероприятиях по месту учебы/работы	Да	Нет
6.	В нашем коллективе не уважают друг друга	Да	Нет
Блок П			
1.	С тех пор как я принимаю лекарство, приступы стали реже и я стал увереннее	Да	Нет
2.	Несмотря на то что мое лекарство мне помогает, я не хочу его принимать	Да	Нет
3.	Я экспериментирую, не посоветовавшись с врачом, могу сознательно пропустить несколько раз прием препарата	Да	Нет
4.	Я стараюсь не пропускать прием прописанного мне препарата	Да	Нет
5.	Сам факт, что я пью лекарства, меня не устраивает	Да	Нет
6.	Через некоторое время после того как я начал принимать этот препарат, я заметил изменения в своем характере, поведении	Да	Нет
Блок С			
1.	Мои родители (другие близкие родственники) слишком опекают меня, и мне недостаточно свободы действий	Да	Нет
2.	В семье мои способности недооценивают	Да	Нет
3.	У меня есть обязанности дома, и я их выполняю самостоятельно	Да	Нет
4.	Стоит лишний раз вздохнуть и пошевелиться во сне, как родственники сбегаются ко мне	Да	Нет
5.	В семье мое мнение учитывается наравне со всеми остальными	Да	Нет
6.	В семье на меня не обращают внимания/я чувствую себя отделенным от семьи, даже находясь вместе со всеми	Да	Нет

Таблица 2. *Выявление ведущего фактора стигматизации у подростков и взрослых с эпилепсией*

Фактор стигматизации и его уровень	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=41)	p
Фактор И:			
ведущий	0,13	0,26	0,19
средний	0,79	0,67	0,28
низкий	0,13	0,07	0,44
Фактор Д:			
ведущий	0	0,19	0,01
средний	0,96	0,78	0,02
низкий	0,03	0,02	0,8
Фактор П:			
ведущий	0,27	0,43	0,16
средний	0,62	0,48	0,27
низкий	0,1	0,07	0,66
Фактор С:			
ведущий	0,37	0,14	0,02
средний	0,24	0,43	0,09
низкий	0,37	0,41	0,77

Примечание. Фактор И – индивидуальные особенности; фактор Д – деятельность и взаимоотношения в группе; фактор П – влияние препарата и отношение пациента к его приему; фактор С – взаимоотношения в семье и реакция семьи на болезнь.

тизации у пациента с эпилепсией: индивидуальные особенности (блок И), деятельность и взаимоотношения в группе (блок Д), влияние препарата и отношение пациента к его приему (блок П), взаимоотношения в семье и реакция семьи на болезнь (блок С) [3, 4]. Ниже приведено описание авторской методики скрининга ведущего фактора стигматизации у больного эпилепсией.

Методика состоит из 30 вопросов, распределенных по 4 блокам факторов, влияющих на стигматизацию при эпилепсии (табл. 1). Методика была опробована в 2011–2012 гг.

Для обработки данных разработан ключ для интерпретации результатов по каждому блоку.

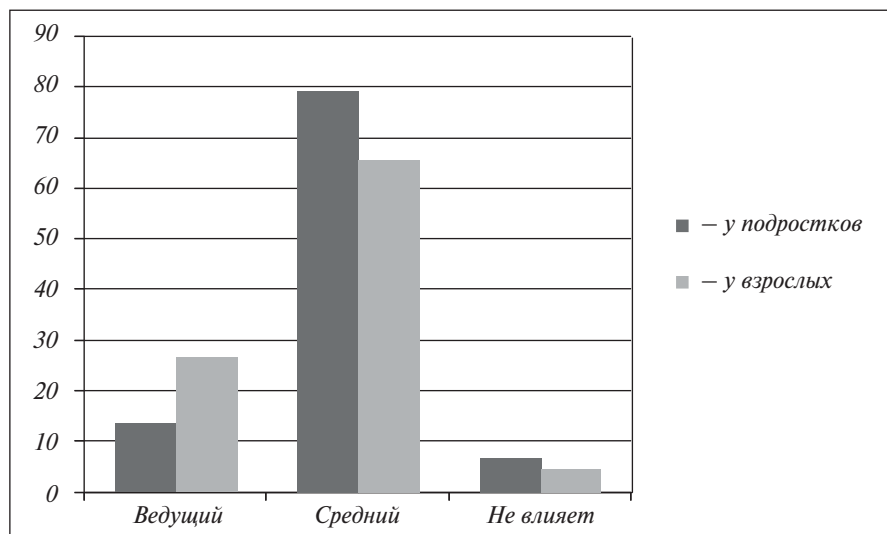


Рис. 1. Фактор индивидуальных особенностей

Ключ к блоку И: засчитывается по 1 баллу за ответ «да» на вопросы №1, 2, 3, 7, 11, 12 и за ответ «нет» на вопросы №4, 5, 6, 8, 9, 10; по 2 балла за ответ «да» на вопросы №4, 5, 6, 8, 9, 10 и ответ «нет» на вопросы №1, 2, 3, 7, 11, 12. Трактовка полученных результатов: 12–15 баллов – индивидуальные особенности могут являться основной причиной стигматизации и дезадаптации; 16–20 баллов – индивидуальные особенности частично служат фактором стигматизации и дезадаптации, но не являются основной причиной; 21–25 баллов – индивидуальные особенности нельзя рассматривать как причину стигматизации и дезадаптации, а наоборот, они являются предпосылкой для успешной социализации и адаптации.

Ключ к блоку Д: засчитывается по 1 баллу за ответ «да» на вопрос №6 и ответ «нет» на вопросы №1, 2, 3, 4, 5; по 2 балла за ответ «да» на вопросы №1, 2, 3, 4, 5 и ответ «нет» на вопрос №6. Трактовка полученных результатов: 6–7 баллов – учебное заведение/работодатель является непосредственным фактором стигматизации и дезадаптации подростка с эпилепсией (3-й уровень); 8–10 баллов – учебное заведение/работодатель в средней степени влияет на стигматизацию и дезадаптацию подростка (2-й уровень); 11–12 баллов – учебное заведение/работодатель не является фактором стигматизации, адаптация и социализация проходят успешно (1-й уровень).

Ключ к блоку П: засчитывается по 1 баллу за ответ «да» на вопросы №2, 3, 5, 6 и ответ «нет» на вопросы №1, 4; по 2 балла за ответ «да» на вопросы №1, 4 и ответ «нет» на вопросы №2, 3, 5, 6. Трактовка полученных результатов: 6–7 баллов – факт приема лекарства, сам препарат являются основной причиной стигматизации и дезадаптации, ведут к личностным изменениям (3-й уровень); 8–10 баллов – свойства препарата и его ежедневный прием не в полной мере являются фактором стигматизации и дезадаптации подростка с эпилепсией (2-й уровень); 11–12 баллов – свойства препарата и его ежедневный прием не являются фактором стигматизации и дезадаптации (1-й уровень).

Ключ к блоку С: засчитывается по 1 баллу за ответ «да» на вопросы №1, 2, 4, 6 и ответ «нет» на вопросы №3, 5; по 2 балла за ответ «да» на вопросы №3, 5 и ответ «нет» на вопросы №1, 2, 4, 6. Трактовка полученных результатов: 6–7 баллов – семья является стигматизирующим фактором и фактором дезадаптации (3-й уровень); 8–10 баллов – семья влияет на стигматизацию и дезадаптацию, однако не в полной мере, так как в семейных взаимоотношениях есть социализирующие моменты (2-й уровень); 11–12 баллов – семья не является фактором стигматизации и дезадаптации, а наоборот, способствует успешной социализации и адаптации (1-й уровень).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10, применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Результаты исследования. Результаты теста, выявляющего основной фактор стигматизации, приведены в табл. 2.

При сравнении результатов тестирования пациентов разного возраста (подростков и взрослых) с эпилепсией отмечено, что распределение основного стигматизирующего фактора существенно меняется в зависимости от возрастной категории (см. табл. 2). Фактор деятельности и взаимоотношений в группе имеет преимущественно среднее влияние на стигматизацию подростков с эпилепсией, тогда как у взрослых пациентов он значительно реже имеет среднюю степень влияния на стигматизацию ($p=0,02$). При этом данный фактор у взрослых является ведущей причиной стигматизации в преобладающем числе случаев, тогда как у подростков с эпилепсией он бывает ведущим очень редко ($p=0,01$).

Фактор взаимоотношений в семье и реакции семьи на болезнь имеет также разного уровня влияние на стигматизацию в этих возрастных группах. В подростковом возрасте он преимущественно является ведущим фактором стигматизации в отличие от взрослых пациентов с эпилепсией ($p=0,02$). Также различается и распределение среднего уровня влияния этого фактора – у взрослых с эпилепсией фактор взаимоотношений в семье и реакции семьи на болезнь чаще влияет на стигматизацию на среднем уровне, однако в этом случае можно говорить только о тенденции ($p=0,09$).

Более наглядно и подробно распределение каждого фактора стигматизации представлено на рис. 1–4. Как показано на рис. 1, в большинстве случаев в обеих возрастных группах (79% подростков и 67% взрослых с эпилепсией) индивидуальные особенности влияют на стигматизацию в средней степени и не являются основной ее причиной. Ведущим фактором они служат лишь у 14% подростков и 26% взрослых пациентов.

На рис. 2 видно, что основная деятельность намного чаще является ведущим фактором стигматизации у взрослых с эпилепсией (20%), чем у подростков (3%). У подростков этот фактор, несомненно, имеет влияние на стигматизацию, однако более распространен на среднем уровне. Данный фактор влияет на среднем уровне на стигматизацию у 98% подростков и 79% взрослых.

Из рис. 3 следует, что влияние препарата и отношение к его приему являются ведущим фактором стигматизации у 28% подростков и 43% взрослых с эпилепсией. Этот фактор оказывает среднее влияние на стигматизацию у 62% подростков и 49% взрослых. У 10% подростков и 8% взрослых этот фактор не является стигматизирующим, а наоборот, содействует успешной адаптации и самореализации.

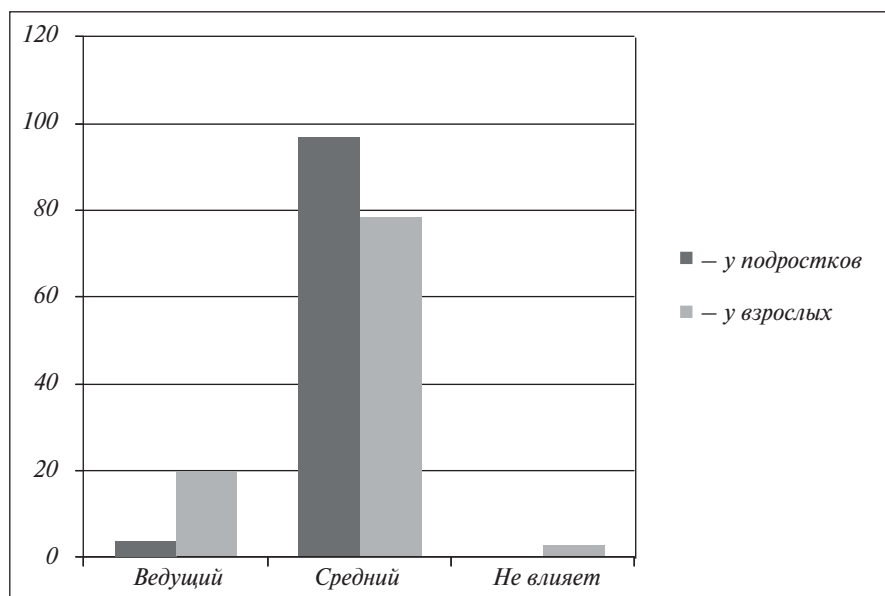


Рис. 2. Фактор деятельности и взаимоотношений в группе

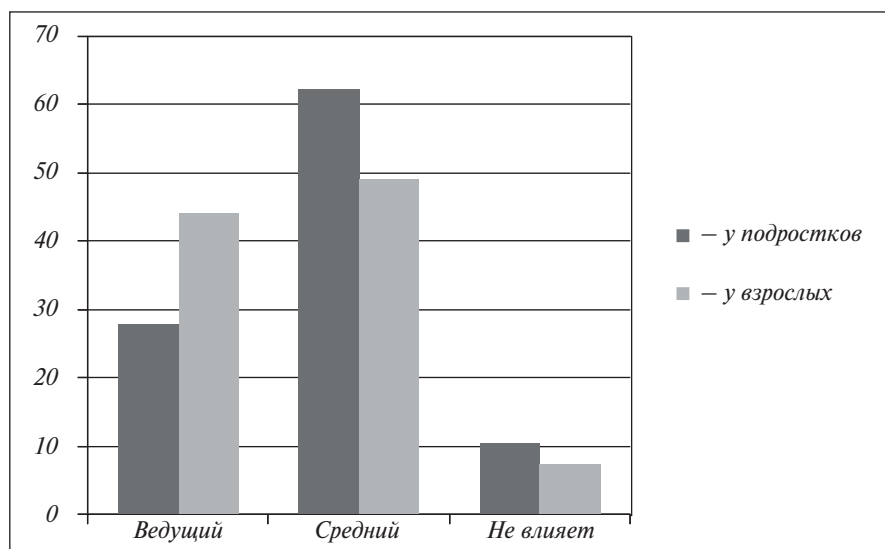


Рис. 3. Фактор влияния препарата и отношения пациента к его приему

Фактор взаимоотношений с семьей является ведущей причиной стигматизации у большинства подростков с эпилепсией (37%), что существенно отличается от результатов, полученных у взрослых с эпилепсией (14%). Однако фактором среднего влияния он служит у 44% взрослых и только у 24% подростков. Также у 37% подростков и 42% взрослых пациентов данный фактор не является стигматизирующим и может рассматриваться как содействующий успешной адаптации и стигматизации.

Обсуждение. По мнению А.И. Болдырева [5], самой частой причиной дезадаптации и стигматизации при эпилепсии являются эпилептические приступы и наличие у 10–50% больных психического дефекта. Последний может выражаться в виде эпилептического психоза, психотических нарушений и разной степени выраженности изменений личности. Из эпилептических пароксизмов наибольшую опасность представляют судорожные приступы

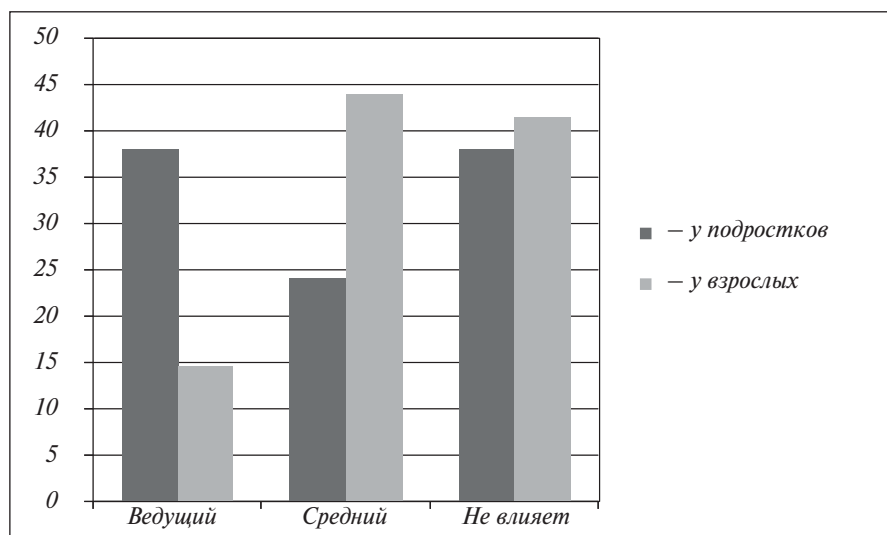


Рис. 4. Фактор взаимоотношений в семье и реакции семьи на болезнь

и психосенсорные приступы (сумеречные состояния). По мнению J.A. Cramer [6] и O. Devinskiy [7], правильно подобранная лекарственная терапия и последующая ремиссия непосредственно влияют на качество жизни больного, в том числе на успешность социализации. На наш взгляд, приступы, безусловно, являются корнем проблемы, однако большое значение при этом имеет восприятие болезни самим пациентом и его окружением. Нельзя ограничиваться только подбором препарата, поскольку восстановление, преодоление стигматизации многофакторно и зависит также от взаимоотношений в семье и восприятия болезни окружением больного, от взаимодействия в среде (рабочей или учебной), от индивидуальных особенностей пациента.

стигматизирующим фактором являются взаимоотношения в семье и реакция семьи на болезнь. У взрослых же главными причинами стигматизации являются основная деятельность, будь то учеба в вузе или работа, и взаимоотношения в группе.

Полученные результаты окажутся полезными врачам и психологам при оказании полноценной помощи больным эпилепсией. Реабилитация должна быть направлена именно на ведущий фактор стигматизации, т. е. на работу с семьей (у пациентов подросткового возраста) и на коррекцию взаимоотношений в рабочей среде (у взрослых пациентов). При этом данную скрининговую методику стоит использовать у каждого пациента, нуждающегося в психологической помощи, и на основании полученных результатов составлять индивидуальную программу коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихоглаз ТВ. Взгляд психолога на проблему комплаенса у пациентов с эпилепсией. Эпилепсия. 2012;(8):27–30. [Tikhoglaз TV. The psychologist's view of a problem of a compliance at patients with epilepsy. *Epilepsy*. 2012; (8):27–30. (In Russ.)].
2. Кабанов ММ. Психосоциальная реабилитация и социальная психиатрия. Санкт-Петербург: СПб НИПИ им. В.М.Бехтерева; 1998. 255 с. [Kabanov MM. *Psichosotsial'naya reabilitatsiya i sotsial'naya psikiatriya* [Psychosocial rehabilitation and social psychiatry]. St. Petersburg: SPb NIPI of V.M. Bekhterev; 1998. 255 p.].
3. Григорьева ИА, Поляков ЕА. Особенности адаптации подростков 13–15 лет, болеющих эпилепсией. В кн.: Сборник XI научной-практической межвузовской конференции с международным участием «Молодые ученые — нашей новой школе». Москва: МГППУ; 2012. [Grigor'eva IA, Polyakov EA. Features of adaptation of teenagers of 13–15 years having epilepsy. In: *Sbornik XI nauchno-prakticheskoy mezhvuzovskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Molodye uchenye — nashey novoy shkole»*. [The collection of the XI scientific and practical interuniversity conference with the international participation «Young scientists — our new school»]. Moscow: MGPPU; 2012].
4. Григорьева ИА. Адаптация подростков с эпилепсией в социуме. Диссертация магистра психологии. Москва: МГППУ; 2012. [Grigor'eva IA. *Adaptatsiya podrostkov s epilepsiyey v sotsiume*. Dissertatsiya magistra psikhologii. [Adaptation of teenagers with epilepsy in society. Thesis of the master of psychology]. Moscow: MGPPU; 2012].
5. Болдырев АИ. Социальный аспект больных эпилепсией. Москва: Медицина; 1978. 198 с. [Boldyrev AI. *Sotsial'nyy aspekt bol'nykh epilepsiyey*. [Social aspect of patients with epilepsy]. Moscow: Medicine; 1978. 198 p.].
6. Cramer JA. Compliance and quality of life. In: *Epilepsy and Quality of life*. Trimble MR, Dodson WE, editors. New York: Raven Press; 1994.
7. Devinskiy O. Quality of life with epilepsy. In: *Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 2nd ed. Baltimore: Elan Wyllie; 1996.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Морозов Д.В.

ГБОУ ВПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань,
Республика Татарстан, Россия
420012, Казань, ул. Муштары, 11

Электроэнцефалографические изменения у детей, рожденных от родителей, больных эпилепсией

У детей, чьи родители страдают эпилепсией, эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) встречаются значительно чаще, чем в популяции. Доказано влияние субклинической эпилептиформной активности на интеллект и поведение ребенка. Данные изменения нуждаются в своевременном обнаружении и терапии.

Цель исследования — определение особенностей и частоты аномалий ЭЭГ у детей, рожденных от родителей с эпилепсией.

Пациенты и методы. Проведено изучение биоэлектрической активности мозга у 47 детей, рожденных от отцов с эпилепсией, и 53 детей, рожденных от матерей с эпилепсией. Контрольную группу составили 46 детей здоровых родителей. Исследование проводилось с помощью метода видео-ЭЭГ-мониторинга на аппарате «Энцефалан 9» (фирма-изготовитель «Медиком МТД», Таганрог, Россия).

Результаты и обсуждение. Эпилептиформная активность на ЭЭГ регистрировалась достоверно чаще у детей, рожденных от родителей с эпилепсией, по сравнению с детьми контрольной группы. Достоверной разницы в частоте выявления эпилептиформной активности в группах детей, родители которых страдали эпилепсией, не отмечено. Изменения на ЭЭГ достоверно чаще регистрировались у детей, чьи родители имели идиопатическую генерализованную форму эпилепсии. У детей, рожденных от матерей с эпилепсией, чаще регистрировались нарушения биоэлектрической активности органического характера в форме регионарного продолженного замедления и замедления основной активности фоновой записи. В большинстве случаев эпилептиформная активность имела субклинический характер. При этом у всех детей контрольной группы эпилептиформная активность не сопровождалась клиническими проявлениями. У детей основной и контрольной групп преобладала эпилептиформная активность регионарного характера.

Ключевые слова: дети, рожденные от родителей с эпилепсией; электроэнцефалография; эпилептиформная активность.

Контакты: Дмитрий Валерьевич Морозов; kivertkot@mail.ru

Для ссылки: Морозов ДВ. Электроэнцефалографические изменения у детей, рожденных от родителей, больных эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(специальный выпуск 1):15–18.

EEG changes in children born to epileptic parents

Morozov D.V.

Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia
11, Mushtari St., Kazan 420012

Epileptiform EEG changes are much more common in children whose parents are epileptic than in the population. There is evidence that subclinical epileptiform activity affects children's intellect and behavior. These changes need timely detection and therapy.

Objective: to determine the specific features and rates of EEG abnormalities in children born to parents with epilepsy.

Patients and methods. The brain bioelectrical activity of 47 children born to epileptic fathers, 53 children born to epileptic mothers, and 46 children born to healthy parents (a control group) was evaluated via video EEG monitoring method on an Encephalan 9 apparatus (Medicom MTD, Taganrog, Russia).

Results and discussion. Epileptiform EEG activity was significantly more frequently recorded in the children born to epileptic parents than in the control children. There was no significant difference in the detection rate of epileptiform activity in the groups of children, whose parents had epilepsy. EEG changes were significantly more common in children whose parents had idiopathic generalized epilepsy. The children born to epileptic mothers were more often recorded to have impaired bioelectrical activity of organic nature as a regional continued deceleration of basic activity and its deceleration in the background recording. Epileptiform activity was subclinical in the majority of cases. At the same time, it was unaccompanied by clinical manifestations in all the control children. Regional epileptiform activity was predominant in the study and control groups.

Key words: children born to epileptic parents; electroencephalography; epileptiform activity.

Contact: Dmitry Valeryevich Morozov; kivertkot@mail.ru

For reference: Morozov DV. EEG changes in children born to epileptic parents. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(special issue 1):15–18.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-15-15-18>

Патологические изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) значительно чаще выявляются у детей, рожденных от родителей с эпилепсией [1–4]. Согласно общепринятой классификации, к патологическим изменениям ЭЭГ можно отнести регионарное периодическое и продолженное за-

медление, замедление основной активности фона, эпилептиформную активность и ЭЭГ-паттерн приступа [5]. Существует мнение, что возможность клинической реализации эпилептиформных разрядов в коре зависит от степени пенетрантности патологического гена [6]. У детей, чьи родители

Таблица 1. Частота изменений на ЭЭГ у детей основной и контрольной групп

Признак	Основная группа				Контрольная группа (III)		p_{I-II}	p_{I-III}	p_{II-III}
	дети от отцов с эпилепсией (I)	%	дети от матерей с эпилепсией (II)	%	n	%			
Изменения на ЭЭГ	13	27,7	13	24,5	3	6,5	0,717	0,010	0,015

Таблица 2. Число детей с измененной ЭЭГ, рожденных от родителей с разными формами эпилепсии

Форма эпилепсии у родителей	Число детей с изменениями на ЭЭГ	
	n	%
Идиопатическая генерализованная	18	69,2
Криптогенная фокальная	7	27
Симптоматическая фокальная	1	3,8

страдают эпилепсией, вероятность обнаружения эпилептиформной активности, особенно при идиопатической генерализованной форме эпилепсии, превышает популяционные показатели в 7 раз [7]. Субклиническая эпилептиформная активность имеет существенное влияние на интеллект и поведение ребенка [8, 9].

Существует предположение, что негативное влияние эпилептиформной активности на когнитивную функцию связано с функциональным блокированием зон, отвечающих за те или иные аспекты интеллектуального развития [10].

Цель настоящего исследования — изучение характера и частоты изменений биоэлектрической активности мозга у детей, рожденных от родителей с эпилепсией.

Пациенты и методы. Обследовано 146 детей в возрасте от 5 дней до 16,5 года. Основная группа состояла из 53 детей, у которых эпилепсией страдали матери, и 47 детей, у которых этим заболеванием страдали отцы. В контрольную группу вошли 46 детей здоровых родителей. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту. Исследование биоэлектрической активности мозга проводилось с помощью метода видео-ЭЭГ-мониторинга, проводимого в течение 2 ч с обязательным включением фрагмента сна. Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился на аппарате «Энцефалан 9» («Медиком МТД», Таганрог, Россия) с 19 каналами по международной системе «10–20» и дополнительным полиграфическим каналом ЭКГ. Расшифровку записи осуществлял специалист-нейрофизиолог, не имевший данных анамнеза пациента. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Таблица 3. Характер изменений на ЭЭГ у детей основной и контрольной групп

Характер изменений на ЭЭГ	Основная группа				Контрольная группа	
	дети от отцов с эпилепсией	%	дети от матерей с эпилепсией	%	n	%
Эпилептиформная активность	13	27,7	7	13,2	2	4,3
Продолженное регионарное замедление	1	2,1	3	5,6	1	2,17
Замедление основной активности фоновой записи	1	2,1	4	7,5	—	—

Результаты и обсуждение. Изменения на ЭЭГ выявлены у 13 (24,5%) детей, чьи матери больны эпилепсией, и у такого же числа детей (13/27,7%), чьи отцы страдали эпилепсией. В контрольной группе изменения на ЭЭГ диагностированы у 3 (6,5%) пациентов (табл. 1). Из 26 родителей детей, имевших изменения на ЭЭГ, 18 имели идиопатическую генерализованную форму эпилепсии, 7 — криптогенную фокальную, 1 — симптоматическую фокальную (табл. 2).

Следовательно, при сравнении частоты аномалий на ЭЭГ у детей от матерей и отцов с эпилепсией достоверной статистической разницы не выявлено ($p=0,717$). При сравнении детей основной и контрольной групп получено статистически достоверное преобладание детей с нарушениями на ЭЭГ ($p=0,009$). При отдельном сравнении детей с аномалиями на ЭЭГ из групп отцов и матерей с эпилепсией с детьми из контрольной группы получена статистически достоверная разница ($p=0,010$ и $p=0,015$ соответственно).

Таким образом, получено статистически достоверное преобладание числа детей с изменениями на ЭЭГ, рожденных от родителей с идиопатической генерализованной формой эпилепсии, по сравнению с детьми, рожденными от родителей с криптогенной ($p<0,05$) и симптоматической ($p<0,05$) формами эпилепсии.

В процессе исследования ЭЭГ у пациентов основной группы эпилептиформная активность обнаружена у 13 (27,7%) детей от отцов с эпилепсией и у 7 (13,2%) детей от матерей с эпилепсией. Продолженное регионарное замедление выявлено у 1 (2,1%) ребенка, отец которого страдал эпилепсией, и у 3 (5,7%) детей, матери которых страдали эпилепсией. Замедление основной активности фоновой записи диагностировано у 1 (2,1%) ребенка от отца с эпилепсией и у 4 (7,5%) детей, рожденных от женщин с эпилепсией. В контрольной группе эпилептиформная активность обнаружена у 2 (4,3%) детей и продолженное регионарное замедление — у 1 (2,2%; табл. 3).

В связи с малочисленностью сравниваемых групп статистически достоверные отличия удастся проследить лишь при сравнении детей с эпилептиформной активностью в основной и контрольной группах. У детей от отцов с эпилепсией достоверно чаще выявлялась эпилептиформная активность на ЭЭГ при сравнении с детьми от матерей, больных

эпилепсией ($p=0,034$). При сравнении детей от отцов с эпилепсией с детьми контрольной группы и детей от матерей с эпилепсией с детьми контрольной группы также выявлены статистически достоверные различия ($p=0,003$ и $p=0,042$ соответственно). Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий, необходимо отметить преобладание изменений биоэлектрической активности органического характера (регионарное замедление, замедление основной активности фона) среди детей, рожденных от матерей с эпилепсией (рис. 1).

В процессе исследования проанализировано клиническое значение изменений на ЭЭГ у пациентов в обеих группах. В группе детей от женщин с эпилепсией у 5 (38,5%) обследованных аномалии ЭЭГ сочетались с диагнозом эпилепсии, у 8 (61,5%) эпилепсия отсутствовала. Такое же сочетание отмечено в группе детей от отцов с эпилепсией: у 5 (38,5%) детей изменения на ЭЭГ сочетались с диагнозом эпилепсии, у 8 (61,5%) имелись изменения на ЭЭГ, но не было эпилепсии. У 3 детей контрольной группы с изменениями на ЭЭГ (эпилептиформная активность и продолженное регионарное замедление) эти аномалии не коррелировали с эпилептическими приступами, т. е. носили субклинический характер.

По распространенности эпилептиформной активности выделено три типа паттернов: регионарные, мультирегионарные, генерализованные. В группе детей от отцов с эпилепсией с эпилептиформной активностью на ЭЭГ у 4 (30,8%) зарегистрирована генерализованная активность, у 9 (69,2%) — регионарная. При этом в группе детей с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ от матерей с эпилепсией у 2 (28,6%) наблюдалась мультирегионарная эпилептиформная активность, у 2 (28,6%) — генерализованная и у 3 (42,8%) — регионарная эпилептиформная. В контрольной группе у 2 детей наблюдалась регионарная эпилептиформная активность (рис. 2).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что у пациентов основной и контрольной групп чаще встречалась регионарная эпилептиформная активность. Анализ изменений ЭЭГ показал, что мультирегионарная активность была зарегистрирована исключительно в группе детей от матерей с эпилепсией.

Результаты проведенного исследования позволяют констатировать значительно более высокую частоту изменений на ЭЭГ у детей, рожденных от родителей с эпилепсией, по сравнению с детьми здоровых родителей. При этом отмечено статистически значимое преобладание детей с эпилептиформной активностью, рожденных от родителей с идиопатическими генерализованными формами эпилеп-

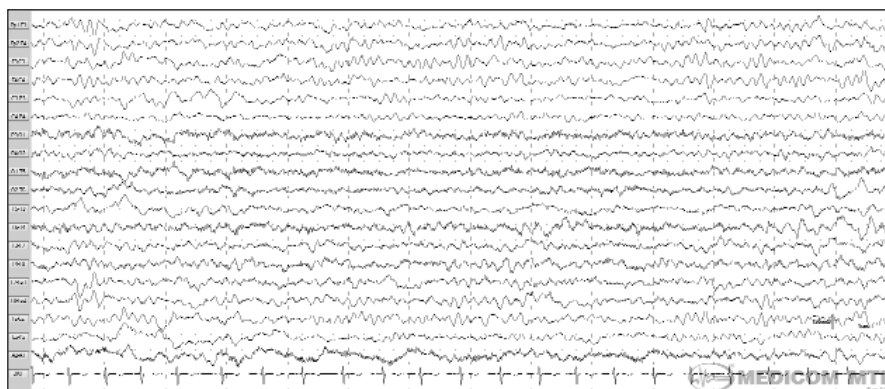


Рис. 1. Пациент П., 5 лет. Туберозный склероз. Симптоматическая фокальная эпилепсия. В фоне определяется периодическое регионарное замедление в центрально-теменной и заднесредневисочной областях левого полушария

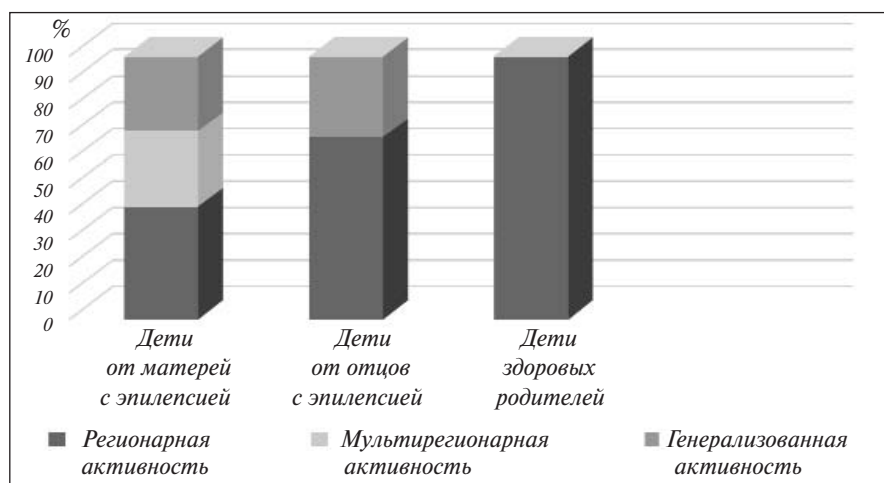


Рис. 2. Характер эпилептиформной активности у детей основной и контрольной групп

сии. В отдельных работах подтверждено наследование определенных генов, ответственных за развитие патологической возбудимости нейронов и, как следствие, эпилептиформной активности [11]. Вероятно, степень пенетрантности данного гена несколько ниже у родственников пробанда, в связи с чем эпилептиформная активность не проявляется клинически. Можно предположить, что в этих случаях, при появлении значимых триггерных факторов, риск развития эпилепсии значительно возрастает. В результате проведенного исследования были получены данные о более высокой частоте наследования эпилептиформной активности от отцов с эпилепсией. Эти данные несколько отличаются от результатов, полученных зарубежными коллегами [12–15]. Мы связываем преобладание эпилептиформной активности в группе детей, рожденных от отцов с эпилепсией, с тем, что в исследуемой нами группе у мужчин преобладали идиопатические генерализованные формы эпилепсии, что могло обуславливать более частое наследование эпилептиформной активности их детьми [16, 17]. Полученные данные указывают на необходимость обязательного проведения видео-ЭЭГ-мониторинга с включением эпизода сна у детей группы риска, так как субклинические разряды, особенно при нарастании их индекса во сне, могут нарушать межсинаптические связи и блокировать функционально значимые зоны

коры, что в последующем ведет к развитию когнитивных нарушений [18]. Интересно, что дети, рожденные от матерей и отцов с эпилепсией, демонстрируют различающиеся паттерны нарушений биоэлектрической активности мозга. Исследование показало, что у детей, рожденных от матерей с эпилепсией, на ЭЭГ гораздо чаще выявляются изменения органического характера. Вероятно, это связано с более тя-

желым течением беременности и родов у женщин с эпилепсией [19], что в свою очередь приводит к органическим изменениям структуры коры головного мозга. Мультирегионарная эпилептиформная активность также выявлялась исключительно в группе детей, рожденных от матерей с эпилепсией, что связано с более частым многоочаговым поражением головного мозга у этих пациентов [20].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia*. 2006;47(Suppl 2):40–3.
2. Кожокару АБ, Карлов ВА, Жидкова ИА и др. Стигмы дизэмбриогенеза и физическое развитие у детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010;2(2):25–31. [Kozhokaru AB, Karlov VA, Zhidkova IA, et al. Stigma of a dizembriogeneza and physical development in the children born from mothers having epilepsy. *Epilepsija i parok-sizmal'nye sostojanija*. 2010;2(2):25–31. (In Russ.)].
3. Delgado-Escueta AV. Advances in genetics of juvenile myoclonic epipties. *Epilepsy Curr*. 2007 May-Jun;7(3):61–7.
4. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry*. 1947 Jan;103(4):457–62.
5. Luders H, Noachtar S, editors. Atlas and classification of electroencephalography. Philadelphia: WB Saunders; 2000. 208 p.
6. Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies: Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):655–70. DOI: 10.1111/j.1528–1167.2009.02429.x. Epub 2010 Jan 19.
7. Annegers J, Hauser WA, Anderson BE. Risks of seizures among relatives of patients with epilepsy: families in a defined population. In: Anderson VE, Penry JK, editors. Genetic basis of the epilepsies. New York: Raven Press; 1982. P.151–9.
8. Мухин КЮ, Петрухин АС, Миронов МБ и др. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна: диагностические критерии, дифференциальный диагноз и подходы к терапии. Москва; 2005. 32 с. [Mukhin KYu, Petrukhin AS, Mironov MB, et al. *Epilepsiya s elektricheskim epilepticheskim statusom medlennogo sna: diagnosticheskie kriterii, differentsial'nyi diagnoz i podkhody k terapii*. [Epilepsy with the electric epileptic status of a slow dream: diagnostic criteria, differential diagnosis and approaches to therapy]. Moscow; 2005. 32 p.].
9. Малинина ЕВ, Супрун СА, Маркова ЕА. Сочетание детского аутизма и эпилепсии: Патогенетические аспекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;(1);51–3. [Malinina EV, Suprun SA, Markova EA. Concomitance of infantile autism and epilepsy: etiopathogenic aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(1);51–3 (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-24>
10. Dooze H, Baier WK. Benign partial epilepsy and related conditions multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr*. 1989;149(3):152–8.
11. Helbig KL, Bernhardt BA, Conway LJ, et al. Genetic risk perception and reproductive decision making among people with epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1874–7. DOI: 10.1111/j.1528–1167.2009.02507.x.
12. Dooze H, Neubauer BA. Preponderance of female sex in the transmission of seizure liability in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2001 Feb; 43(2):103–14.
13. Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. *Am J Hum Genet*. 1988 Sep;43(3):257–64.
14. Tsuboi T, Endo S. Incidence of seizures and EEG abnormalities among offspring of epileptic patients. *Hum Genet*. 1977 Apr 15;36(2):173–89.
15. Ottman R, Hauser WA, Susser M. Genetic and maternal influences on susceptibility to seizures: an analytic review. *Am J Epidemiol*. 1985 Dec;122(6):923–39.
16. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FGH, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 2002 Nov;43(11):1402–9.
17. Зенков ЛР. Генерализованные эпилепсии: современные концепции и терапевтические подходы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(1):72–81. [Zenkov LR. Generalized epilepsies: current conceptions and therapeutic approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(1):72–81. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-18>.
18. Зенков ЛР. Нарушения когнитивных функций: возможности фармакотерапии. Лечащий врач. Психоневрология. 2011;(9):50–54. [Zenkov L.R. Violations of cognitive functions: possibilities of pharmacotherapy. *Lechashhij vrach. Psihonevrologija*. 2011;(9):50–54]. (In Russ.).
19. Архипов ВВ, Хайруллина ФЛ, Радутный ВН. Течение беременности и родов у женщин с эпилепсией. Медицинский альманах. 2008;(5):72–4. [Arhipov VV, Hajrullina FL, Radutnyj VN. The course of pregnancy and childbirth at women with epilepsy. *Medicinskij al'manah*. 2008;(5):72–4. (In Russ.)].
20. Banach R, Boscovic R, Einarson T, et al. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 2010 Jan 1;33(1):73–9. DOI: 10.2165/11317640-000000000-00000.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Волков И.В.¹, Волкова О.К.^{1,2}

¹Городской неврологический центр «Сибнейромед», Новосибирск, Россия; ²ГБУЗ Новосибирской области «Детская городская клиническая больница №3», Новосибирск, Россия
¹630091, Новосибирск, ул. Мичурина, 37; ²630040, Новосибирск, ул. Охотская, 81

Идиопатическая затылочная эпилепсия, тип Гасто

Идиопатическая затылочная эпилепсия — редко встречающийся эпилептический синдром. В когорте пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией в Новосибирске его частота составила 0,9%.

Цель исследования — представить клиническое описание новых случаев синдрома Гасто, варианты течения и терапевтическую тактику у таких пациентов.

Пациенты и методы. Исследование охватывает 17 случаев идиопатической затылочной эпилепсии, тип Гасто, у 13 лиц женского и 4 мужского пола в возрасте от 11 до 53 лет.

Результаты. Среди 17 случаев заболевания представлены 4 семьи. В 2 семьях эпилепсия прослежена в 3 поколениях, в том числе сочетание синдрома Гасто и детской абсанс эпилепсии. Дебют заболевания в большинстве случаев приходился на подростковый возраст. Основной вид приступов — фокальные зрительные (100%), наблюдались также фокальные сенсорные приступы (58,9%), цефалгия (47,1%), нарушение речи (41,2%), вторично-генерализованные судорожные приступы (35,3%). По частоте приступов выделено 5 вариантов течения: единичные фокальные приступы, редкие фокальные приступы с наличием и без судорожных приступов, частые фокальные приступы с наличием и без судорожных приступов. В семейных случаях выявлена идентичность течения заболевания. 76,5% пациентов имеют хорошее качество жизни, 41,2% из них не получают терапию, 35,3% получают терапию, приступов не отмечается.

Ключевые слова: идиопатическая затылочная эпилепсия, тип Гасто; семейные случаи; варианты течения; терапия.

Контакты: Иосиф Вячеславович Волков; viv114476@mail.ru

Для ссылки: Волков ИВ, Волкова ОК. Идиопатическая затылочная эпилепсия, тип Гасто. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(спецвыпуск 1):19–21.

Gastaut type idiopathic occipital epilepsy

Volkov I.V.¹, Volkova O.K.^{1,2}

¹Novosibirsk City Neurology Center «Sibneiromed», Novosibirsk, Russia; ²Children's Clinical Hospital Three, Novosibirsk, Russia
¹37, Michurin St., Novosibirsk 630091; ²81, Okhotskaya St., Novosibirsk 630040

Idiopathic occipital epilepsy is a rare epileptic syndrome. Its incidence in a Novosibirsk cohort of patients with idiopathic focal epilepsy is 0.9%.

Objective: to present a clinical description of new cases of Gastaut syndrome, the types of its course, and treatment options in these patients.

Patients and methods. The study covers 17 cases of Gastaut type idiopathic occipital epilepsy in 13 women and 4 men aged 11–53 years.

Results. The investigators examined 4 families with 17 cases with the disease. Three generations in 2 families were observed to have epilepsy, including Gastaut syndrome concurrent with childhood absence epilepsy. The adolescent onset of the disease was seen in most cases. Its main symptoms were focal visual seizures (100%), focal sensory seizures (58.9%), cephalgia (47.1%), speech disorders (41.2%), and secondarily generalized convulsive seizures (35.3%). According to the frequency of seizures, the investigators identified 5 types of the course: single focal seizures, rare focal seizures with or without convulsions, frequent focal seizures with or without convulsions. The identity of the course of epilepsy was found in familial cases. 76.5% of the patients had a good quality of life: 41.2% of them were untreated while 35.3% were treated; no seizures were noted.

Key words: idiopathic occipital epilepsy; Gastaut type; family cases; types of course; therapy.

Contact: Iosif Vyacheslavovich Volkov; viv114476@mail.ru

For reference: Volkov IV, Volkova OK. Gastaut type idiopathic occipital epilepsy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(special issue 1):19–21.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-19-21>

Идиопатическая затылочная эпилепсия, тип Гасто, — редкий эпилептический синдром. Описание новых случаев заболевания представляет несомненный интерес для клиницистов, расширяет наши представления о вариантах течения, возможностях терапии и прогнозе заболевания.

Цель настоящего исследования — описание клинической картины, вариантов течения и терапевтической тактики новых случаев синдрома Гасто.

Пациенты и методы. Исследование проводилось на базе отделения «Городской центр по эпилепсии» Новосибирска и Городского неврологического центра «Сибнейромед». Когорта пациентов формировалась с 2004 по 2014 г. Диагноз доброкачественной затылочной эпилепсии с поздним дебютом, синдром Гасто, был поставлен 17 пациентам (13 женского пола и 4 мужского). Возраст пациентов на момент обращения составил от 11 до

53 лет, 6 пациентов (почти половина случаев) были в возрасте 15 лет.

Пациентам проводили клиническое обследование, неврологический осмотр, во всех случаях выполняли электроэнцефалографию (ЭЭГ) при первичном обращении и в дальнейшем — 1–2 раза в год в течение всего периода наблюдения. Скальповую ЭЭГ записывали в период бодрствования и сна. Биоэлектрическую активность головного мозга регистрировали с одновременной записью электрокардиограммы во втором стандартном отведении. Нейровизуализацию проводили на магнитно-резонансном томографе с мощностью поля 1,5 Т.

Результаты и обсуждение. Доброкачественная затылочная эпилепсия, тип Гасто, является общепризнанным эпилептическим синдромом, который входит в Международную классификацию эпилепсий и эпилептических синдромов с 1989 г. [1]. Однако ее частота в общей популяции точно не известна. Возможно, как указывает М.Ю. Никанорова [2], это связано с недостаточной осведомленностью многих клиницистов о специфике данного синдрома из-за его редкости и малого количества публикаций. По данным регистра пациентов с эпилепсией в возрасте до 18 лет Новосибирска, среди всех идиопатических фокальных эпилепсий на долю синдрома Гасто приходится 0,9%, в то время как на долю роландической эпилепсии — 73,7%, а затылочной эпилепсии с ранним дебютом — 25,4%.

Отягощенный семейный анамнез по эпилепсии в нашем исследовании выявлен в половине случаев. При этом в 4 семейных случаях наблюдаются по 2 человека из одной семьи. В 2 семьях эпилепсия прослежена в 3 поколениях. Клиническая картина заболевания, частота и характер приступов у родственников идентичны. Многие авторы, описывающие доброкачественную затылочную эпилепсию с поздним дебютом, ссылаются в основном на данные Н. Gastaut и соавт. [3, 4]: наследственная отягощенность прослеживается в 36,6% случаев. В одной из семей, которую мы наблюдаем, у мальчика 13 лет диагностирована детская абсанс эпилепсия (дебют типичных абсансов состоялся в 10 лет, на сегодняшний день терапия отменена), а мать и бабушка страдают синдромом Гасто. Сочетание идиопатической затылочной и детской абсанс эпилепсии описано в нескольких публикациях [4–7]. Японские исследователи Н. Wakamoto и соавт. [8] описали наблюдение, в котором спустя год после дебюта детской абсанс эпилепсии у пациента возникла доброкачественная затылочная эпилепсия, и трактовали это как атипичную эволюцию детской абсанс эпилепсии. Мы считаем, что речь идет о двух разных формах эпилепсии, имеющих, однако, генетическую связь. Наличие семейных форм подтверждает предположение о затылочной эпилепсии, наследуемой по аутосомно-доминантному типу с варибельной пенетрантностью [9, 10]. У 12,5% пациентов отмечался отягощенный семейный анамнез по мигрени, что также наблюдали Н. Gastaut и B.G. Zifkin [3] в 16% случаев.

Дебют эпилепсии у наших пациентов отмечен в возрасте 7–18 лет, в подавляющем большинстве случаев (75%) это были пациенты подросткового возраста, старше 12 лет. В одной из первых работ, посвященных разделению затылочной эпилепсии на формы с ранним и поздним дебютом, возраст последнего указан как 7–10 лет [11]. Также в одном из последних крупных исследований, посвященных форме Гасто и включавшем 33 пациента, пик манифестации приходился на возраст 8,5 года [12].

Основным видом приступов являлись фокальные приступы со зрительными феноменами. В нашей когорте встречались следующие виды зрительных феноменов: метаморфозии (41,2%), круговые фосфены (23,5%), линейные фосфены (17,6%), простые фосфены в виде мерцания (17,6%), мелькания (5,9%). В трети случаев отмечались скотомы. Зрительные нарушения являлись первым симптомом приступа. Далее в структуре приступа наиболее часто встречались: онемение по гемитипу различной распространенности (58,9%) и/или выраженная головная боль (47,1%). Почти в половине случаев (41,2%) пациенты жаловались на невозможность говорить во время приступа. И по одному наблюдению приходилось на такие симптомы, как невозможность писать, отведение глаз и подергивание кисти. У 35,3% пациентов вторым видом приступов являлись вторично-генерализованные судорожные приступы (ВГСП). В японском исследовании [8] ВГСП встречались у 58,3% пациентов.

В зависимости от частоты приступов мы выделили 5 вариантов течения заболевания: единичные фокальные приступы (n=6; 35,3%); редкие (3–4 раза в год) фокальные приступы без ВГСП (n=1; 5,9%); редкие фокальные приступы с ВГСП (n=5; 29,4%); частые фокальные приступы без ВГСП (n=2; 11,8%); частые фокальные приступы с ВГСП (n=3; 17,6%). В большинстве публикаций не указывается частота приступов. С. Panayiotopoulos [13] отмечает, что приступы со зрительными симптомами могут быть как ежедневными, так и редкими, а другие приступы — как единичными, так и ежемесячными. Интересно, что во всех представленных нами семейных случаях течение эпилепсии было идентичным. В трех семьях приступы были единичные или редкие фокальные. В одной семье в двух поколениях наблюдались частые фокальные приступы.

Всем пациентам выполняли ЭЭГ во время бодрствования и сна. Ни в одном наблюдении при записи интериктальной ЭЭГ во время бодрствования и во сне патологических изменений не выявлено. Хотя феномен «fixation-off sensitivity» считается диагностическим критерием этой формы эпилепсии, он встречается далеко не всегда. Японские исследователи [8] выявили его только в трети наблюдений.

Неврологический статус у всех пациентов — без очаговой патологии. При магнитно-резонансной томографии головного мозга изменений не отмечено.

Пациенты с единичными в течение жизни или редкими фокальными приступами терапию не получали. В семье с частыми фокальными приступами отец получает карбамазепин, дочь — топирамат. Сохраняются редкие фокальные приступы.

Все пациенты с ВГСП получают противосудорожные препараты (ПЭП). Наиболее успешной оказалась терапия окскарбазепином: у всех 3 пациентов, получавших этот препарат, достигнута ремиссия. Также ремиссия наблюдается у пациентки, получающей леветирацетам. Монотерапия карбамазепином вызвала урежение приступов на 50%. В 3 случаях была назначена терапия вальпроатом, но приступы сохранялись. При добавлении к вальпроату леветирацетама или ламотриджина достигнута ремиссия.

Согласно данным литературы [13], в лечении таких пациентов предпочтение отдают препаратам карбамазепина. Успешность терапии при лечении этой формы четко не определена. Но ремиссия при медикаментозной терапии достигается у 60–95% пациентов [13]. В исследовании R.H. Caraballo и соавт. [12] анализировались истории болезни 33 пациентов,

благоприятный прогноз был отмечен у 80%. Согласно нашим данным, 76,5% пациентов с затылочной эпилепсией, тип Гасто, имеют хорошее качество жизни. Из них 41,2% терапию не получают, а 35,3% получают терапию и не имеют приступов.

Далее приводим два клинических наблюдения семейных случаев затылочной эпилепсии с поздним дебютом, тип Гасто.

Семья Б. Пациент Б., 16 лет, перенес приступ — внезапное появление полос перед глазами справа, онемение правой кисти, не мог говорить в течение 3–4 мин, затем появилась диффузная головная боль, которая не проходила в течение нескольких часов.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой физиологически протекавшей беременности. Роды в срок, масса тела при рождении 3450 г. Рос и развивался соответственно возрасту. Приступ возник однократно, в 14 лет. В соматическом и неврологическом статусе отклонений нет.

Дополнительные методы обследования. ЭЭГ (в межприступном периоде): основная активность фона сохранена. Регистрируются физиологические элементы сна в 1–3-й стадии. Патологические элементы не зарегистрированы.

ПЭП не получает. Приступов нет в течение 2 лет.

Мать пациента, 38 лет, предъявляет жалобы на приступы: внезапно появляются полосы перед глазами, онемение в руке, невозможность говорить и писать 4–5 мин, далее появляется диффузная головная боль. Все приступы протекают без потери сознания. Дебют приступов — в 17 лет, всего за 21 год было 5 приступов.

Ранний анамнез неотягощен. Развитие по возрасту. Соматический и неврологический статус без отклонений от нормы. Картина ЭЭГ и МРТ головного мозга без патологических изменений. ПЭП не получает.

Семья 3. Пациентка 3., 31 года, предъявляет жалобы на приступы: внезапно появляются нечеткость зрения, затем парестезии с одной стороны, не может говорить несколько

минут, потери сознания не наблюдается. По поводу этих состояний к врачу не обращалась.

Дебют приступов — в 13 лет, частота — 1 раз в год и реже. Ранний анамнез неотягощен. Развитие по возрасту. Соматический и неврологический статус в норме. ЭЭГ и МРТ головного мозга без патологических изменений. ПЭП не получает.

Мать пациентки, 55 лет, предъявляет жалобы на внезапно возникающую расплывчатость изображений и предметов, после чего появляются парестезии по гемитипу, не может говорить в течение 1–2 мин. По поводу этих состояний к врачу не обращалась. Дебют приступов — в 15 лет, их частота — 1 раз в 1–3 года. Соматический и неврологический статус без отклонений. Картина ЭЭГ и МРТ головного мозга без патологических изменений. ПЭП не получает.

Сын пациентки, 12 лет 9 мес. С августа 2012 г. (10 лет 4 мес) отмечаются пароксизмы с прекращением деятельности, заведением глаз и периоральным миоклонусом, длительно до 10–15 с, в начале заболевания приступы наблюдались не ежедневно, но затем участились.

ЭЭГ от 09.11.2012: основная активность фона сохранена. На 1-й минуте гипервентиляции зафиксирован вышеописанный пароксизм, сопровождавшийся диффузной эпилептической активностью, «острая-медленная волна», частотой 3,5–4 Гц и длительностью 11 с. Диагностирована детская абсанс эпилепсия. Назначен препарат вальпроевой кислоты в дозе 20 мг/кг/сут, приступы купировались в течение месяца. В августе 2014 г. препарат отменен, приступов нет.

Представленные наблюдения демонстрируют типичную клиническую картину синдрома Гасто: редкие приступы со зрительными симптомами, нормальное развитие, отсутствие необходимости в лечении. Интерес представляют идентичность клинической картины в семейных случаях, а также наличие двух разных видов эпилепсии в одной семье.

ЛИТЕРАТУРА

- Engel J Jr. Classification of epileptic disorders. *Epilepsia*. 2001 Mar; 2001;42(3):316.
- Никанорова МЮ. Доброкачественная эпилепсия детского возраста с затылочными пароксизмами. В кн.: Эпилепсии и судорожные синдромы у детей. Под редакцией П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой. Москва: Медицина; 1999. С. 212–6. [Nikanorova MU. Benign epilepsy of children's age with occipital paroxysms. In: *Epilepsii i sudorozhnye sindromy u detey* [Epilepsies and convulsive syndromes at children]. Temin PA, Nikanorova MY, editors. Moscow: Medicine; 1999. P. 212–6].
- Gastaut H, Zifkin BG. Benign epilepsy of childhood with occipital spike and wave complexes. In: Andermann F, Lugaes E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworths; 1987. P. 47–81.
- Gastaut H, Roger J, Bureau M. Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. Up-date. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al., editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey & Company Ltd.; 1992. P. 201–17.
- Caraballo RH, Sologuestua A, Granana N, et al. Idiopathic occipital and absence epilepsies appearing in the same children. *Pediatr Neurol*. 2004 Jan;30(1):24–8.
- Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Late onset, «Gastaut type», childhood occipital epilepsy: an unusual evolution. *Epileptic Disord*. 2005 Dec;7(4):341–6.
- Verrotti A, Coppola G, D'Egidio C, et al. Gastaut type-idiopathic childhood occipital epilepsy and childhood absence epilepsy: A clinically significant association? *Seizure*. 2010 Jul;19(6):368–72. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.04.010. Epub 2010 May 14.
- Wakamoto H, Nagao H, Fukuda M, et al. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: report of 12 patients. *Pediatr Neurol*. 2011 Mar;44(3):183–6. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.10.005.
- Kuzniecky R, Rosenblatt B. Benign occipital epilepsy: a family study. *Epilepsia*. 1987 Jul–Aug;28(4):346–50.
- Белоусова ЕД. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(специальный выпуск 1):4–8. [Belousova ED. Genetics of epilepsy: what for and how to examine children with epilepsy? *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(sl):4–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S>
- Ferrie CD, Beaumanoir A, Guerrini R, et al. Early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia*. 1997 Mar; 38: 285–93.
- Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: A study of 33 patients. *Epilepsia*. 2008 Feb;49(2):288–97. Epub 2007 Sep 19.
- Panayiotopoulos CP. Idiopathic childhood occipital epilepsies. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey & Company Ltd.; 2002. P. 203–24.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Долинина А.Ф.¹, Громова Л.Л.², Мухин К.Ю.³¹ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск, Россия;²ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;³Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва, Россия¹454076, Челябинск, ул. Блюхера, 42А;²454052, Челябинск, ул. Черкасская, 2;³115211, Москва, ул. Борисовские Пруды, 13, корп. 2

Факторы риска трансформации фебрильных судорог в эпилепсию

Цель исследования — оценка взаимосвязи фебрильных судорог (ФС) и эпилепсии.

Пациенты и методы. Проанализированы роль перинатальной патологии, наследственной отягощенности по ФС и эпилепсии, клинические данные и результаты дополнительных методов исследования (электроэнцефалография и магнитно-резонансная томография головного мозга) у детей, имеющих ФС в анамнезе. Проведено катамнестическое исследование 163 детей с ФС в анамнезе. Длительность катамнеза составила от 8 до 12 лет. Сопоставлены данные детей двух групп: с исходом ФС в эпилепсию ($n=24$) и доброкачественным исходом ($n=139$).

Результаты и обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени достоверности влияния на трансформацию ФС в эпилепсию следующих факторов: наследственной отягощенности по эпилепсии, фокального характера ФС, изменений неврологического статуса. Изменения на электроэнцефалограммах в виде эпилептиформной активности, структурные нарушения, выявленные при нейровизуализации, являются маркерами повышенной вероятности перехода ФС в эпилепсию.

Ключевые слова: дети; фебрильные судороги; эпилепсия.

Контакты: Антонина Федоровна Долинина; nevro@odkb74.ru

Для ссылки: Долинина АФ, Громова ЛЛ, Мухин КЮ. Факторы риска трансформации фебрильных судорог в эпилепсию. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(специальный 1):22–25.

Risk factors for transition of febrile convulsions to epilepsy

Dolinina A.F.¹, Gromova L.L.², Mukhin K.Yu.³

¹Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia;

³Saint Luke's Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy, Moscow, Russia

¹42A, Blyukher St., Chelyabinsk 454076;

²2, Blyukher St., Chelyabinsk 454052;

³13, Borisovskie Prudy, Build. 2, Moscow 115211

Object: to assess a relationship between febrile convulsions (FC) and epilepsy.

Patients and methods. The role of perinatal hereditary diseases, a family history of FC and epilepsy, as well as clinical findings and the results of supplementary studies (electroencephalography and brain magnetic resonance imaging) were analyzed in children with a history of FC. One hundred and sixty-three children with a history of FC were followed up for 8 to 12 years. Two groups of children with transition of febrile convulsions to epilepsy ($n=24$) and with a good outcome ($n=139$) were compared.

Results and discussion. The findings suggest that factors, such as a family history of epilepsy, the focal pattern of FC, and neurologic changes, highly significantly affect the transformation of FC to epilepsy. Changes in epileptiform EEG activity and abnormal structural neuroimaging are markers for the high probability of transition of febrile convulsions to epilepsy.

Keywords: children; febrile convulsions; epilepsy.

Contact: Antonina Fedorovna Dolinina; nevro@odkb74.ru

For reference: Dolinina AF, Gromova LL, Mukhin KYu. Risk factors for transition of febrile convulsions to epilepsy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(special issue 1):22–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-22-25>

Фебрильные судороги (приступы, ФС) — часто встречающийся вариант пароксизмальных состояний в педиатрической практике. Это эпизоды эпилептических приступов, возникающие у детей дошкольного возраста при ги-

пертермии, не связанной с нейроинфекцией. ФС являются доброкачественным, возрастзависимым, генетически детерминированным состоянием, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникающим

в ответ на высокую температуру. У детей дошкольного возраста ФС в большинстве случаев являются транзиторными, но могут также входить в структуру отдельных эпилептических синдромов. Вопрос о взаимосвязи ФС с последующими нефебрильными приступами и эпилепсией остается дискуссионным. Согласно эпидемиологическим данным, ФС — наиболее частое проявление предрасположенности к эпилепсии в детском возрасте, у больных эпилепсией ФС в анамнезе встречаются в 15–25% случаев. У детей с ФС в анамнезе показатель трансформации ФС в эпилепсию не превышает 2–10% [1, 2].

Выявление факторов риска трансформации ФС в эпилепсию определяет тактику ведения пациентов с ФС (длительность наблюдения, объем и кратность проводимых исследований).

Цель данного исследования — изучение факторов риска трансформации ФС в эпилепсию.

Пациенты и методы. Для определения факторов риска трансформации ФС в эпилепсию проведено катамнестическое исследование 163 детей Челябинской области в возрасте 12–15 лет с ФС в анамнезе. Детей распределили на группы в зависимости от исхода ФС. В основную группу вошли дети с исходом ФС в эпилепсию ($n=24$), в группу сравнения — дети с доброкачественным исходом ($n=139$).

Для статистического анализа данных использовали методы описательной статистики, выборочных сравнений и поиска зависимостей. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение с 95% доверительными интервалами (ДИ), для качественных показателей — абсолютную и относительную (в %) частоту с точными 95% ДИ, вычисленными методом Клоппера—Пирсона. Для сравнения групп по качественным показателям данные сводили в таблицы сопряженности, которые анализировали с помощью критерия отношения правдоподобия (χ^2 максимального правдоподобия — χ^2_{ml}). В случае слабой насыщенности ячеек таблиц сопряженности (минимальные ожидаемые <5) оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизационной процедуры Монте-Карло в пакете Cytel Studio StatXact (version 7.0; Cytel Software Corporation). Для поиска ячеек таблиц сопряженности, обеспечивших статистическую значимость рассматриваемых эффектов, рассчитывали отклонения Фримана—Тьюки (FT_{dev}) и оценивали их статистическую значимость.

Во всех случаях обнаруженные эффекты считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми — при $p > 0,10$, в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,10$) рассматривали их как возможные тенденции.

Результаты и обсуждение. Вопрос о факторах риска перехода ФС в эпилепсию наиболее актуален для родителей при определении прогноза ФС у детей. Этой проблеме посвящены работы многих авторов [1–7]. Ряд исследователей считают, что семейный анамнез по эпилепсии, сложный характер припадка и наличие нарушений в нервно-психическом развитии в раннем возрасте — факторы, очевидно повышающие риск развития эпилепсии после ФС [7–10].

В настоящем исследовании проанализирована перинатальная патология в качестве предполагаемого фактора риска перехода ФС в эпилепсию. Учитывали наиболее значимые параметры этой патологии, такие как острая, хроническая гипоксия плода, их сочетание, преждевременные роды. Выявлено, что патология течения беременности просле-

живалась в обеих группах: в основной в 62,5% наблюдений, в группе сравнения в 48,2%. Наиболее частым вариантом патологии беременности была хроническая гипоксия плода (основная группа — 54,2% случаев, в группе сравнения — 36%). Преждевременные роды в основной группе зарегистрированы в 12,5% случаев, в группе сравнения — в 12,9%. Различия между группами не являются статистически достоверными ($\chi^2_{ml}=1,15$; $p=0,766$), поэтому указанные перинатальные факторы не могут рассматриваться в качестве факторов риска развития эпилепсии.

При изучении роли генетических факторов в трансформации ФС в эпилепсию определяли частоту ФС и эпилепсии среди родственников детей 1-й, 2-й и 3-й степени родства, имеющих ФС в анамнезе. ФС у родственников пробандов встречались как в основной группе (29,2%), так и в группе сравнения (21%), чаще у родственников 1-й, 2-й степени родства. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,388$). У родственников пробандов эпилепсия отмечалась в основной группе статистически достоверно чаще (29,2%), чем в группе сравнения (2,9%; $p < 0,001$).

Проанализированы клинические данные: возраст дебюта ФС, характеристика приступов, неврологический статус. По данным литературы, дебют ФС в возрасте до 18 мес повышает риск их трансформации в эпилепсию [2]. В нашей работе возраст дебюта ФС варьировал от 3 мес до 5 лет (в среднем — $1,8 \pm 1,5$ года). Статистически значимых различий в возрасте манифестации ФС между группами не выявлено ($p=0,266$).

В то же время имелись статистически достоверные различия в характеристике ФС: в основной группе достоверно преобладали генерализованные приступы с фокальным компонентом (78,3%) и фокальные пароксизмы (8,7%), тогда как в группе сравнения в 74,1% случаев отмечались исключительно генерализованные приступы ($p < 0,001$).

При исследовании неврологического статуса у детей основной группы было выявлено достоверно больше изменений (54,2%), чем в группе сравнения (25,4%; $p=0,006$). Поражение III, IV, VI черепных нервов наблюдалось у детей с эпилепсией в 45,8% случаев, у детей без эпилепсии — в 24,6%, двигательные нарушения встречались только у детей с эпилепсией (4,2%), когнитивные расстройства у детей с эпилепсией определялись в 4,2% случаев, без эпилепсии — в 0,7%.

Сведения литературы об оценке по данным электроэнцефалографии риска перехода ФС в эпилепсию крайне противоречивы. Сравнение результатов разных авторов проблематично, так как имеют значение время проведения исследования относительно возникновения приступа, а также возраст пациента. В то же время отмечено [11], что на электроэнцефалограммах (ЭЭГ), выполненных в ранние и поздние сроки после возникновения ФС, имелась сходная картина. Указано [12], что более высокая распространенность пароксизмальных состояний на ЭЭГ наблюдалась у детей со сложными ФС, длительностью более 15 мин. В большинстве проспективных исследований [13, 14] не отмечено корреляции между наличием пароксизмальных изменений на ЭЭГ и последующим появлением нефебрильных судорог. Однако J.G. Millichar и J.A. Colliver [15] обнаружили, что при ФС пароксизмальные аномалии на ЭЭГ регистрируются в 5 раз чаще у детей с развившейся в последующем эпилепсией, чем у детей с благоприятным катамнезом. D.R. Nordli Jr. и соавт. [16] заре-

гистрировали эпилептиформные изменения в виде фокального замедления в 6,5% случаев при фебрильном эпилептическом статусе. Ряд авторов [17–20] расценивают наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ у детей с ФС как риск развития эпилепсии. В то же время Н. Doose и соавт. [21] считают, что изменения на ЭЭГ, выявленные в возрасте до 5 лет, могут отражать только предрасположенность к развитию эпилепсии (маркер врожденного нарушения созревания мозга), но не являться фактором риска развития эпилепсии.

В нашем исследовании изменения на ЭЭГ бодрствования достоверно чаще встречались у детей основной группы (75%), чем группы сравнения (2,2%; $p < 0,001$). У детей с доброкачественным исходом ФС эпилептиформная активность зарегистрирована лишь в 1 (0,7%) случае, в то время как у детей с исходом в эпилепсию — в 58,3%. Кроме того, у детей с неблагоприятным исходом наблюдалось общее (8,35%) и регионарное (8,35%) замедление фоновой активности, а в группе сравнения замедление фоновой активности зафиксировано лишь в 1,4% случаев.

В ряде работ [22, 23] указано, что риск появления ФС и их последующей трансформации в эпилепсию может повышаться при наличии исходных структурных нарушений головного мозга. Связь ФС с развитием мезиального височного склероза интенсивно обсуждается [24, 25]. Одной из наиболее частых причин развития палеокортикальной височной эпилепсии является склероз аммонова рога, или мезиальный височный склероз [26–28].

В нашем исследовании структурные изменения на МРТ головного мозга статистически достоверно чаще встречались у детей основной группы (16,7%), чем группы сравнения (0,7%; $p < 0,001$). У детей с эпилепсией при МРТ головного мозга в 16,7% случаев отмечались структурные изменения в виде перивентрикулярной лейкомаляции, обширной порэнцефалической кисты, диффузной корково-подкорковой атрофии головного мозга, мезиального темпорального склероза. В группе сравнения у одного пациента обнаружена киста прозрачной перегородки, что является вариантом строения и не имеет отношения к развитию эпилепсии. Малое количество пациентов не позволяет достоверно оценить роль этих изменений в трансформации ФС в эпилепсию.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой степени вероятности и достоверности воздействия на трансформацию ФС в эпилепсию следующих факторов: наследственной отягощенности по эпилепсии, фокального характера фебрильного приступа, нарушений в неврологическом статусе.

Полученные статистически достоверные различия между группами по результатам ЭЭГ и МРТ головного мозга нельзя рассматривать как непосредственные факторы риска перехода ФС в эпилепсию. Вероятнее всего, эти факторы, как и отягощенная наследственность по ФС, являются маркерами повышенной вероятности возникновения эпилепсии у детей с ФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 2013 Dec;54(12):2101–7. DOI: 10.1111/epi.12429. Epub 2013 Nov 8.
2. Chung S. Febrile seizures *Korean J Pediatr*. 2014;57(9):384–95. DOI: 10.3345/kjp.2014.57.9.384. Epub 2014 Sep 30.
3. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Apr;151(4):371–8.
4. Петрухин АС. Фебрильные судороги. В кн.: Благосклонова НК, Мухин КЮ, Петрухин АС. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2000. С. 279–84. [Petrukhin AS. Febrilny spasms. In: Blagosklonova NK, Mukhin KYu, Petrukhin AS. *Epileptologiya det-skogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachey* [Epileptology of children's age: The management for doctors]. Moscow: Medicine; 2000. P. 279–84].
5. Hesdorffer DC, Hauser WA. Febrile seizures and risk of epilepsy. In: Baram TZ, Shinnar S, editors. *Febrile Seizures*. San Diego: Academic press; 2002. P. 63–76.
6. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, et al. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol*. 2007 Apr 15;165(8):911–8. Epub 2007 Jan 30.
7. Fallah RS, Karbasi A, Golestan M. Afebrile seizure subsequent to initial febrile seizure. *Singapore Med J*. 2012 May; 53(5):349–52.
8. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1987 Feb;316(9):493–8.
9. Trinka E, Unterrainer J, Haberlandt UE, et al. Childhood febrile convulsions – which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res*. 2002 Aug;50(3):283–92.
10. Tatzura LM, Grohovsky VV, Shatillo AV, et al. Risks of febrile seizures transformation to epilepsy. 26th IEC PROCEEDINGS 26th International Epilepsy Congress Paris, France, August 28th– September 1st 2005. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl. 6):389.
11. Karimzadeh P, Rezayi A, Togha M, et al. The best time for EEG recording in febrile seizure. *Iran J Child Neurol*. 2014 Winter;8(1):20–5.
12. Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, et al. Febrile seizures: Clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia*. 1992 Jan–Feb;(33):52–7.
13. Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1968 Mar;(24):197–212.
14. Lennox-Buchthal MA. Febrile convulsions: A reappraisal. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1973;32(Suppl.):1–138.
15. Millichap JG, Colliver JA. Management of febrile seizures: Survey of current practice and phenobarbital usage. *Pediatr Neurol*. 1991 Jul–Aug;7(4):243–8.
16. Nordli DR Jr, Moshe SL, Shinnar S, et al. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012 Nov 27;79(22):2180–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182759766. Epub 2012 Nov 7.
17. Wo SB, Lee JH, Lee YJ, et al. Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. *Brain Dev*. 2013 Apr;35(4):307–11. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.07.014. Epub 2012 Aug 11.
18. Kim H, Byun SH, Kim JS, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res*. 2013 Jul;105(1–2):158–63. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2013.02.006. Epub 2013 Mar 16.
19. Yoshinaga H, Kobayashi K, Akiyama T, et al. Clinical implications of preceding positive spikes in patients with benign partial epilepsy and febrile seizures. *Brain Dev*. 2013 Apr;35(4):299–306. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.06.006. Epub 2012 Jul 15.
20. Kuang YQ, Kong B, Yang T, et al. Epileptiform discharges and frontal paroxysmal eeg abnormality act as predictive marker for subsequent epilepsy in children with complex febrile seizures. *Clin EEG Neurosci*. 2014 Feb 28. [Epub ahead of print].
21. Doose H, Neubauer BA, Petersen B.

The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disord.* 2000;2(Suppl 1):S45–9.

22. Park KI, Chu K, Jung KH, et al.

Role of cortical dysplasia in epileptogenesis following prolonged febrile seizure. *Epilepsia.* 2010 Sep;51(9):1809–19. DOI: 10.1111/j.1528–1167.2010.02676.x. Epub 2010 Aug 5.

23. Finegersh A, Avedissian C, Shamim S, et al. Bilateral hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy: Effect of depressive symptoms and febrile seizures. *Epilepsia.* 2011

Apr;52(4):689–97.

DOI: 10.1111/j.1528–1167.2010.02928.x.

Epub 2011 Jan 26.

24. Mitchell TV, Lewis DV. Do prolonged febrile seizures injure the hippocampus: human MRI studies. In: Baram TZ, Shinnar S, editors. *Febrile Seizures*. San Diego: Academic press; 2002. P. 103–25.

25. Camfield PR, Camfield CS, Scheffer IE, et al. Febrile seizures and genetics epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+).

In: Roger J, Bureau M, Dravet C, editors.

Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 5th ed. United Kingdom: John Libbey Eurotext; 2012. P. 175–87.

26. Kotagal P. Psychomotor seizures: clinical and EEG findings. In: *The treatment of epilepsy: principles and practices*. Wyllie E, editor.

Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. P. 378–92.

27. Мухин КЮ. Височная эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000;(100)9:48–57. [Mukhin KYu.

Temporal epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 2000;(100)9:48–57]. (In Russ).

28. Arzimanoglou A. Temporal lobe epilepsy in children and cognitive dysfunction: comprehensive methodologies for comprehensive research and care. In: Arzimanoglou A, Aldenkamp A, Cross H, et al., editors. *Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy*. United Kingdom: John Libbey Eurotext; 2005.

P. 275–89.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Калинин В.А., Якунина А.В., Повереннова И.Е.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Самара, Россия

443099, Самарская область, Самара, ул. Чапаевская, 99

Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды

Цель исследования — оптимизация тактики ведения больных и прогноза заболевания на основании выявления закономерностей течения эпилепсии в разные возрастные периоды

Пациенты и методы. Представлены результаты наблюдения за 1632 больными эпилепсией в Самарской области. Среди них было 865 (53,0%) лиц мужского и 767 (47,0%) женского пола. Для установления диагноза использовали классификацию эпилепсии и эпилептических синдромов (Нью-Дели, 1989). У каждого пациента оценивали неврологический статус, выполняли электроэнцефалографию (ЭЭГ) и видео-ЭЭГ-мониторинг, исследование длительно-латентных зрительных вызванных потенциалов и нейровизуализационные исследования — компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Для построения математической модели, позволяющей прогнозировать ремиссию эпилепсии, использовали факторный анализ методом главных компонент и функции логистической регрессии.

Результаты. Проанализированы особенности возникновения и течения эпилепсии в разные возрастные периоды. Согласно результатам математического моделирования, рубежом «поздней эпилепсии» можно считать возраст 29 лет. В младшей возрастной группе чаще достигается ремиссия эпилепсии, реже наблюдается абсолютная резистентность, за исключением раннего детского возраста с катастрофическими по течению эпилепсией и эпилептическими синдромами. В старшей возрастной группе количество ремиссий меньше, значительно больше пациентов с относительной и абсолютной резистентностью и редкими припадками. Эпилепсия у молодых пациентов является «эпилепсией незрелого мозга», а эпилепсию зрелого возраста («поздняя эпилепсия») целесообразно рассматривать как «эпилепсию инволюционного мозга».

Выводы. Наиболее доброкачественно протекает эпилепсия у заболевших в юношеском и зрелом возрасте, имеющих минимальные структурные изменения головного мозга по данным МРТ. Выраженные морфологические изменения головного мозга наиболее часто определяют медикаментозно-резистентное течение эпилепсии с манифестацией в раннем детском и в пожилом возрасте.

Ключевые слова: эпилепсия; «поздняя эпилепсия»; модель патогенеза эпилепсии.

Контакты: Владимир Анатольевич Калинин; vkalinin7@rambler.ru

Для ссылки: Калинин ВА, Якунина АВ, Повереннова ИЕ. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(специальный выпуск 1):26–30.

Regularities in the course of epilepsy during various age periods

Kalinin V.A., Yakunina A.V., Poverennova I.E.

*Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia
99, Chapaevskaya St., Samara 443099, Samara Region, Russia*

Objective: to optimize patient management tactics and disease prognosis, by detecting the regularities of the course of epilepsy during various age periods.

Patients and methods. The results of following up 1632 patients with epilepsy in the Samara Region were given. Among them, there were 865 (53.0%) men and 767 (47.0%) women. The classification of epilepsy and epileptic syndromes (New Delhi, 1989) was used to establish the diagnosis. Each patient underwent neurological evaluation, electroencephalography (EEG) and video-EEG monitoring, studies of long-latency visual evoked potentials, as well as neuroimaging examinations (brain computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI)). Factor and principal component analysis and logistic regression were used to make a mathematical model to predict remission in epilepsy.

Results. The specific features of the occurrence and course of epilepsy in various age periods were analyzed. According to the results of mathematical simulation, the age at the onset of late epilepsy can be considered to be 29 years. Remission of epilepsy was more frequently attained and absolute resistance was less frequently observed in the younger age group, except for infants with catastrophic epilepsy and epileptic syndromes. There were fewer remissions and much more patients with relative and absolute resistance and rare seizures in the older age group. Epilepsy in young patients is that of the immature brain and epilepsy of adulthood (late epilepsy) of the involutational brain.

Conclusion. Epilepsy runs a benign course in patients who fell ill in adolescence or adulthood and have minimal brain structural changes, as evidenced by MRI. Marked brain morphological changes most frequently determine the drug-resistant course of epilepsy, manifesting in early childhood and at an elderly age.

Key words: epilepsy; late epilepsy; model for the pathogenesis of epilepsy.

Contact: Vladimir Anatolyevich Kalinin; vkalinin7@rambler.ru

For reference: Kalinin VA, Yakunina AV, Poverennova IE. Regularities in the course of epilepsy during various age periods. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(special issue 1):26–30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-26-30>

Эпилепсия — заболевание, диагностируемое у пациентов любого возраста. Уровень заболеваемости значительно меняется в разных возрастных группах: в раннем детском возрасте показатели высокие, в зрелом возрасте — они ниже, второй подъем заболеваемости наблюдается после 50 лет [1]. В последние годы отмечаются уменьшение числа больных детей и значительное увеличение числа взрослых пациентов с эпилепсией, что связано с изменением состава популяции [2].

Более 50 лет назад было выделено понятие «поздняя эпилепсия» (*epilepsia tarda*), но возрастные рамки ее до сих пор четко не определены. По одним данным, «поздняя» эпилепсия дебютирует после 45–50 лет, по другим, — после 30 и даже 20 лет [3–5]. После исключения всех известных факторов риска развития эпилепсии (черепно-мозговые травмы — ЧМТ, инсульт, деменция, гипертоническая болезнь, инфекционные поражения нервной системы) именно возраст оказывает существенное влияние на возникновение заболевания: после 30 лет каждые 10 лет жизни в 1,3 раза увеличивается частота возникновения эпилепсии [6]. Необходимо различать эпилепсию, впервые возникшую у лиц старше 55, 60 или 65 лет, — «эпилепсию пожилых» — и эпилепсию, диагностированную до этого возраста (у более молодых пациентов), — «старческую эпилепсию» [7].

В процессе болезни отмечается динамика: варьирует клиническая картина эпилепсии, изменяется электроэнцефалограмма (ЭЭГ), выявляются нарушения когнитивных функций и др. [8]. Трансформация клинической картины эпилепсии со временем может определять прогноз заболевания, развитие резистентности к проводимой противоэпилептической терапии, а также требовать проведения коррекции когнитивных функций, поэтому изучение возрастной эволюции и трансформации эпилепсии является актуальной проблемой эпилептологии и важной биологической проблемой [9].

Цель исследования — оптимизация тактики ведения больных и прогноза заболевания на основании выявления закономерностей течения эпилепсии в разные возрастные периоды и построения математической модели патогенеза эпилепсии в разные возрастные периоды.

Пациенты и методы. Работа основана на результатах наблюдения за 1632 больными эпилепсией, которые были

обследованы в клинике неврологии и нейрохирургии Самарского государственного медицинского университета и Самарском областном противосудорожном центре на базе Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина с 2000 по 2012 г.

Нами были определены критерии исследуемой выборки: 1) она должна включать группы пациентов, удовлетворяющие основным возрастным периодам, отражаемым в большинстве эпидемиологических и клинических исследований в области эпилепсии: детский возраст — целесообразно выделить ранний детский (от 1 до 3 лет), детский (в том числе пубертатный период) и юношеский (до 20 лет) возраст; молодой возраст (до 30 лет); зрелый (до 60 лет) и пожилой (старше 60 лет) возраст; 2) анамнез эпилепсии от момента дебюта должен составлять не менее 1 года для оценки ее течения; 3) лечебная тактика должна предусматривать рациональное назначение противосудорожных препаратов (адекватно подобранных и с удовлетворительной переносимостью).

Среди пациентов было 865 (53,0%) лиц мужского пола и 767 (47,0%) — женского. Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Для установления диагноза использовали классификацию эпилепсии и эпилептических синдромов (Нью-Дели, 1989). Обследование пациентов проводили по общепринятым методикам. Тщательно изучали акушерский и семейный анамнез, историю заболевания с тщательным ретроспективным анализом возраста возникновения первого приступа, провоцирующих факторов, эффективности и переносимости терапии, трансформации приступов у пациентов с длительным анамнезом. У каждого пациента оценивали неврологический статус и проводили исследование внутренних органов по системам.

С целью уточнения формы эпилепсии использовали методы функциональной диагностики: рутинную запись ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ), исследование длительно-латентных зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) и нейровизуализационные исследования — компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию головного мозга.

Статистическую обработку данных проводили с помощью адекватных для медико-биологических исследований

Таблица 1. *Распределение больных по возрасту и полу*

Возраст, годы	Мужчины		Женщины		Всего	
	n	%	n	%	n	%
До 3	116	7,1	58	3,6	174	10,7
3–12	8	0,5	8	0,5	16	1,0
13–16	25	1,5	19	1,2	44	2,7
17–20	117	7,2	110	6,7	227	13,9
21–30	226	13,8	239	14,6	465	28,4
31–40	146	8,9	133	8,2	279	17,1
41–50	114	7,0	82	5,0	196	12,0
51–60	81	5,0	67	4,1	148	9,1
Старше 60	32	2,0	51	3,1	83	5,1
Итого	865	53,0	767	47,0	1632	100,0

Таблица 2. Факторы риска симптоматических и криптогенных форм эпилепсии у обследованных (в %)

Факторы риска	Возраст, годы					
	до 20	21–30	31–40	41–50	51–60	Старше 60
Симптоматическая эпилепсия:						
перинатальные поражения головного мозга	22,6	21,5	8,8	1,7	1,4	0
нейроинфекции	3,5	3	2,5	1,7	1,4	1,2
ЧМТ	1,5	8,5	14,7	17,8	11,9	3,7
опухоли головного мозга	1,5	4,5	7,1	9,4	10,5	6,1
ДЭ	0	0	0,4	0,5	0	6,1
ОНМК	0,5	0,9	1,3	4,4	13,3	4,9
аномалии развития головного мозга и сосудов	12,1	7	5	3,3	2,8	4,9
токсические поражения	1	0,9	2,5	0	0	0
атрофия головного мозга	3,5	4,3	8	13,9	11,9	41,5
другие	0	0	0,5	0,4	16,7	12,1
Криптогенная эпилепсия	53,8	49,4	49,2	43,9	30,1	24,4
Всего	100	100	100	100	100	100

Примечание. ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия.

методик, включающих дескриптивную статистику, непараметрический анализ сравнения независимых групп (U-критерий Манна–Уитни и ANOVA), непараметрический корреляционный анализ (метод Спирмена) и дискриминантный анализ. Уровень достоверности при сравнении независимых групп непараметрическими методами определяли при значении $p < 0,05$. Предварительную группировку признаков осуществляли с помощью кластерного анализа по взвешенному центроидному методу (медиана) с определением квадрата евклидова расстояния и методом К-средних. Для построения математической модели, позволяющей прогнозировать ремиссию эпилепсии, использовали факторный анализ методом главных компонент и функции логистической регрессии. Качество модели оценивали с помощью ROC-анализа.

Анализ результатов исследования, построение таблиц и диаграмм проводили на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel/XP, Statistica/W-6.0 RUS и SPSS 16.0. Все величины переводили в значения, принятые в системе единиц СИ. Базой проведенного статистического анализа послужили данные клинических, электроэнцефалографических, нейрорадиологических исследований.

Результаты и обсуждение. Соотношение идиопатических, симптоматических и криптогенных форм эпилепсии значительно различалось в разных возрастных группах. Практически все пациенты с идиопатической эпилепсией были молодого или зрелого возраста (в случаях длительного течения заболевания). Значительное увеличение количества симптоматических форм эпилепсии отмечалось к зрелому возрасту и нарастало у пожилых пациентов.

Факторы риска симптоматической эпилепсии в каждой возрастной группе имели свои особенности. В молодом возрасте (до 20 и 20–30 лет) доминировали перинатальные поражения ЦНС. В зрелом возрасте увеличивалось количество травматических эпилепсий, опухолей головного мозга. В пожилом возрасте симптоматическая эпилепсия развивалась на фоне церебрального атрофического процесса, в восстановительном периоде острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), при опухолях головного мозга (табл. 2).

Особенности эпилепсии детского, юношеского и молодого возраста. В детском, юношеском и молодом возрасте варианты эпилепсии наиболее разнообразны. Начало заболе-

вания в детском и юношеском возрасте обусловлено многими факторами. Наиболее значимыми являются сохраняющаяся морфофункциональная незрелость головного мозга, пубертатный период, эмоционально-волевые особенности этой возрастной группы. По нашим данным, именно в этой группе наблюдается максимальное количество (29,6%) случаев юношеской идиопатической генерализованной эпилепсии. Идиопатическая генерализованная эпилепсия протекает наиболее доброкачественно; ремиссия достигается в 53,8% наблюдений, а при высокой комплаентности молодых пациентов этот показатель составляет до 67,3%. Самым частым вариантом идиопатической генерализованной эпилепсии является юношеская миоклоническая эпилепсия (форма Янца) – 45,4%; доля эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами составляет 35,9%; юношеской абсансной эпилепсии – 12,6%. Значительно сложнее протекает заболевание у пациентов с симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии. В группе симптоматической эпилепсии количество пациентов, у которых достигается ремиссия, составляет только 6,8%, а абсолютная резистентность наблюдается в 9,2% случаев, относительная – в 12,3%. Криптогенная эпилепсия протекает более доброкачественно, чем симптоматическая. Лидирующее место среди причин симптоматической эпилепсии занимают перинатальные поражения (43,0%), реже встречаются аномалии развития головного мозга и врожденные пороки (18,7%), ЧМТ (12,4%). Парциальные приступы при симптоматических и криптогенных формах эпилепсии у 50–60% пациентов – височные, у 20–30% – лобные. Вторичная генерализация припадков возникает в 72,5–76,7% случаев парциальных приступов у пациентов в возрасте до 20 лет и в 82,8–86,95% случаев у больных старше 20 лет. Наиболее часто вторично-генерализованные припадки наблюдаются при височной и мультифокальной (нелокализованной) эпилепсии, несколько реже – при лобной, но, вероятно, большинство нелокализованных эпилепсий являются лобными, с наиболее характерным для них механизмом вторичной билатеральной синхронизации. Клинически значимые когнитивные нарушения выявляются при симптоматической парциальной эпилепсии у пациентов с грубыми перинатальными поражениями головного мозга и началом заболевания в раннем детском возрасте (эпилептические энцефалопатии).

Идиопатическая генерализованная эпилепсия в данной возрастной группе сопровождается мягким, но специфичным влиянием на когнитивные функции.

Таким образом, эпилепсия в детском, юношеском и молодом возрасте, безусловно, связана с продолжающимся морфофункциональным созреванием головного мозга, причем повреждающие и/или нарушающие гетерохронное созревание головного мозга факторы тем более значимы, чем раньше отмечается их воздействие. Пациенты, заболевшие эпилепсией в раннем возрасте, к юношескому возрасту имеют значимо худший прогноз, чем заболевшие в юношеском возрасте. Вероятность ремиссии при отсутствии или минимальных структурных повреждениях головного мозга в этой возрастной группе значительно выше.

Особенности эпилепсии в зрелом и пожилом возрасте. Диагностика эпилепсии в старшей возрастной группе имеет свои особенности. Пароксизмальные нарушения сознания, двигательной активности, когнитивные нарушения в процессе диагностического поиска могут обусловить как ложноположительный, так и к ложноотрицательный диагноз эпилепсии. Указанная проблема возникает во всех группах, но особенно актуальна она, по нашему мнению, для старшей возрастной группы.

У пациентов зрелого и пожилого возраста в основном наблюдается парциальная эпилепсия с приступами с вторичной генерализацией или без нее [10] (в нашем исследовании — до 90,0% случаев). Преобладания сложных парциальных припадков у лиц пожилого возраста в наших наблюдениях, в отличие от других исследований, не было. Следует согласиться с фактом усложнения эпилептических припадков при отсутствии своевременно назначенной терапии, причем сначала они могут дебютировать как простые парциальные, а затем трансформироваться во вторично-генерализованные [11]. Вторичная генерализация в этой возрастной группе достигает 71,6%, что меньше, чем у детей и юношей. Диагностированные идиопатические генерализованные эпилепсии в зрелом и пожилом возрасте (юношеская миоклоническая эпилепсия), безусловно, наблюдаются редко, но наличие семейного анамнеза, отсутствие значимых изменений при МРТ головного мозга и регионарной активности на ЭЭГ позволяют утверждать, что такие варианты поздней манифестации возможны [5]. В нашем исследовании пациенты с идиопатическим вариантом эпилепсии составили 2,2%.

Влияние выраженности атрофического процесса головного мозга на возникновение и течение эпилепсии более существенно, чем других повреждающих факторов, причем в случае текущей резистентной эпилепсии нарастание атрофического процесса может приводить к более доброкачественному течению заболевания (урежение и укорочение приступов, отсутствие вторичной генерализации), но и выраженная атрофия может запустить эпилептогенез без значимых повреждающих факторов. Течение поздней эпилепсии необходимо рассматривать с позиций наличия эпилепсии у пациента до нарастания верифицированной по данным МРТ головного мозга атрофии или манифестации эпилепсии на фоне выраженного в той или иной степени атрофического процесса.

Результаты анализа клинических наблюдений позволили выявить как этиологический, так и клинический полиморфизм припадков в разных возрастных группах. Следующим шагом явилось определение закономерностей тече-

ния эпилептического процесса в возрастном аспекте и создание модели патогенеза эпилепсии в разные возрастные периоды для оптимизации тактики ведения больных и улучшения прогноза заболевания.

Понятие возрастной группы для оценки течения эпилепсии следует считать весьма условным, поскольку темпы созревания-старения головного мозга для каждого человека индивидуальны и определяются совокупностью генетических, перинатальных, стрессовых, токсических, травматических, сосудистых и других факторов, поэтому необходимо было разделить всю генеральную совокупность на группы (кластеры) по возрасту, наиболее типичным клиническим признакам и данным дополнительных методов исследования. Далее — выявить наиболее значимые факторы в каждой группе и построить математическую модель «устойчивости» головного мозга к генерации эпилептических приступов в разные возрастные периоды.

Для статистического анализа были сформулированы гипотезы:

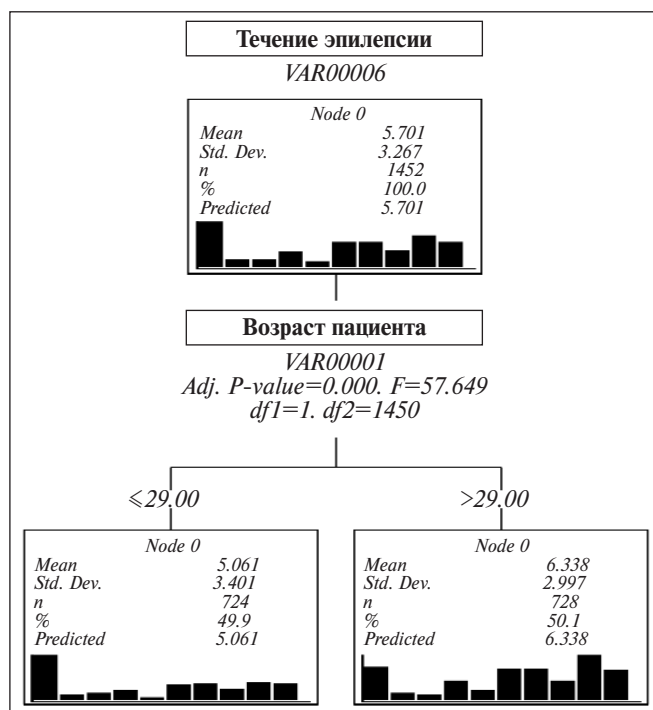
1. Существует эпилепсия развивающегося мозга и эпилепсия стареющего мозга.
2. Наличие локальных структурных повреждений головного мозга модифицирует течение эпилептического процесса в детском и пожилом возрасте в разном качестве.
3. Эпилептогенез в стареющем мозге может формироваться различными путями даже при отсутствии локальных морфологических повреждений.

Статистической обработке была подвергнута база данных, включавшая 1459 наблюдений. Анализ проводили в оболочке SPSS 16.0. Описываемая группа отвечала нормальному распределению с достоверностью ниже 0,001 и могла быть проанализирована (тест Колмогорова—Смирнова).

Имеющиеся в настоящее время классификации возрастных периодов (в том числе ВОЗ, 2005) не отражают в полной мере особенностей формирования и течения эпилептического процесса в головном мозге и, на наш взгляд, являются весьма условными. Для подтверждения гипотезы существования «эпилепсии созревающего (незрелого, эволюционирующего) мозга» и «эпилепсии стареющего (инволюционного) мозга» все полученные клинические данные были формализованы по степени тяжести с учетом неврологического статуса, выраженности когнитивных нарушений, результатов МРТ головного мозга, ЭЭГ, течения заболевания (в том числе чувствительности к противоэпилептическим препаратам и удержанию ремиссии на терапии) и проанализированы с использованием классификаторов (кластерный анализ). На рисунке представлен классификатор течения эпилепсии в зависимости от возраста пациента, возраста начала эпилепсии и продолжительности болезни.

Анализ показал, что наиболее значимым в этой классификационной категории является возраст пациента в текущее время. В качестве «границы» между молодыми и стареющими пациентами с эпилепсией получен возраст 29 лет. Пациенты распределились по группам в равной степени — 49,9 и 50,1% соответственно. В младшей возрастной группе чаще достигалась ремиссия эпилепсии, реже наблюдалась абсолютная резистентность (гистограмма внутри каждого кластера, см. рисунок).

В старшей возрастной группе количество ремиссий меньше, значительно больше пациентов с относительной и абсолютной резистентностью и редкими припадками.



Классификатор течения эпилепсии в зависимости от возраста

Другие классификационные подходы, включающие форму эпилепсии как базовый параметр, возраст начала заболевания, продолжительность заболевания, результаты ЭЭГ и возраст пациента, подтвердили, что возраст «перехода» двух возрастных групп составляет 28 лет.

Таким образом, можно утверждать, что часто обсуждаемое в литературе понятие «поздняя эпилепсия», по нашим дан-

ным, имеет возрастную границу 29 лет. Полученные данные позволяют утверждать, что резистентная эпилепсия, начавшаяся в молодом возрасте, трансформируется в возрасте около 30 лет в инволюционный вариант и, по нашему мнению, должна рассматриваться как качественно другой процесс.

Выводы

1. Эпилепсия является актуальной проблемой во всех возрастных группах. Пик распространенности заболевания приходится на детский возраст, пациенты в возрасте до 30 лет составляют 56,7%, старше 50 лет — 14,2%, по данным Самарского областного противосудорожного центра. Морфофункциональная незрелость головного мозга в детском возрасте и его ускоренные инволюционные изменения в пожилом возрасте модифицируют течение эпилепсии. Эпилепсия молодых является «эпилепсией незрелого мозга», а эпилепсию зрелого возраста («поздняя эпилепсия») целесообразно рассматривать как «эпилепсию инволюционного мозга».

2. Возрастным критерием «поздней эпилепсии», согласно результатам математического моделирования, следует считать 29 лет. В младшей возрастной группе чаще достигается ремиссия эпилепсии, реже наблюдается абсолютная резистентность, за исключением раннего детского возраста с катастрофическими по течению эпилепсией и эпилептическими синдромами. В старшей возрастной группе количество ремиссий меньше, значительно больше пациентов с относительной и абсолютной резистентностью и редкими припадками.

3. Наиболее доброкачественно протекает эпилепсия у заболевших в юношеском и зрелом возрасте, имеющих минимальные структурные изменения головного мозга по данным МРТ. Выраженные морфологические изменения головного мозга наиболее часто определяют медикаментозно-резистентное течение эпилепсии с манифестацией в раннем детском и пожилом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hauser WA. Epidemiology of seizures and epilepsy in the elderly. Seizures and epilepsy in the elderly. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997. P. 7–18.
2. Гусев ЕИ, Гехт АБ, Мильчакова ЛЕ. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации. В кн.: II Российский международный конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт». Санкт-Петербург; 2011. С. 23–6. [Gusev EI, Gekht AB, Mil'chakova LE. Epilepsy epidemiology in the Russian Federation. In: II Rossiyskiy mezhdunarodnyy kongress «Tserebrovaskulyarnaya patologiya i insul't» [II Russian international congress «Tserebrovaskulyarnaya pathology and stroke»]. Saint-Petersburg; 2011. P. 23–6].
3. Kraemer G. Besonderheiten der Pharmakotherapie von Epilepsien im Hoheren Lebensalter. Praxis; 1997;(Bd. 86):1418–23.
4. Сараджишвили ПМ, Геладзе ГШ. Эпилепсия. Москва: Медицина; 1977. 304 с. [Saradzishvili PM, Geladze GS. Epilepsy. [Epilepsy]. Moscow: Medicine; 1977. 304 p.].
5. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. Epilepsiya u detey i vroslykh zhenshchin i muzhchin [Epilepsy at children and adult women and men]. Moscow: Medicine; 2010. 720 p.].
6. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993 May–Jun;34(3):453–68.
7. Jallon PM, Loiseau P. Epileptische Anfaelle und Epilepsien beim alternden Menschen. Muenchenstein: SCIPP Vincennes Sanofi-Winthrop; 1995. 248 p.
8. Калинин ВА, Якунина АВ, Повереннова ИЕ. Патфизиологические особенности эпилепсии в различных возрастных группах. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008; (3):81–77. [Kalinin VA, Yakunina AV, Poverennova IE. Pathophysiological features of epilepsy in groups. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2008;(3):81–77. (In Russ.)].
9. Калинин ВА, Повереннова ИЕ, Якунина АВ и др. Вызванные потенциалы мозга в диагностике эпилепсии у пациентов разных возрастных групп. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; (спец-выпуск 1):39–42. [Kalinin VA, Poverennova IE, Yakunina AV, et al. Evoked brain potentials in the diagnosis of epilepsy in patients of different age groups. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(s1):39–42. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2497>
10. Kraemer G. Epilepsy in the elderly: some clinical and pharmacotherapeutic aspects. *Epilepsia*. 2001;42 (Suppl 3):55–9.
11. Рудакова ИГ, Белова ЮА, Кель НВ, Алакова МВ. Судороги, обусловленные водно-электролитным дисбалансом и эпилепсия. Проблемы диагностики и терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(специальный выпуск 1):45–7. [Rudakova IG, Belova YuA, Kel' NV, Alakova MV. Seizures caused by water-electrolyte imbalance and epilepsy: diagnosis and therapy problems. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(s1):45–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S>

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Головкина Н.В.¹, Егорова А.Т.¹, Шнайдер Н.А.², Дмитренко Д.В.²

¹Кафедра акушерства и гинекологии и ²кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ^{1,2}660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Новый взгляд на социально-гигиеническую характеристику беременных с эпилепсией

Цель исследования — оценить социально-гигиенические характеристики беременных с эпилепсией на современном этапе развития здравоохранения на примере Красноярского края.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ 99 историй родов женщин с различными формами эпилепсии, которые находились в родильном доме №5 Красноярск, специализирующемся на оказании помощи женщинам с патологией ЦНС, и 100 женщин без эпилепсии (за период с 2005 по 2012 г.).

Результаты исследования. Современная беременная женщина с эпилепсией является городской жительницей в среднем возрасте 25,57±4,64 года, имеет среднее или среднее специальное образование, состоит в зарегистрированном браке, не работает, курит, имеет II или III группу инвалидности по основному заболеванию.

Выводы. На современном этапе развития здравоохранения изменился портрет женщины с эпилепсией в связи с демократизацией общества, уменьшением стигматизации заболевания и появлением новых противоэпилептических препаратов с низким тератогенным эффектом.

Ключевые слова: социальный портрет; беременная женщина; эпилепсия; новый взгляд.

Контакты: Надежда Владимировна Головкина; home20032003@list.ru

Для ссылки: Головкина НВ, Егорова АТ, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Новый взгляд на социально-гигиеническую характеристику беременных с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(специальный выпуск 1):31–35.

A new view on the sociosanitary characteristics of pregnant women with epilepsy

Golovkina N.V.¹, Egorova A.T.¹, Shnayder N.A.², Dmitrenko D.V.²

¹Department of Obstetrics and Gynecology and ²Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

^{1,2}1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

Objective: to assess the sociosanitary characteristics of pregnant women with epilepsy at the present stage of public health development, by using the Krasnoyarsk Territory as an example.

Patients and methods. Delivery records were retrospectively analyzed in 99 women with different forms of epilepsy who had delivered at Krasnoyarsk Maternity Hospital Five specializing in care for women with CNS disease and in 100 non-epileptic women (in the period 2005–2012).

Results. A present-day pregnant epileptic woman is an urban resident aged 25.57±4.64 years who has secondary or secondary vocational education, is married, unemployed, a smoker, and has Disability Group II or III due to the underlying disease.

Conclusion. At the present stage of health care development, the portrait of an epileptic woman has changed due to the democratization of society, the reduced stigmatization of the disease, and the emergence of new antiepileptic drugs with low teratogenic effects.

Key words: social portrait; pregnant woman; epilepsy; new view.

Contact: Nadezhda Vladimirovna Golovkina; home20032003@list.ru

For reference: Golovkina NV, Egorova AT, Shnayder NA, Dmitrenko DV. A new view on the sociosanitary characteristics of pregnant women with epilepsy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(special issue 1):31–35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-31-35>

Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными приступами, которые возникают в результате чрезмерной нейронной активности и сопровождаются различными клиническими и параклиническими проявлениями (определение ВОЗ). Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы и значимой медико-социальной проблемой, в течение жизни эпилепсией заболевает около 3% насе-

ления мира [1–7]. Общая заболеваемость эпилепсией составляет около 50 случаев на 100 тыс. населения в год (от 40 до 70 на 100 тыс. в год). Распространенность эпилепсии — от 4 до 10 случаев на 1000. Разброс в определении распространенности эпилепсии связан с методологическими проблемами эпидемиологических исследований. По современным оценкам, у 800 тыс. женщин репродуктивного возраста имеются эпилептические приступы. Считается, что примерно

Таблица 1. *Возрастная структура беременных с эпилепсией и без эпилепсии*

Возраст, годы	Основная группа				Контрольная группа (p3)	
	подгруппа А (p1)			подгруппа В (p2)		
	абс.	%		абс.	%	
15–19	7	9,5±2,6*	2	8,0±1,4*	2	2,0±1,4
20–24	23	31,1±4,2	10	40,0±3,0*	24	24,0±4,3
25–29	26	35,1±4,4	10	40,0±3,0	39	39,0±4,9
30–34	16	21,6±3,7	3	12,0±1,7	24	24,0±4,3
35–39	2	2,7±1,4	0	0±3,8	8	8,0±2,7
40–44	0	0±3,8	0	0±3,8	3	3,0±1,7
Итого	74	100,0	25	100,0	100	100,0

* – $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы (здесь и в табл. 2–5).

5% общей популяции в какой-то момент жизни перенесет эпилептический приступ [8–10].

Проблема ведения беременности и родов у женщин с эпилепсией приобрела особую актуальность в последние десятилетия [5, 7]. Этому способствовали достижения фармакологии и процессы демократизации общества, возрастание объема популярных знаний у больных эпилепсией, а также развитие и внедрение новых неинвазивных методов мониторинга состояния матери и плода [11–18]. Большинство больных, включая женщин детородного возраста, нуждаются в длительном приеме противоэпилептических препаратов (ПЭП) для профилактики возникновения эпилептических приступов [7, 19].

Цель исследования – оценить социально-гигиенические характеристики беременных с эпилепсией на современном этапе развития здравоохранения на примере Красноярского края.

Пациенты и методы. Исследование выполнено в 2010–2014 гг. на кафедре акушерства и гинекологии и кафедре медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России и на клинических базах университета (Красноярский межрайонный родильный дом №5 и Красноярский межрайонный родильный дом №2).

Проведен ретроспективный анализ 99 историй родов женщин с различными формами эпилепсии, которые находились в родильном доме №5, специализирующемся на оказании помощи женщинам с патологией ЦНС, включая различные формы эпилепсии, за период с 2005 по 2012 г.

Критерии включения в группу исследования – беременные, любой национальности, любого возраста, с верифицированным диагнозом эпилепсии, с регистрацией места жительства на территории Красноярского края. В исследование были включены беременные, как принимавшие, так и не принимавшие ПЭП. В соответствии с задачами исследования выделено две группы наблюдения. Критерии включения в основную группу: беременные с различными формами эпилепсии. Эта группа была сформирована методом сплошной выборки. Критерий исключения – отсутствие регистрации места жительства на территории Красноярского края, а также другие заболевания ЦНС. В основной группе выделены две подгруппы: в подгруппу А включены беременные, которые постоянно принимали ПЭП, в подгруппу В – беременные женщины, не принимавшие ПЭП. Контрольную группу составили 100 женщин без эпилепсии, находившихся в родильном доме №2 Красноярского края за этот же период. Группа была сформирована методом случайного отбора и стратифицирована относительно генеральной совокупности женщин Красноярского края, родивших в 2005–2012 гг., по возрасту и способу родоразрешения. **Критерии исключения** – отсутствие регистрации места жительства на территории Красноярского края.

В работе использовались методы сплошного статистического наблюдения, выкопировки данных, логического анализа, ретроспективного анализа. Для проведения исследования нами разработана анкета. Анкета для женщин основной группы включала 81 пункт, а для женщин контрольной группы – 76 пунктов. На основании полученных материалов создана база данных.

Исследование проводилось в четыре этапа. На первом этапе составлен дизайн исследования, проведено обоснование актуальности темы, сформулированы цели и определены задачи исследования, проведена работа с научной литературой. На втором этапе исследования осуществляли набор научного материала. Сбор данных проводился путем выкопировки данных из первичных медицинских документов: индивидуальной карты беременной и родильницы (учетная форма №111/у); обменной карты (учетная форма №113/у); истории родов (учетная форма №096/у), истории развития новорожденного (учетная форма №097/у). Данные заносили в специально разработанную анкету, которая включала социально-гигиенические характеристики. Данные из анкет перенесены на магнитные носители и сформирована база данных для дальнейшей обработки и анализа. На третьем этапе проводили обработку базы данных. На основании полученных исходных материалов составлены макеты таблиц конечных результатов. На четвертом этапе проведены анализ и интерпретация полученной информации.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью компьютерной программы IBM SPSS, версия 20.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных

Таблица 2. Структура образовательного уровня беременных с эпилепсией и без эпилепсии

Уровень образования	Всего	Основная группа				Контрольная группа (p3)	
		подгруппа А (p1)	%	подгруппа В (p2)	%	абс.	%
		абс.		абс.			
Среднее	63	32	43,2±4,7*	10	40,0±3,0*	21	21,0±3,3
Среднее специальное	47	23	31,1±4,2	5	20,0±2,2	19	19,0±4,0
Высшее	89	19	25,7±4,0*	10	40,0±3,0*	60	60,0±4,9
Итого	199	74	100,0	25	100,0	100,0	100,0

Таблица 3. Уровень инвалидизации беременных с эпилепсией и без эпилепсии

Группа инвалидности	Всего	Основная группа				Контрольная группа (p3)	
		подгруппа А (p1)	%	подгруппа В (p2)	%	абс.	%
		абс.		абс.			
Нет инвалидности	154	32	43,2±4,7*	22	40,0±3,0*	100	100,0±3,8
II	14	14	18,9±3,5**	0,0	0,0±3,8	0,0	0,0±3,8
III	11	8	10,8±2,7*	3	12,0±1,7*	0,0	0,0±3,8
Итого	199	74	100,0	25	100,0	100	100,0

** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы и подгруппы В.

долей и их стандартных ошибок. Для характеристики количественных признаков при нормальном распределении переменных использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение средних (σ). При отсутствии нормального распределения переменных в описательной статистике использовали медиану (Me) и квартили [Q25; Q75]. Проверка нормальности распределения признаков в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилкса. Оценку статистической значимости различий при исследовании количественных показателей и отсутствия нормального распределения переменных проводили с помощью непараметрического рангового критерия Манна–Уитни. При нормальном распределении переменных использовали параметрический критерий Стьюдента для независимых выборок. Значимость различий категориальных показателей в группах наблюдения оценивали с помощью критерия Пирсона χ^2 с поправкой на непрерывность. При встречаемости признака 5 и менее в таблицах 2×2 использовали точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Изучены социально-гигиенические характеристики, которые оценивали по показателям: возраст, место проживания, уровень образования, социально-профессиональная принадлежность, семейный статус.

В основную группу включено 99 пациенток, которые страдали эпилепсией, контрольную группу составили 100 женщин без эпилепсии.

Результаты исследования. Как показал анализ исследуемых групп, средний возраст женщин основной группы составил $25,57 \pm 4,64$ года (возраст беременных — от 15 до 37 лет), контрольной группы — $28,03 \pm 5,05$ года (возраст беременных — от 18 до 42 лет). При исследовании среднего возраста женщин в двух группах выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$; табл. 1), что может быть обу-

словлено большим числом женщин 15–19 лет в основной группе по сравнению с контрольной.

Анализ социально-гигиенической характеристики беременных женщин в исследуемых группах выявил, что женщины контрольной и основной группы были городскими жительницами ($87,0 \pm 3,3$ и $68,7 \pm 4,7\%$ соответственно; $p < 0,05$). Жительницы сельской местности в основной группе составили $33,3 \pm 4,7\%$ против $13,0 \pm 3,4\%$ в контрольной группе.

Оценка образовательного уровня в исследуемых группах беременных показала, что среднее образование имели 42 ($43,2 \pm 5,0\%$) женщины основной группы и 21 ($21,0 \pm 3,3\%$) женщина контрольной группы, высшее образование — соответственно 29 ($29,3 \pm 4,6\%$) и 60 ($60,0 \pm 4,9\%$) женщин. Выявлено статистически значимое преобладание женщин с высшим образованием в контрольной группе по сравнению с основной группой ($p < 0,05$; табл. 2).

Исследование уровня инвалидизации в исследуемых группах показало, что в основной группе II группу инвалидности имели 14 ($18,9 \pm 3,5\%$) женщин, что статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем в группе контроля. III группу инвалидности имели 11 ($11,1 \pm 3,2\%$) женщин основной группы, что также статистически значимо больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$; табл. 3).

При изучении трудовой занятости женщин выявлено, что в основной группе количество неработающих составило 59 ($59,6 \pm 4,9\%$), что статистически значимо больше, чем в контрольной группе — 30 ($30 \pm 4,6\%$; $p < 0,05$; табл. 4). Из полученных нами данных следует, что работающих было статистически значимо больше в группе здоровых беременных, чем в группе женщин с эпилепсией ($p < 0,05$).

При анализе семейного статуса показано, что в основной группе в зарегистрированном браке состояли 57 ($57,6 \pm 5,0\%$) женщин против 65 ($65,0 \pm 4,8\%$) в группе контроля, т. е. статистически значимых межгрупповых различий в семейном статусе не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 4. Структура социально-профессиональной принадлежности беременных с эпилепсией и без эпилепсии

Социально-профессиональная принадлежность	Всего	Основная группа				Контрольная группа (р3)	
		подгруппа А (р1) абс.	%	подгруппа В (р2) абс.	%	абс.	%
Домохозяйка	89	45	60,8±5,0*	14	56,0±3,5*	30	30,0±4,6
Служащая	93	21	28,4±4,1*	11	44,0±3,2	61	61,0±4,9
Рабочая	17	8	10,8±2,7	0,0	0,0±3,8	9	9,0±2,9
Итого	199	74	100,0	25	100,0	100	100,0

Таблица 5. Частота вредных привычек у беременных с эпилепсией и без эпилепсии

Вредные привычки	Всего	Основная группа				Контрольная группа (р3)	
		подгруппа А (р1) абс.	%	подгруппа В (р2) абс.	%	абс.	%
Курение	43	24	32,4±4,7*	5	20,0±3,0	14	14,0±3,3
Наркомания	1	0	0,0±3,8	0	0,0±3,8	1	1,0±4,0
Алкоголизм	1	0	0,0±3,8	1	4,0±3,0	0	0,0±3,8

Согласно данным литературы, в 50% случаев состояние здоровья связано с образом жизни. К факторам образа жизни относятся наличие или отсутствие вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем). Анализ распространенности вредных привычек в основной группе показал, что, несмотря на наличие эпилепсии, 24 (32,4±4,7%) женщины курили, причем они продолжали курить и во время беременности. В контрольной группе курение встречалось реже — лишь 14 (14,0±3,3%) женщин имели эту вредную привычку ($p<0,05$; табл. 5). Кроме того, 1 (4,0±3,0%) женщина подгруппы В злоупотребляла алкоголем, даже во время беременности; в подгруппе А и контрольной группе таких наблюдений не выявлено. Однако в контрольной группе 1 (1,0±4,0%) женщина имела наркозависимость (см. табл. 5).

Обсуждение. Определение социально-гигиенического статуса беременных с эпилепсией важно, так как это позволит сформировать группы риска по развитию осложнений течения беременности и родов. Оценка социально-гигиенического состояния женщин в исследуемых группах (на примере Красноярска и Красноярского края) позволяет представить социальный портрет беременной с эпилепсией: это городская жительница в возрасте 25,57±4,64 года, которая имеет среднее или среднее специальное образование, состоит в зарегистрированном браке, не работает, курит, имеет II или III группу инвалидности по основному заболеванию.

Таким образом, на современном этапе развития здравоохранения изменился портрет беременной, страдающей эпилепсией, что связано с демократизацией общества, уменьшением стигматизации заболевания и появлением новых ПЭП с низким тератогенным эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993 May-Jun;34(3):453–68.
2. Gempel AS. Epilepsy and pregnancy drug. *Ther Bull*. 1994;32:49–51.
3. Hauser WA. Recent development in the epidemiology of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1995;162 (Suppl):17–21.
4. Головкина НВ, Егорова АТ. Некоторые теоретические аспекты сочетания беременности и эпилепсии. Наука и бизнес: пути развития. 2013;8(26):7–11. [Golovkina NV, Egorova AT. Some theoretical aspects of a combination of pregnancy and epilepsy. *Nauka i biznes: puti razvitiya*. 2013; 8(26):7–11. (In Russ.)].
5. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Егорова АТ. Эпилепсия и беременность. Москва: Медика; 2014. 141 с. [Dmitrenko DV, Shnyder NA, Egorova AT. *Epilepsiya i beremennost'*. [Epilepsy and pregnancy]. Moscow: Medica; 2014. 141 p.]
6. Forsgren L, Beghi E, Oun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe — a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005 Apr;12(4):245–53.
7. Власов ПН. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Альманах клинической медицины. 2001;4:251–4. [Vlasov PN. Therapeutic tactics at epilepsy during pregnancy. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2001;4:251–4]. (In Russ.)].
8. Петрухин АС, редактор. Эпилептология детского возраста. Москва: Медицина; 2000. 622 с. [Petrukhin AS, editor. *Epileptologiya det'skogo vozrasta*. [Epileptology of children's age]. Moscow: Medicine; 2000. 622 p.]
9. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester. *Mayo Clin Proc*. 1996 Jun;71:576–86.
10. Мухин КЮ, Миронов МБ, Барлетова ЕИ, Красильщикова ТМ. Эпилептические спазмы: нозологическая характеристика и подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(спецвыпуск 1):4–9. Mukhin KYu, Mironov MB, Barletova EI, Krasil'shchikova TM. The frequency and electroclinical characteristics of epileptic auras according to the data of the clinic of the Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(S1):4–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-1S>
11. Бадалян ЛО, Темин ПА, Мухин КЮ, Ерина ЕЭ. Влияние беременности на течение эпилепсии. Акушерство и гинекология. 1994;(3):3–5. [Badalyan LO, Temin PA, Mukhin KYu, Erina EE. Influence of pregnancy on a current epilepsy.

- Akusherstvo i ginekologiya*. 1994;(3):3–5. (In Russ.)].
12. Devinsky O, Yerby MS. Women with epilepsy. Reproduction and effects of pregnancy on epilepsy. *Neurol Clin*. 1994 Aug;12(3):479–95.
 13. Hauser WA. Epidemiology of epilepsy. *Adv Neurol*. 1978;19:313–39.
 14. Leavitt AM, Yerby MS, Robinson N, et al. Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):141–3.
 15. Kwan MD, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314–9.
 16. Canger R, Battino D, Canevini MP, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*. 1999 Sep;40(9):1231–6.
 17. Kibria EM. Pregnancy and epilepsy. *J Fla Med Assoc*. 1992 Nov;79(11):756–9.
 18. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):781–6.
 19. Садыкова АВ, Шнайдер НА, Мельников ГЯ, Шульмин АВ. Социальная реабилитация семей родственников больных с эпилепсией. Сибирское медицинское обозрение. 2008;(2):1–3. [Sadykova AV, Sneijder NA, Melnikov GYa, Shulmin AV. Social rehabilitation of families of relatives of patients with epilepsy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2008;(2):1–3. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А.

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Предварительные результаты эффективности генерического леветирацетама (эпитерра) в монотерапии эпилепсии у взрослых пациентов

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости препарата леветирацетама — ЛЕВ (эпитерра, TEVA) у взрослых пациентов с фокальной (ФЭ) и ювенильной миоклонической (ЮМЭ) эпилепсией, которые на 15.12.2014 г. принимали его ≥ 6 мес.

Пациенты и методы. Проанализирована эффективность ЛЕВ в форме воспроизведенного препарата (эпитерра) в качестве монотерапии у 23 больных ФЭ и 4 пациенток с ЮМЭ, получавших препарат ≥ 6 мес. При ФЭ в 17 наблюдениях замена на эпитерру была проведена из-за высокой стоимости ЛЕВ, в 6 — вследствие недостаточной эффективности/плохой переносимости исходных противосудорожных препаратов (ПЭП). При ЮМЭ в 2 случаях эпитерра была назначена в виде стартовой терапии, еще в 2 — при изменении диагноза.

Результаты и обсуждение. В случае замены ЛЕВ на генерический препарат показатели эффективности, переносимости, качества жизни и обзорной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) достоверно не менялись. При введении эпитерры взамен других ПЭП эффективность терапии также достоверно не менялась, а переносимость, качество жизни и характеристики ЭЭГ улучшались. Нежелательные реакции при назначении эпитерры наблюдались исключительно при переводе пациентов с другого ПЭП в виде сонливости ($n=1$) и повышения скорости психических процессов ($n=1$). Однако они были преходящими (2–3 нед) и отмечались в период подбора дозы либо на этапе переходной комбинированной терапии. Только в 1 наблюдении пациентке пришлось вести на битерапии (вальпроат + эпитерра).

Таким образом, применение препарата эпитерра у взрослых при ФЭ на протяжении 6 мес взамен исходного ЛЕВ не ухудшило клиническую картину заболевания (процент ремиссии, частота и тяжесть эпилептических приступов достоверно не изменились), полную переносимость, качество жизни и показатели обзорной ЭЭГ.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой перспективности применения эпитерры в эпилептологии, в частности при ФЭ и ЮМЭ у взрослых.

Ключевые слова: фокальная эпилепсия; ювенильная миоклоническая эпилепсия; взрослые пациенты; леветирацетам; эпитерра; эффективность; нежелательные реакции; качество жизни; электроэнцефалограмма.

Контакты: Владимир Алексеевич Карлов; v_karlov@barnsly.ru

Для ссылки: Карлов ВА, Власов ПН, Жидкова ИА. Предварительные результаты эффективности генерического препарата леветирацетама (эпитерра) в монотерапии эпилепсии у взрослых пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(спецвыпуск 1):36–40.

Efficacy of generic levetiracetam (epiterra) in monotherapy for epilepsy in adult patients: preliminary results

Karlov V.A., Vlasov P.N., Zhidkova I.A.

*Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473*

Objective: to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (LEV) (epiterra, TEVA) in adult patients with focal epilepsy (FE) or juvenile myoclonic epilepsy (JME) who took the drug for ≥ 6 months as of December 15, 2014.

Patients and methods. The efficacy of LEV as a generic (epiterra) used in monotherapy was analyzed in 23 patients with FE and in 4 female patients with JME who had taken the drug for ≥ 6 months. In FE, LEV was switched to epiterra because of the high cost of the former and inadequate efficacy/poor tolerability of initial antiepileptic drugs (AEDs) in 17 and 6 cases, respectively. In JMA, epiterra was prescribed as initial therapy in 2 cases and, with the diagnosis being changed, in 2 more patients.

Results and discussion. When LEV was switched to its generic, the indicators of efficacy, tolerability, quality of life, and a plain electroencephalogram (EEG) were significantly unchanged. When epiterra was substituted for other AEDs, the efficiency of its therapy was also significantly unchanged and tolerance, quality of life, and EEG characteristics were improved. Epiterra's adverse reactions as sleepiness ($n=1$) and a higher rate of mental processes ($n=1$) were observed exclusively when it was switched from another AED. However, they were transient (for 2–3 weeks) and seen during either dose adjustment or at the stage of transitional combined therapy. Dual therapy (valproate + epiterra) had to be used in only 1 female patient.

Thus, the 6-month use of epiterra in adult patients with FE as an alternative to brand LEV did not deteriorate the clinical picture of the disease

(remission rates and injury frequency and severity were significantly unchanged) baseline tolerability, quality of life, or plain EEG values. The findings suggest that the use of epiterra is highly promising in epileptology, particularly in FE and JME in adult patients.

Key words: focal epilepsy; juvenile myoclonic epilepsy; adult patients; levetiracetam; epiterra; efficacy; adverse reactions; quality of life; electroencephalogram.

Contact: Vladimir Alekseevich Karlov; v_karlov@barnsly.ru

For reference: Karlov VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. Efficacy of generic levetiracetam (epiterra) in monotherapy for epilepsy in adult patients: Preliminary results. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(special issue 1):36–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-36-40>

За последние 10 лет леветирацетам (ЛЕВ) получил широкое распространение как в моно-, так и в комплексной терапии фокальной (ФЭ) и генерализованной эпилепсии, хотя был внедрен в российскую клиническую практику лишь в 2003 г. Уникальные свойства препарата: высокая эффективность в отношении различных типов эпилептических припадков, хорошая переносимость, механизм действия, отличный от такового других противоэпилептических препаратов (ПЭП), близкий к идеальному фармакокинетический профиль, — все это свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале ЛЕВ [1, 2]. ЛЕВ продемонстрировал эффективность даже в тех случаях, когда другие ПЭП уже себя исчерпали [3–6]. Препарат оказался высокоэффективен при эпилептических энцефалопатиях [7]. Примечательно, что ЛЕВ уже рекомендован Международной противоэпилептической лигой (ILAE) как препарат выбора для стартовой терапии ФЭ наряду с карбамазепином, фенитоином и зонисамидом [8]. Все эти годы в клинической практике применялась кеппра, однако с 2012 г. (по истечении патентного срока) в аптечной сети появился ряд генерических препаратов различных производителей: леветинол («Актавис» АО/«Герофарм» ООО), эпите́рра (TEVA PHARMA LTD), комвирон (Abdi Ibrahim Ilac Sanayi ve Ticaret A.S.), леветирацетам («Люпин» Лтд.), левитам («Фарма Старт»), нормег («Зентива»), и этот список продолжает расширяться.

В соответствии с рекомендациями Российской противоэпилептической лиги следует максимально оберегать достигнутую медикаментозную ремиссию и не переключать пациента на другие ПЭП той же группы (различных фирм производителей) [9]. На практике это условие не всегда удается выполнить в силу ряда причин, основными из которых являются: доступность препарата в аптечной сети, стоимость, включение его в списки дополнительного лекарственного обеспечения и регионального льготного обеспечения и др. Поэтому врач порой не может продолжить применение исходно эффективного ПЭП у конкретного пациента независимо от того, брендовый это препарат или генерический.

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости препарата ЛЕВ (эпите́рра, TEVA) у взрослых пациентов с ФЭ и ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ), которые на 15.12.2014 г. принимали его ≥ 6 мес.

Пациенты и методы. В анализ включено 27 больных 19–43 лет (Me — 26 лет). У 23 больных диагностирована ФЭ, у 4 пациенток — ЮМЭ. Критерием включения в исследование являлся прием генерического ЛЕВ (эпите́рра) ≥ 6 мес. Все пациенты, получавшие препарат исключительно в виде монотерапии, были разделены на 2 подгруппы: пациенты 1-й подгруппы были переведены на эпите́рру после лечения ЛЕВ других производителей (n=19), преимущественно по экономическим соображениям; пациентам 2-й подгруппы

эпите́рра была назначена взамен другого ПЭП в связи с его недостаточной эффективностью либо развитием нежелательных реакций (НР; n=8).

В группе ФЭ преобладали женщины (n=18; 78,3%), что было связано со спецификой научного направления кафедры. Лиц мужского пола было 5 (21,7%). Ведущий эпилептический очаг локализовался в височной доле у 13 (56,6%) пациентов, в лобной доле — у 7 (30,4%), в теменно-затылочной области — у 1 (4,3%). В 2 (8,7%) случаях идентификация эпилептического фокуса оказалась затруднительной из-за недостаточной информативности/противоречивости результатов нейровизуализационных методик и электроэнцефалограммы (ЭЭГ) либо их неполного применения при сложности клинической интерпретации припадков (табл. 1).

Таблица 1. Локализация эпилептического очага при ФЭ (n=23)

Локализация	n (%)
Лобная доля	7 (30,4)
Височная доля	13 (56,6)
Теменно-затылочная область	1 (4,3)
Очаг не идентифицирован	2 (8,7)

При ФЭ симптоматические формы были представлены преимущественно атрофически-пролиферативными (глиоз) изменениями головного мозга и составили 34,8%, криптогенные — 65,2%. Длительность заболевания в большинстве случаев (52,2%) составляла от 5 до 10 лет. Наиболее часто регистрировалось сочетание парциальных и вторично-генерализованных эпилептических припадков (56,5%), несколько реже отмечались мономорфные вторично-генерализованные припадки (34,8%) и значительно реже — парциальные припадки без вторичной генерализации (8,7%). Исходно, до перевода на препарат эпите́рра, почти у 2/3 (73,9%) пациентов эпилептические припадки были купированы более чем на 6 мес, в остальных случаях приступы были редкими (табл. 2).

Как видно из табл. 3, подавляющее большинство пациентов исходно получали ЛЕВ. Причинами перевода с карбамазепина на ЛЕВ были: зуд в области предплечий без клинических признаков раздражения (n=1), заторможенность, которая мешала работе (n=2). Оба случая замены вальпроатов на ЛЕВ были обусловлены планированием беременности. Ламотриджин оказался недостаточно эффективным в дозе 200 мг/сут, однако повышение его суточной дозы приводило к сонливости. Таким образом, у подавляющего большинства пациентов с ФЭ диагностирована лобная и височная локализация эпилептического очага, средняя

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ФЭ

Показатель	n (%)
Длительность заболевания, годы:	
<5	9 (39,1)
5–10	12 (52,2)
>10	2 (8,7)
Тип припадков:	
парциальные без вторичной генерализации	2 (8,7)
вторично-генерализованные	8* (34,8)
сочетание парциальных и генерализованных	13 (56,5)
Течение заболевания:	
отсутствие припадков более чем за 6 мес до исследования	17 (73,9)
единичные парциальные (в течение месяца) и единичные генерализованные приступы (в течение нескольких месяцев)	6 (26,1)

* — у 3 пациенток вторично-генерализованные мономорфные приступы регистрировались только во сне.

Таблица 3. Исходная (до назначения эпитерры) терапия при ФЭ

ПЭП	Доза, мг/сут	n (%)
ЛЕВ	750–2500	17 (73,9)
Карбамазепин	600–1200	3 (13,1)
Вальпроаты	1000 и 1500	2 (8,7)
Ламотриджин	200	1 (4,3)

длительность заболевания составила 5–10 лет, в 73,9% случаев наблюдалась медикаментозная ремиссия.

При ЮМЭ 2 пациенткам ЛЕВ был назначен впервые в связи с планированием беременности, 2 другие пациентки переведены с карбамазепина в связи с уточнением диагноза: ранее они наблюдались с диагнозом ФЭ, однако у них регистрировались утренние миоклонии, а в 1 случае — полипиковая активность на ЭЭГ.

Доза ЛЕВ составляла 750–3000 мг/сут. Если у пациента была ремиссия, то при переводе на эпитерру дозу ЛЕВ не меняли, если же ЛЕВ назначали вместо другого ПЭП, то подбирали его эффективную дозу, в этих случаях первоначально вводили ЛЕВ (начальная доза ЛЕВ — 1000 мг/сут при двукратном приеме), а после достижения терапевтической дозы отменяли исходный ПЭП. Нарастание дозы проводилось еженедельно по 500–1000 мг в зависимости от переносимости. Средняя эффективная терапевтическая доза ЛЕВ при ФЭ составила 1500 (750–3000) мг/сут; при ЮМЭ — 1250 (1000–2000) мг/сут, только в 1 наблюдении при ЮМЭ потребовалась суточная доза 3000 мг. При припадках сна суточная доза ЛЕВ была распределена неравномерно: максимальную дозу пациенты получали вечером (на ночь). Проанализированы эффективность, переносимость ЛЕВ (эпитерра) и качество жизни пациентов (по 5-балльной аналоговой шкале).

Результаты. За период наблюдения, составивший >6 мес, в группе ФЭ (n=23) и ЮМЭ (n=4) ни у одного пациента препарат не был отменен. Прежде всего обращает на себя внимание хорошая переносимость ЛЕВ. Нежелательные реакции наблюдались только в 2 случаях при ФЭ. В одном из них после перевода с карбамазепина (при приеме которого возникал зуд на предплечьях с двух сторон без высыпаний и признаков раздражения) на ЛЕВ отмечалось существенное повышение скорости психических реакций, в ре-

зультате чего пациента стали раздражать подчиненные своей медлительностью, а также начались конфликты с начальством. Однако этот эффект был кратковременным и наблюдался только в первые 2 нед после отмены карбамазепина. В другом случае после введения ЛЕВ в дополнение к ламотриджину пациентка пожаловалась на усилившуюся сонливость, которая отмечалась только на этапе комбинированной терапии (ламотриджин + ЛЕВ), что потребовало более медленной титрации ЛЕВ, в последующем при монотерапии ЛЕВ сонливость регрессировала менее чем за месяц. У остальных 25 больных нежелательных реакций не было.

Эффективность монотерапии ЛЕВ оказалась очень высокой: во всех наблюдениях замены ЛЕВ (в абсолютном большинстве случаев это была кеппра, которую пациенты заменяли сами из-за более высокой стоимости) на эпитерру за 6 мес наблюдения рецидива припадков при исходной медикаментозной ремиссии либо учащения припадков на фоне исходных редких приступов не произошло. В одном наблюдении при переводе с вальпроатов пролонгированного действия на фоне однократного пропуска приема ЛЕВ развился фокальный приступ с переходом во вторично-генерализованный приступ, чего не наблюдалось при лечении препаратами вальпроевой кислоты. Хотя пациент и раньше допускал погрешности в медикаментозном режиме, однако при пропуске однократной дозы вальпроата припадков не регистрировалось. У этого пациента доза ЛЕВ была повышена до 2000 мг/сут, распределенных на 2 равных приема. В другом наблюдении при назначении ЛЕВ и последующей попытке отмены вальпроевой кислоты путем уменьшения дозы было отмечено учащение фокальных приступов, в результате чего пациентка стала получать комбинированную терапию: вальпроат 250 мг 2 раза в день + ЛЕВ 750 мг 2 раза в день (утром и вечером), состояние стабилизировалось.

Эффективность терапии через 6 мес применения ЛЕВ отражена в табл. 4.

При ЮМЭ у всех 4 пациенток за 6 мес наблюдения приступов не зарегистрировано. Только у 1 пациентки, ранее получавшей ЛЕВ, его доза составляла 3000 мг/сут в 2 приема, в остальных случаях суточная доза была меньше.

При ФЭ анализ рутинной ЭЭГ до и после замены ЛЕВ на эпитерру достоверных изменений в фоновой записи и изменения индекса пароксизмальной активности не выявил. Ни в одном случае не получено ухудшения показателей ЭЭГ как в фоновой записи, так и при функциональных

Таблица 4. Сравнительная эффективность ЛЕВ (эпитерра) при ФЭ исходно и через 6 мес применения (n=23)

Группа пациентов	Ремиссия	Редкие приступы	Динамика
Переведены с ЛЕВ	До перевода, n=15 (65,2) После перевода, n=14 (60,8)	До перевода, n=2 (8,7) После перевода, n=3 (13,1)	Н/д
Переведены с других ПЭП	До перевода, n=2 (8,7) После перевода, n=4 (17,4)	До перевода, n=4 (13,1)* После перевода, n=2 (8,7)**	То же
Всего	До перевода, n=17 (73,9) После перевода, n=18 (78,3)	До перевода, n=6 (26,1) После перевода, n=5 (21,8)	« «

Примечание. Н/д — недостоверно. * — 1 пациентка начала принимать битерапию вальпроатами в уменьшенной суточной дозе в комбинации с ЛЕВ; ** — ухудшение произошло из-за пропуска приема очередной дозы у пациента, ранее получавшего пролонгированный препарат вальпроата натрия и допускавшего регулярные пропуски приема очередной дозы. В скобках — процент больных.

нагрузках. При замене других ПЭП на эпитерру ухудшения на ЭЭГ также не отмечено. При переводе с карбамазепина на ЛЕВ в 1 наблюдении удалось исключить феномен вторичной билатеральной синхронии: генерализованная эпилептиформная патологическая активность была замещена фокальной. При ФЭ ни в одном наблюдении не зарегистрировано появления вторичной билатеральной синхронии, даже при переводе с вальпроатов.

При ЮМЭ первичное назначение ЛЕВ (n=2) у одной больной привело к стойкому подавлению патологической полипик-волновой активности, а у другой удалось снизить только индекс пароксизмальности. В случае перевода с карбамазепина на ЛЕВ (n=2) в 1 случае продолжала регистрироваться патологическая генерализованная полипик-волновая активность при проведении гипервентиляции, что потребовало увеличения дозы эпитерры до 3000 мг/сут.

Во всех наблюдениях качество жизни пациентов было стабильным и оценивалось в 4–5 баллов по 5-балльной аналоговой шкале. Недостоверное изменение качества жизни отмечено во всех случаях при переводе с других препаратов ЛЕВ на эпитерру. При замене эпитеррой других ПЭП отмечен положительный клинический эффект, что, вероятно, можно объяснить исчезновением НР, которые наблюдались при применении исходных ПЭП, и ноотропным действием препарата.

Обсуждение. Таким образом, резюмируя результаты анализа эффективности и переносимости генерического ЛЕВ эпитерры у взрослых можно констатировать его высокую, сопоставимую с исходной (т. е. препарата другой фирмы-производителя) эффективность в отношении ФЭ и ЮМЭ. В литературе всегда приводится определенный процент декомпенсации заболевания при переводе на генерические ПЭП [10], однако настоящее исследование свидетельствует о высокой суммарной эффективности эпитерры при ФЭ и ЮМЭ на протяжении 6 мес после назначения этого препарата либо перевода на него пациентов. Эффективность была сопоставима с исходной, к тому же мы дополнительно наблюдали 1 случай ремиссии за анализируемый период. Только 1 пациентка с ФЭ начала получать битерапию вальпроатом и эпитеррой при существенном снижении суточной дозы вальпроата. Применение эпитерры при ЮМЭ во всех 4 наблюдениях позволило достигнуть ремиссии припадков в течение 6 мес. При вынужденном переводе на ЛЕВ после лечения препаратами других групп следует обязательно учитывать исходную фармакокинетику базового ПЭП: в частности, пролонгированная форма вальпроата позволяла допускать периодический пропуск приема очередной дозы. Назначение ЛЕВ с периодом полувыведения 8 ч [2], даже при однократном пропуске разовой дозы, привело к развитию припадков. При генерической замене суточная доза эпитерры полностью соответствовала исходной дозе ЛЕВ, а в случае перевода с другого ПЭП использовали минимальные и средние терапевтические дозы. По последним данным [11], терапевтическая концентрация ЛЕВ составляет 20–40 мкг/мл, а при применении ЛЕВ в составе политерапии уровень препарата в крови может снижаться.

При назначении эпитерры были зарегистрированы НР со стороны ЦНС: сонливость и повышение скорости психических реакций, которые наблюдались только на этапе комбинированной терапии и регрессировали через 2–3 нед после отмены исходного ПЭП. Препарат ЛЕВ, относящийся к группе так называемых неметаболизирующих лекарственных средств, не влияет на фармакокинетику сопутствующих ПЭП [2], соответственно, при переводе на него была избрана тактика первичного наращивания дозы ЛЕВ с последующей отменой исходного ПЭП другой группы. Минимальное сродство ЛЕВ к транспортным протеинам приводит к тому, что при совместном назначении с другими ПЭП он не вытесняет их из связи с белками крови [2]. Такие, казалось бы, разнонаправленные НР ЛЕВ объясняются индивидуальной чувствительностью к препарату — сонливость, по данным литературы [2], наблюдается в 2–3% случаев, а повышение скорости психических реакций объясняется ноотропным действием ЛЕВ. Препарат не влиял на здоровье женщин: характеристики менструального цикла не изменились, соответственно, эпитерра может широко применяться у женщин. Препарат относится к категории С (по FDA), при использовании ЛЕВ у женщин детородного возраста в качестве монотерапии отмечен низкий процент врожденных мальформаций, сопоставимый с популяционным — 0,70 (95% ДИ 0,19–2,51) [12]. Следует признать его назначение у данной группы пациенток высокоперспективным, в ряду вальпроат — карбамазепин — ламотриджин — топирамат ЛЕВ показал близкую эффективность при сравнении с карбамазепином и вальпроатом и существенно более высокую при сравнении с топираматом и ламотриджином у беременных [13].

Во всех наблюдениях качество жизни пациентов не ухудшилось, а при переводе с других ПЭП даже наблюдалась тенденция к его улучшению благодаря лучшей переносимости, положительному эмоциональному настрою (планирование беременности, повышение скорости мышле-

ния), что мы отмечали и ранее [5]. Применение ЛЕВ приводило к улучшению качества жизни у большинства пациентов, а также к снижению уровня тревоги и депрессии и коррелировало с клиническим улучшением [14].

При ФЭ в случаях перевода на эпитерру после использования ПЭП другой группы на обзорной ЭЭГ в нескольких наблюдениях зафиксировано улучшение в виде снижения индекса пароксизмальной активности и замены феномена вторичной билатеральной синхронии на фокальную (при переводе с карбамазепина на ЛЕВ). В этой группе ни у кого из пациентов не отмечено появления вторичной билатеральной синхронии, даже при переводе с вальпроатов. В группе пациентов с ФЭ, у которых произошла генерическая замена ЛЕВ на эпитерру, ни в одном случае не было ухудшения показателей ЭЭГ как в фоновой записи, так и при проведении функциональных нагрузок. В исследовани-

ях последних лет отмечается высокая положительная корреляция клинической эффективности и характеристик ЭЭГ ($p=0,0012$) [15] при различных формах эпилепсии и эпилептических энцефалопатиях [3].

Таким образом, применение эпитерры у взрослых пациентов с ФЭ на протяжении 6 мес при генерической замене в той же суточной дозе не ухудшило клиническую картину заболевания (процент ремиссии, частота и тяжесть эпилептических припадков достоверно не изменились), полностью соответствовало исходной переносимости, качеству жизни и не влияло на характеристики обзорной ЭЭГ. В случае перевода на эпитерру с другого ПЭП использовали минимальные и средние терапевтические дозы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой перспективности применения эпитерры при ФЭ и ЮМЭ у взрослых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perucca E, Johannessen SI. The ideal pharmacokinetic properties of an antiepileptic drug: how close does levetiracetam come? *Epileptic Disord.* 2003 May;5 Suppl 1:S17–26.
2. Shorvon SD. Levetiracetam. In: Handbook of epilepsy treatment. Oxford: Blackwell Sci. Ltd; 2000. P. 186–99.
3. Зенков ЛР. Изменения ЭЭГ в процессе лечения эпилепсии леветирацетамом (Кеппра). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;(11;2):70–7. [Zenkov LR. The EEG changes during treatment of epilepsy levetiracetam (Keppra). *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;(11;2):70–7. (In Russ.)].
4. Карлов ВА, Власов ПН. Эффективность кепры в составе комплексной терапии при фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(7):38–44. [Karlov VA, Vlasov PN. The effectiveness of keppra in the complex therapy with drug-resistant epilepsy in adults. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2005;105(7):38–44. (In Russ.)].
5. Карлов ВА, Власов ПН, Камелькова ЕГ, Шахабасова ЗС. Длительная монотерапия леветирацетамом парциальной эпилепсии у взрослых. Неврология нейропсихиатрия психосоматика. 2012;(S1):43–7. [Karlov VA, Vlasov PN, Kamel'kova EG, Shakhbasova ZS. Long-term levetiracetam monotherapy for partial epilepsy in adults. *Neurologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2012;(S1):43–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2498>
6. Мухин КЮ, Пилия СВ, Чадаев ВА и др. Кеппра в лечении эпилепсии: эффективность и переносимость. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(1):49–51. [Mukhin KYu, Piliya SV, Chadaev VA, et al. Keppra in the treatment of epilepsy: efficacy and tolerability. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2005;105(1):49–51. (In Russ.)].
7. Зенков ЛР. Нейропатифизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения. Неврология нейропсихиатрия психосоматика. 2010;(2):26–32. [Zenkov LR. Neuropathology of epileptic encephalopathies and non-paroxysmal epileptic disorders and principles of their treatment. *Neurologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2010;(2):26–32. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-80>
8. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013 Mar;54(3):551–63. DOI: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
9. Рекомендации Экспертного совета Российской Противозаболевающей Лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011;(1):17–9. [Recommendations of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League on the application of original and reproduced pharmaceuticals (generics) for the treatment of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2011;(1):17–9. (In Russ.)].
10. Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother.* 2011 May;45(5):e27. DOI: 10.1345/aph.1P765. Epub 2011 Apr 26.
11. Stepanova D, Beran RG. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other anti-epileptic medications (AEMs). *Seizure.* 2014 May;23(5):371–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.003. Epub 2014 Feb 17.
12. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy. Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology.* 2013 Jan 22;80(4):400–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0874. Epub 2013 Jan 9.
13. Vajda FJ, O'Brien T, Lander C, et al. The efficacy of the newer antiepileptic drugs in controlling seizures in pregnancy. *Epilepsia.* 2014 Aug;55(8):1229–34. DOI: 10.1111/epi.12711. Epub 2014 Jul 3.
14. Hagemann A, May TW, Nieder E, et al. Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on of levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy. *Epilepsy Res.* 2013 Mar;104(1–2):140–50. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2012.08.005. Epub 2012 Sep 6.
15. Goldberg-Stern H, Feldman L, Eidlitz-Markus T, et al. Levetiracetam in children, adolescents and young adults with intractable epilepsy: efficacy, tolerability and effect on electroencephalogram – a pilot study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013 May;17(3):248–53. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.10.008. Epub 2012 Nov 16.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Белова Ю.А., Якушина Т.И., Рудакова И.Г., Котов С.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Эпилепсия у больных рассеянным склерозом: особенности диагностики и терапии

После появления симптомов рассеянного склероза (РС) риск развития эпилепсии в течение 5 лет составляет 1,1%, через 10 лет этот показатель удваивается, а после 15 лет течения РС — утраивается.

Цель исследования — уточнить эпидемиологию РС в Московской области и тактику ведения больных РС с эпилептическими приступами (ЭП).

Пациенты и методы. Из 906 пациентов с установленным диагнозом РС у 9 (0,99%) отмечались ЭП: 4 мужчин и 5 женщин, средний возраст — $28,62 \pm 4,59$ года. Частота обострений РС — $1,2 \pm 1,19$ в год. Два пациента не получали лечения по поводу РС, 7 принимали препараты, изменяющие течение РС: интерферон бета 1а ($n=2$), глатирамера ацетат ($n=5$). Проведена ретроспективная оценка течения эпилепсии и РС. Выделено две группы пациентов: в 1-й группе первым диагнозом была эпилепсия; во 2-й — РС. Пациентов наблюдали совместно врач центра РС и epileptолог. По показаниям пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастированием (не менее 1,5 Т), электроэнцефалограмму (ЭЭГ), проводили оценку состояния по шкале EDSS, анализ и коррекцию противосудорожной терапии (ПЭТ).

Результаты. Частота развития ЭП у больных РС составляет примерно 1%, что в 2,5 раза превышает популяционные показатели для взрослого населения в Московской области. Более чем в 60% случаев ЭП сопровождаются вторичной генерализацией, у трети пациентов регистрируются эпизоды серийного и статусного течения. Более половины случаев возникновения ЭП связаны с обострениями РС.

Назначение ПЭТ после первых ЭП является обоснованным из-за высокого риска рецидива приступов. Достижение полного контроля над ЭП возможно более чем в 70% случаев при проведении ПЭТ в режиме монотерапии. Пациентам с РС при возникновении ЭП необходимо проводить МРТ головного мозга с контрастированием для исключения обострения.

Ключевые слова: рассеянный склероз; эпилепсия; острые симптоматические приступы; противосудорожная терапия.

Контакты: Юлианна Алексеевна Белова; juliannabelova@mail.ru

Для ссылки: Белова ЮА, Якушина ТИ, Рудакова ИГ, Котов СВ. Эпилепсия у больных рассеянным склерозом. Особенности диагностики и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(специальный выпуск 1):41–46.

Epilepsy in patients with multiple sclerosis: specific features of diagnosis and therapy

Belova Yu.A., Yaukushina T.I., Rudakova I.G., Kotov S.V.

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110*

Once the symptoms of multiple sclerosis (MS) occur, the risk of developing epilepsy within 5 years is 1.1%; this indicator doubles and triples 10 and 15 years after MS.

Objective: to specify the epidemiology of MS in the Moscow Region and management tactics for patients with MS and epileptic seizures (ES).

Patients and methods. Out of 906 patients diagnosed with MS, 9 (0.99%) (4 men and 5 women; mean age 28.62 ± 4.59 years) were observed to have ES. The annual MS exacerbation rate was 1.2 ± 1.19 . Two MS patients were untreated for MS; 7 took MS-modifying drugs: interferon- β_{1a} ($n=2$) or glatiramer acetate ($n=5$). The course of epilepsy and MS was retrospectively assessed. Two patient groups were identified: the first diagnosis was epilepsy (Group 1) and MS (Group 2). The patients were followed up jointly by a MS center physician and an epileptologist. If they had any indications, the patients underwent brain contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) (at least 1.5 T) and electroencephalography (EEG), EDSS health assessment, antiepileptic therapy (AET) analysis and correction.

Results. The incidence rate of ES in MS patients is about 1%, which is 2.5 times greater than that for the adult population in the Moscow Region. ESs are accompanied by secondary generalization in more than 60% of the cases; serial and status convulsive seizures are recorded in one third of the patients. More than half of ES cases are associated with MS exacerbations.

Conclusion. The use of AET after the first ESs is justified due to a high risk of recurrent seizures. Complete ES control can be achieved by AET as monotherapy in more than 70% of cases. If EP occurs, the patients with MS should undergo contrast-enhanced MRI of the brain to rule out an exacerbation.

Key words: multiple sclerosis; epilepsy; acute symptomatic seizures; antiepileptic therapy.

Contacts: Yulianna Alekseevna Belova; juliannabelova@mail.ru

For reference: Belova YuA, Yaukushina TI, Rudakova IG, Kotov SV. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: specific features of diagnosis and therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(special issue 1):41–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-41-46>

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, поражающее преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста и приводящее к постепенному развитию стойкой нетрудоспособности. Последние эпидемиологические исследования показали, что Россия находится в зоне среднего риска по РС: по данным разных авторов, распространенность РС варьирует от 15,4 до 54,4 на 100 тыс. населения. Женщины страдают РС почти в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами (1:1,99). Отмечено, что у 70% больных РС начинается в возрасте 20–40 лет [1, 2]. С 2004 г. в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в рамках специализированного консультативного приема пациентов с РС осуществляется клинико-эпидемиологическое исследование РС в Подмосковном регионе. В настоящий момент выявлено более 2,5 тыс. больных с достоверным диагнозом РС, из них 33,5% мужчин и 66,5% женщин. Средний показатель распространенности РС составляет 28,7 на 100 тыс. населения, что позволяет отнести Подмоскovie к зоне среднего риска по этому заболеванию. Ежегодно наблюдается увеличение числа пациентов с РС в результате как истинного роста заболеваемости, так и улучшения качества диагностики [3–5].

Как известно, РС характеризуется многообразием клинических проявлений. Принято считать, что эпилептические приступы (ЭП) у пациентов с РС встречаются редко. Однако так ли это? По данным литературы, частота ЭП у больных РС колеблется от 0,89 до 7,5% [6–8], что в 3–4 раза выше, чем в сопоставимой по полу и возрасту популяции здоровых (не страдающих РС) [9, 10]. И.А. Завалишин и О.М. Невская [11] провели масштабное популяционное исследование, включавшее 800 пациентов с достоверным диагнозом РС. Установлено, что у 12 (1,5%) пациентов наблюдались ЭП. В табл. 1. представлены сведения о распространенности ЭП у пациентов с РС, по данным литературы.

Результаты исследований могут в большой степени зависеть от методов оценки как РС, так и ЭП [13–18]. В частности, существенное влияние на показатели распространенности ЭП может оказывать учет как собственно ЭП, так и острых симптоматических приступов (ОСП), возникновение которых находится в тесной временной и нейробиологической связи с острым структурным повреждением головного мозга в периоды обострений РС; такие приступы по своей природе не являются эпилептическими (ILAE Commission on Epidemiology; Subcommittee on Definitions of Acute Symptomatic Seizures, 2010). В то же время ОСП у пациентов с РС, несомненно, могут предшествовать развитию эпилепсии, и в момент их возникновения далеко не всегда можно провести четкую грань между ОСП и ЭП.

Существование проблемы ОСП при РС подтверждается исследованиями, которые свидетельствуют о том, что ЭП наиболее часто наблюдаются в фазу обострения РС [6, 14, 19], когда частота развития пароксизмов варьирует от 23 до 47% [16–18]. С. Poser и V. Brinar [10], проанализировав 29 публикаций, посвященных возникновению ЭП у пациентов с РС, показали, что средняя частота развития эпилепсии в когорте больных РС составляет 2,3% (это примерно в 5 раз превышает общепопуляционные показатели), а основные патогенетические механизмы включают наличие участков воспаления, отека и/или демиелинизации коры больших полушарий и субкортикального белого вещества. По данным литературы, ЭП могут развиваться независимо от фазы РС [15, 20], в 8,4% первым диагнозом была эпилепсия [21, 22], лишь через несколько лет был установлен РС [23, 24]. Заслуживает внимания анализ, представленный E. Olafsson и соавт. [5], которые продемонстрировали (см. табл. 1), что кумулятивный риск развития эпилепсии после появления симптомов РС составляет 1,1% в течение 5 лет, 1,8% в течение

Таблица 1. Распространенность эпилептических приступов среди пациентов с РС по данным литературы

Источник	Больные РС, n	Больные РС с ЭП, n/%	Примечания
Alaska Brain Center EMR, 2003 [12]	124	8/6,45	Критерии диагностики: McDonald. Клиническая серия
P. Striano и соавт., 2003 [13]	270	13/4,81	То же
A. Nicoletti и соавт., 2003 [14]	170	5/2,94	Критерии диагностики: Poser (определенные и вероятные случаи). Популяционное исследование. Возраст больных РС с поправкой на риск развития ЭП был в 3 раза больше, чем в общей популяции. Один пациент имел другие факторы риска ЭП и был исключен из расчета риска. Исключены также больные РС с ОСП
C.M. Poser и V.V. Brinar, 2003 [10]	17 239	389/2,25	Критерии диагностики не указаны. Обзор 29 клинических серий, от 0,5 до 10,8% клинически диагностированных случаев РС. Среднее — 2,25%, медиана — 2,7%
D.V. Sokić и соавт., 2001 [7], C.M. Poser и V.V. Brinar, 2003 [10]	268	20/7,46	Критерии диагностики: Poser (только определенные случаи). Клиническая серия
E. Olafsson и соавт., 1999 [5], C.M. Poser и V.V. Brinar, 2003 [10]	188	4/2,12 — ЭП после дебюта РС, 5/2,67 — ЭП в любое время в течение жизни	Критерии диагностики: Poser (только определенные случаи). Популяционное исследование. Исключены пациенты с ОСП. На основании анализа 4 пациентов, кумулятивный риск развития эпилепсии после появления симптомов РС — 1,1% в течение 5 лет, 1,8% в течение 10 лет, 3,1% после 15 лет. На основании анализа 3 больных кумулятивный риск развития эпилепсии после диагностики РС — 0,5% в течение 5 лет и 1,9% в течение 10 и 15 лет, т. е. в 3 раза выше, чем в общей популяции
Всего	24 123	502/ 2,08	

Таблица 2. Распределение пациентов (n=9) по полу, типу течения РС и форме эпилепсии

Пол	Течение РС	Форма эпилепсии			
		СФЭ	КФЭ	ЮМЭ	1 ЭП
М. (n=4)	PPT	1	0	1	0
	ВПТ	0	1	0	1
Ж. (n=5)	PPT	2	3	0	0
Всего		3	4	1	1

10 лет, 3,1% после 15 лет болезни, что как минимум в 3 раза выше, чем в общей популяции.

При нейровизуализационном исследовании головного мозга у пациентов с РС и ЭП выявлены очаги демиелинизации с отеком, локализующиеся преимущественно в кортикальном и субкортикальном веществе с преобладанием в темпоральных и фронтальных областях, мозолистом теле, парагиппокампальной области, или без отека [24, 25]. В некоторых работах [25, 26] отмечено отсутствие корреляции между изменениями коры больших полушарий и ЭП.

ЭП у больных РС встречаются при разных типах течения болезни. ЭП чаще характеризуются как простые (ППП), сложные (СПП) парциальные приступы с вторич-

лиационного) в феврале–июне 2014 г., у 9 (0,99%) отмечались ЭП. Среди этих больных было 4 мужчины и 5 женщин (средний возраст – $28,62 \pm 4,59$ года). Ремиттирующе-рецидивирующее течение (PPT) РС отмечено у 7 пациентов, вторично прогрессирующее течение (ВПТ) – у 2. Частота обострений РС – $1,2 \pm 1,19$ в год. На момент установления диагноза РС средний балл по шкале инвалидизации (EDSS) составил $1,75 \pm 0,5$, при обострениях РС – $3,5 \pm 1,2$. На момент обращения к epileптологу 2 пациента не получали лечения, 7 пациентов принимали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС): интерферон бета1a (n=2), глатирамера ацетат (n=5).

Таблица 3. Типы приступов у обследованных (n=9)

Течение РС	Типы приступов					Итого
	ППП	ВГСП	СПП+ВГСП	СПП+ППП	Миоклонус+ГСП	
PPT	1	3	1	1	1	7
ВПТ	0	2	0	0	0	2
Всего	1	4	1	1	1	9

Примечание. ГСП – генерализованные судорожные приступы.

ной генерализацией или без таковой, могут трансформироваться по мере прогрессирования РС [13, 27, 28]. Отмечено, что наличие ЭП ведет к усугублению поражения головного мозга при РС [29]. При этом у подавляющего большинства больных при адекватном лечении может быть достигнуто значительное или полное купирование приступов [29–32].

С практической точки зрения наиболее актуален вопрос о том, каков риск повторения приступов и развития эпилепсии после первого события у пациента с РС и когда следует назначать противоэпилептическую терапию (ПЭТ): уже после первого приступа или после повторных ЭП.

Таблица 4. ПИТРС и ПЭТ у обследованных с РС (n=9)

Терапия РС	Течение РС	КБЗ	ВПА	Итого
Глатирамера ацетат	PPT	2	2	4
	ВПТ	1	0	1
Интерферон бета 1a	PPT	—	1	1
	ВПТ	—	1	2
Без лечения на момент возникновения эпилепсии	PPT	1	1	1
Всего		4	5	9

Примечание. ВПТ – вальпроаты; КБЗ – карбамазепины.

Целью настоящего исследования было уточнение эпидемиологии РС в Московской области и тактики ведения больных РС с ЭП.

Пациенты и методы. Из 906 пациентов с установленным диагнозом РС (критерии McDonald, 2005), обратившихся в Центр рассеянного склероза ГБУЗ МО МОНИКИ (единственный центр в Московской области, в связи с чем исследование может быть отнесено к категории попу-

ляционного) в феврале–июне 2014 г., у 9 (0,99%) отмечались ЭП. Среди этих больных было 4 мужчины и 5 женщин (средний возраст – $28,62 \pm 4,59$ года). Ремиттирующе-рецидивирующее течение (PPT) РС отмечено у 7 пациентов, вторично прогрессирующее течение (ВПТ) – у 2. Частота обострений РС – $1,2 \pm 1,19$ в год. На момент установления диагноза РС средний балл по шкале инвалидизации (EDSS) составил $1,75 \pm 0,5$, при обострениях РС – $3,5 \pm 1,2$. На момент обращения к epileптологу 2 пациента не получали лечения, 7 пациентов принимали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС): интерферон бета1a (n=2), глатирамера ацетат (n=5).

Проведена ретроспективная оценка течения эпилепсии и РС. В дальнейшем пациенты наблюдались совместно врачом центра РС и epileптологом. По показаниям пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастированием (не менее 1,5 Т), электроэнцефалограмму (ЭЭГ), проводили оценку состояния по шкале EDSS, анализ и коррекцию АЭТ.

Результаты. Пациентов с ЭП анализировали в двух группах, выделенных в зависимости от того, какой диагноз был установлен первым: эпилепсия (1-я группа: 2 мужчины и 3 женщины) или РС (2-я группа: 2 женщины и 2 мужчины).

У пациентов 1-й группы на момент обращения к epileптологу средний возраст составил $29,3 \pm 5,6$ года, дебют ЭП приходился на возраст $20,3 \pm 10,69$ года, а диагноз РС был установлен в среднем через 5 лет. У женщин первый ЭП отмечался в более раннем возрасте по сравнению с мужчинами ($17,50 \pm 10,60$ года против $23,00 \pm 14,14$ года), как и дебют РС ($22,50 \pm 3,53$ года против $30,50 \pm 3,53$ года). В целом по группе РС дебютировал в возрасте $26,50 \pm 5,44$ года, а ЭП – $20,25 \pm 10,68$ года.

Мы не исключаем, что в 1-й группе более поздняя диагностика РС была связана с недостаточным обследованием в момент дебюта заболевания, когда на первый план выходила клиническая картина эпилепсии. У пациентов 2-й группы дебют эпилепсии через 6 лет с момента установления диагноза РС, вероятнее всего, был связан с формированием эпилептической системы на фоне структурного повреждения мозга, обусловленного РС. Диагностика эпилепсии, ее дифференциальная диагностика с ОСП основывались на сопоставлении клинической картины, данных ЭЭГ и МРТ. У пациентов 2-й группы средний возраст составил $28,0 \pm 4,2$ года, при этом у мужчин отмечено более раннее начало РС ($16,0 \pm 1,4$ года) по сравнению с женщинами ($23,5 \pm 3,5$ года). ЭП дебютировали в среднем через 6 лет после начала РС. Первый ЭП отмечен у мужчин в $27,00 \pm 5,65$ года, у женщин — в $24,00 \pm 2,82$ года. В целом по группе РС дебютировал в $19,75 \pm 4,85$ года, а ЭП — в $25,50 \pm 4,04$ года.

Эпилептиформная активность при ЭЭГ выявлена у 5 из 9 пациентов и во всех случаях характеризовалась как регионарная с правосторонней локализацией очага: в правой лобной области (n=2), правой лобно-височной области (n=2), правой височной области (n=1). Следует отметить, что 2 пациентам с неизменной ЭЭГ выполняли только рутинное исследование. Локализация очагов на ЭЭГ в трех случаях совпадала с локализацией структурных изменений, выявленных при МРТ головного мозга. Симптоматическая фокальная эпилепсия (СФЭ) диагностирована у 3 пациентов, криптогенная фокальная эпилепсия (КФЭ) — у 4, у 1 пациента зарегистрирован единственный судорожный приступ. Одному пациенту установлен диагноз юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ). Распределение пациентов в соответствии с полом, типом течения РС и формой эпилепсии представлено в табл. 2.

СПП и ППП без вторичной генерализации наблюдались в 22,2% случаев. Более чем у 60% больных отмечались вторично-генерализованные тонико-клонические судорожные приступы (ВГСП). В подавляющем большинстве наблюдений имело место тяжелое течение эпилепсии с повторными ВГСП (табл. 3).

У 5 пациентов отмечено совпадение по времени обострения РС и декомпенсации эпилепсии, однако появление ЭП зарегистрировано у них и вне обострения РС, что свидетельствует в пользу эпилептической природы приступов, хотя и не исключает наличия у одного и того же больного как ЭП (вне обострений РС), так и ОСП (в период обострения РС).

Пациенты получали следующую терапию по поводу РС и эпилепсии (табл. 4).

Все пациенты с эпилепсией получали ПЭТ в режиме монотерапии: пролонгированные вальпроаты (n=5) и карбамазепины (n=4) в средней дозе 15 мг/кг массы тела. В 66,7% случаев отмечалась медикаментозная ремиссия эпилепсии, длительностью $1,44 \pm 0,5$ года.

У 3 пациентов отмечалось очень тяжелое течение ЭП: у 2 зарегистрирован статус ВГСП, у 1 — серия ВГСП. В 2 случаях была подтверждена связь с обострениями РС, в 1 объективизировать ситуацию не удалось. Клиническая характеристика пациентов с ЭП представлена в табл. 5.

У 1 пациентки серия ВГСП отмечалась при обострении РС. Учитывая изменения, выявленные при рутинной ЭЭГ, а также расположение очага субкортикально в правой

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов с ЭП (n=9)

№	Пол	Возраст, годы	Дебют Эп/РС	Эпилептическая активность	Связь с обострением	Повторяемость ЭП в среднем в год вне обострения РС	Локализация очагов по данным МРТ	Форма Эп
1.	Ж.	32	РС	Да, рутинная	Нет	7 ППП	Многоочаговая	СФЭ
2.	М.	24	РС	Да, В-ЭЭГ	Да	6 ТКП+миоклонус	То же	ЮМЭ
3.	Ж.	25	РС	Да, рутинная	Да, статус ВГСП	Нет	Многоочаговая+правая лобная область	СФЭ
4.	М.	31	РС	То же	Да, серия ВГСП	Впервые	Многоочаговая	КФЭ, дообследование (МРТ+В-ЭЭГ)
5.	М.	33	Эп	Нет, рутинная	Нет подтверждения	6 ППП	Многоочаговая+юкстакортикальная	СФЭ, дообследование (В-ЭЭГ)
6.	М.	32	Эп	Да, рутинная	Нет, рутинная	3 ВГСП	Многоочаговая	КФЭ
7.	Ж.	28	Эп	То же	Да, рутинная	8 ВГСП и СПП	То же	КФЭ
8.	Ж.	22	Эп	Да, рутинная	Нет, рутинная	4 ВГСП	« «	КФЭ
9.	Ж.	28	Эп	То же	Да, рутинная	2 ВГСП	« «	КФЭ

Примечание. Эп — эпилепсия; В-ЭЭГ — видео-ЭЭГ-мониторинг; ТКП — тонико-клонические приступы.

лобной области, принято решение о начале ПЭТ пролонгированным вальпроатом 1000 мг/сут (15 мг/кг массы тела). Обострения РС повторялись 1–2 раза в год, ЭП не было. Пациентка самостоятельно отменила ПЭТ и через 1 мес на фоне обострения РС развился статус ВГСП. Вновь начат прием вальпроата.

Обсуждение. ЭП у больных с РС встречаются чаще, чем в общей популяции: по нашим данным, примерно у 1% больных, что в 2,5 раза превышает популяционные показатели для взрослого населения в Московской области. ЭП при РС по своей природе неоднородны: часть из них могут быть квалифицированы как ОСП, часть – как ЭП. Более чем в 60% случаев ЭП сопровождаются вторичной генерализацией, у трети пациентов регистрируются эпизоды серийного и статусного течения. Более половины случаев возникновения ЭП связаны с обострениями РС. Возникновение ЭП связывают с локализацией бляшек вблизи коры головного мозга (при ЭП), а также с лабильностью церебральных регуляторных механизмов, сопровождающих обострение РС (при ОСП). Не исключено существование как ОСП, так и ЭП у одного и того же больного.

После купирования обострения РС ЭП могут не повторяться, однако в половине случаев эпилепсия может развиваться как самостоятельное заболевание. Пороговый риск рецидива точно указать сложно.

Назначая ПЭТ уже после первых ЭП, мы исходим из того, что у больного имеется патология, создающая стойкую предрасположенность к ЭП, поэтому риск рецидива приступов чаще всего расценивается как высокий. У пациентов, получающих ПЭТ, отмечаются хороший контроль ЭП вне обострения РС и отсутствие катастрофических обострений ЭП в периоды обострения РС. Таким образом, тактика ранней диагностики эпилепсии и назначения ПЭТ у больных РС представляется обоснованной. При адекватно подобранной ПЭТ возможно достижение полного контроля над ЭП более чем в 70% случаев при проведении ПЭТ в режиме монотерапии. Однако каждый случай требует индивидуального подхода, согласованность в действиях врача и пациента – залог успешного лечения.

Пациентам с подтвержденным диагнозом РС при возникновении ЭП необходимо проводить МРТ головного мозга с контрастированием для исключения обострения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные подходы к лечению рассеянного склероза. Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. 2010; XLII(1):156–7. [Boyko AN, Gusev EI. Modern approaches to treatment of multiple sclerosis. *Nevrologicheskii vestnik im. V.M. Bekhtereva*. 2010; XLII(1):156–7. (In Russ.)].
2. Пизова НВ. Эпилепсия у больных с рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;(4):84–7. [Pizova NV. Epilepsy at patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;(4):84–7. (In Russ.)].
3. Котов СВ, Якушина ТИ, Лиздвой ВЮ. Сравнительный анализ эффективности ПИТРС при ремиттирующем течении рассеянного склероза. В кн.: Материалы XVIII всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз». Санкт-Петербург; 2011;9(3–4):91. [Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. The comparative analysis of efficiency of PITRS at the remittiruyushchy course of multiple sclerosis. In: *Materialy XVIII vserossiyskoy konferentsii «Neuroimmunologiya. Rasseyannyi skleroz»*. [Materials XVIII of the All-Russian conference «Neuroimmunology. Multiple sclerosis»]. Saint-Petersburg; 2011; 9(3–4):91].
4. Котов СВ, Якушина ТИ, Лиздвой В.Ю. Долгительное сравнительное исследование эффективности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Альманах клинической медицины. 2011;(25):37–40. [Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. Long comparative research of efficiency of the preparations changing the course of multiple sclerosis. *Almanac of clinical medicine*. 2011; (25):37–40. (In Russ.)].
5. Olafsson E, Benedikt J, Hauser WA. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*. 1999 Jun;40(6):745–7.
6. Antequeda A, Sanchez JL, Zaranz JJ. Secondary epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Neurologia*. 1994;9(7):311–2.
7. Sokic DV, Stojasavljevic N, Drulovic J, et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2001;42(1):72–9.
8. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia*. 1998;39(8):893–6.
9. Polman CH, Stephen CR, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the «McDonald» Criteria. *Ann Neurol*. 2005;(58):840–6.
10. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2003;4(1):6–12.
11. Завалишин ИА, Невская ОМ. Эпилептические приступы у пациентов с рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1984;84(6):868–71. [Zavalishin IA, Nevskaya OM. Epileptic attacks at patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1984; 84(6):868–71. (In Russ.)].
12. Jeffrey L, Sponsler MD, Kendrick-Adey AC. Seizure as a manifestation of multiple sclerosis: A case report and literature review. *Epileptic Disord*. 2011 Dec;13(4):401–10. DOI: 10.1684/epd.2011.0468.
13. Striano P, Striano S, Carrieri PB, Boccella P. Epilepsia partial continua as a first symptom of multiple sclerosis: electrophysiological study of one case. *Mult Scler*. 2003;9(2):199–203.
14. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R, et al. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. *Epilepsia*. 2003;44(11):1445–8.
15. Muller J, Templin A, Sauermann W. Epileptic seizures in multiple sclerosis. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)*. 1986;38(9):497–502.
16. Nyquist PA, Cascino GD, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990–1998. *Mayo Clin Proc*. 2001 Oct;76(10):983–6.
17. Nyquist PA, Cascino GD, McClelland RL. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2002 Sep;77(9):910–2.
18. Okada S, Kinoshita M, Fujioka T, Yoshimura M. Two cases of multiple sclerosis with painful tonic seizures and dysesthesia ameliorated by the administration of mexiletine. *Jpn J Med*. 1991 Jul–Aug;30(4):373–5.
19. Belletrutti PJ, Courchesne CE, Gray GW. Seizure as the manifestation of relapse of multiple sclerosis in a military pilot. *Aviat Space Environ Med*. 2004; Apr;75(4):367–9.
20. Vyskocilova D, Vancurova R. Epileptic seizures as a first manifestation of multiple sclerosis. Abstracts from the 7 European Congress on Epileptology 2006;43.
21. Gurtubay IG, Gila L, Morales G, et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Rev Neurol*. 2000 May 1–15;30(9):827–32.
22. Truyen L, Barkhof F, Frequin ST, et al. Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis: a case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine. *Mult Scler*. 1996Feb;1(4):213–7.
23. Eriksson M, Ben-Menachem E, Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2002 Dec;8(6):495–9.
24. Gambardella A, Valentino P, Labate A, et al.

Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 2003 Aug;30(3):228–32.

25. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, et al. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993 Dec;56(12):1317–20.

26. Striano P, Orefice G, Morra BV, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci.* 2003 Dec;24(5):322–8.

27. Bolay H, Ay H, Saygi S, Ciger A. Late onset absence seizures in multiple sclerosis: a case report. *Clin Electroencephalogr.* 1995 Apr;26(2):124–30.

28. Garcia-Asensio S, Lopez del Val J, Barrena R,

et al. Epilepsy as the first sign of multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 1997 Jan;25(137):80–3.

29. Kinnunen E, Wikström J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia.* 1986 Nov–Dec;27(6):729–33.

30. Kharatishvili I, Pitkänen A. Association of the severity of cortical damage with the occurrence of spontaneous seizures and hyperexcitability in an animal model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010 Jun;90(1–2):47–59. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2010.03.007.

31. Котов АС, Белова ЮА. Эффективность лечения эпилепсии разными противоэпилептическими препаратами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(9):34–7. [Kotov AS, Belova YuA.

Efficiency of treatment of epilepsy different antiepileptic preparations. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.*

2012;112(9):34–7. (In Russ.)].

32. Рудакова ИГ, Котов СВ, Белова ЮА, Лаврентьева НС. Левитирацетам (Кеппра) в лечении различных эпилептических синдромов у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(10):25–9. [Rudakova IG,

Kotov SV, Belov YuA, Lavrentyeva NS. Levetiracetam (Keppra) in treatment of various epileptic syndromes at adults. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;109(10):25–9. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Данилова Т.В.

Межрегиональный клинико-диагностический центр ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, Россия
420101, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12а

Клинические особенности постинсультных эпилептических припадков

После инсульта эпилептические приступы выявляются у 30–40% пациентов старше 60 лет.

Цель исследования — изучение клинических особенностей эпилептических припадков при инсульте, факторов риска их развития для создания основ прогнозирования и выработки оптимальной терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 468 пациентов с ишемическим инсультом. Основную группу составили 265 больных (176 мужчин и 89 женщин) в возрасте от 31 года до 89 лет с эпилептическими припадками, контрольную группу — 203 пациента (126 мужчин и 77 женщин) 31–91 года без эпилептических приступов. Пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту, клиническим характеристикам, патогенетическим подтипам инсульта. Инструментальные исследования проводили в межприступном периоде. Неврологический статус оценивали по общепринятой методике (шкала тяжести инсульта NIHSS), выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, магнитно-резонансную ангиографию, электроэнцефалографию, дуплексное эстра- и транскраниальное исследование сосудов головного мозга с оценкой уровня и степени стеноза и цереброваскулярной реактивности.

Результаты и обсуждение. Отмечено более частое развитие фокальных приступов, с преобладанием простых парциальных припадков в первые 7 дней инсульта, с усугублением неврологического дефицита в остром периоде заболевания. Инсульт в левом каротидном и вертебробазилярном бассейнах может спровоцировать развитие ранних приступов. Фактором риска развития эпилептических припадков могут служить корковая локализация очагов ишемии, а также предшествующая инсульту хроническая ишемия головного мозга с признаками сочетанного нарушения кровообращения в системах передней и задней циркуляции. Обнаружена взаимосвязь типа эпилептического припадков и размера очага ишемии по данным МРТ со склонностью к генерализации приступов при обширных очагах ишемии. Установлена тенденция к генерализации эпилептических припадков при развитии инсульта в левом каротидном бассейне, а также в условиях критических стенозов и окклюзий магистральных сосудов головного мозга.

Ключевые слова: эпилептические припадки; ишемический инсульт.

Контакты: Татьяна Валерьевна Данилова; tatvdan@yandex.ru

Для ссылки: Данилова Т.В. Клинические особенности постинсультных эпилептических припадков. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(спецвыпуск 1):47–53.

Clinical features of poststroke epileptic seizures

Danilova T.V.

Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia
12a, Karbyshev St., Kazan 420101, Republic of Tatarstan

Poststroke epileptic seizures are detected in 30–40% of patients over 60 years of age.

Objective: to explore the clinical features of epileptic seizures in stroke, risk factors for their development to form the bases for prediction and elaboration of optimal therapy.

Patients and methods. 468 patients with ischemic stroke were examined. A study group included 265 patients (176 men and 89 women) aged 31–89 years with epileptic seizures; a control group comprised 203 non-epileptic patients (126 men and 77 women) aged 31–91 years. The patients of both groups were matched for age, clinical characteristics, and pathogenetic subtypes of stroke. Instrumental examinations were performed in the attack-free interval. Neurological status was evaluated using the conventional procedure (the National Institute of Health Stroke Scale); brain magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance angiography, electroencephalography, extra- and transcranial duplex sound of cerebral vessels, by estimating the level and degree of stenosis and cerebrovascular responsiveness.

Results and discussion. Focal seizures were noted to more frequently develop with a preponderance of simple partial seizures within the first 7 days of stroke, with neurological worsening in the acute period of the disease. Stroke in the left carotid and vertebrobasilar beds may provoke the development of early seizures. The cortical localization of ischemic foci and pre-stroke chronic brain ischemia with the signs of circulatory comorbidity in the anterior and posterior circulatory systems may be a risk factor of epileptic seizures. There was an association of the type of an epileptic seizure and the size of an ischemic focus, as evidenced by MRI, with a tendency towards the generalization of seizures in the extensive ischemic foci. A tendency toward the generalization of epileptic seizures was established in the development of stroke in the left carotid bed, as well as in critical stenoses and occlusions of the great cerebral vessels.

Key words: epileptic seizures; ischemic stroke.

Contact: Tatiana Valeryevna Danilova; tatvdan@yandex.ru

For reference: Danilova TV. Clinical features of poststroke epileptic seizures. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(special issue 1):47–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-47-53>

Инсульт является одним из самых частых факторов риска развития эпилептических припадков у пациентов старших возрастных групп [1–4]. Установлено, что после перенесенного инсульта эпилептические приступы выявляются у 30–40% пациентов старше 60 лет [5–7]. Приступы ухудшают качество жизни, могут замедлять восстановление нарушенных в результате инсульта функций, требуют пересмотра проводимой терапии с учетом взаимодействия препаратов. Для эффективного решения этих проблем необходима своевременная диагностика эпилептических припадков у больных инсультом. Однако в настоящее время многие аспекты проблемы постинсультной эпилепсии остаются нерешенными.

Цель исследования — изучение клинических особенностей эпилептических припадков при инсульте, факторов риска их развития для создания основ прогнозирования и выработки оптимальной терапии.

Пациенты и методы. Проведено комплексное обследование 468 пациентов с ишемическим инсультом в возрасте 31–91 года, которых распределили на две группы. Основную группу составили 265 больных (176 мужчин и 89 женщин) в возрасте от 31 года до 89 лет с эпилептическими припадками, контрольную группу — 203 пациента (126 мужчин и 77 женщин) 31–91 года без эпилептических приступов. Пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту, клиническим характеристикам, патогенетическим подтипам инсульта.

Обследование проводили в условиях неврологического стационара Межрегионального клинико-диагностического центра (Казань). Инструментальные исследования выполняли в межприступном периоде. Неврологический осмотр проводили по общепринятой методике с оценкой по шкале NIHSS (шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США). Визуализация структур головного мозга осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на аппарате с напряженностью 1,5 Т в режимах T1, T2, FLAIR, DWI с оценкой измеряемого коэффициента диффузии, с применением магнитно-резонансной ангиографии. Функциональное состояние больших полушарий оценивали по электроэнцефалограммам (ЭЭГ). Выполняли дуплексное экстракраниальное и транскраниальное исследование сосудов головного мозга с оценкой уровня и степени стеноза и цереброваскулярной реактивности.

Цифровой материал подвергался математической обработке с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 6.0. Парное сравнение частот в контрольной и основной группах проводили с помощью критерия χ^2 . Достоверность различий оценивали на 5% уровне значимости.

Результаты. По клинической феноменологии у 34,7% пациентов развивались простые парциальные припадки (ПП), у 11,3% — сложные парциальные (СП). 7,5% больных страдали генерализованными эпилептическими приступами (ГП). У 30,6% пациентов были вторично-генерализованные приступы (ВГП), из них у 6,2% развивался эпилептический статус. В 15,9% наблюдений диагностированы полиморфные фокальные припадки (ПЛП). Таким образом, преобладали фокальные приступы (92,5%).

Все типы припадков развивались приблизительно с равной частотой у мужчин и женщин, а также в разных возрастных группах. В целом наибольшая частота приступов зарегистрирована у лиц 50–69 лет (61,1%).

У 110 (41,5%) пациентов основной и 78 (38,4%) контрольной группы ишемический инсульт развивался в правом каротидном бассейне, у 121 (45,7%) пациента основной и 90 (44,3%) контрольной группы — в левом каротидном бассейне и у 34 (12,8%) больных основной и 35 (17,3%) контрольной группы — в вертебробазилярном бассейне.

В обеих группах преобладали пациенты с атеротромботическим подтипом инсульта (56,6% в основной и 54,7% в контрольной группе). Кардиоэмболический подтип инсульта установлен у 27,2% больных основной и 25,1% контрольной группы, лакунарный инсульт — соответственно у 11,7 и 10,8% пациентов. У 4,5% пациентов основной и 9,4% контрольной группы подтип инсульта на момент обследования не удалось верифицировать.

У мужчин не выявлено достоверных различий в частоте развития разных типов приступов в зависимости от патогенетического подтипа инсульта, в то же время у женщин СП (50%) достоверно чаще развивались при лакунарном инсульте, а ПП (65,6%) и ГП (57,1%) — при атеротромботическом подтипе ($\chi^2=26,4$; $p=0,009$).

У пациентов с инсультом в каротидных бассейнах и эпилептическими припадками правополушарный (41,5% больных) и левополушарный (45,7%) инсульт имел место приблизительно в одинаковом числе случаев (табл. 1). При

Таблица 1. Частота развития разных типов эпилептических припадков у пациентов с ишемическим инсультом в разных сосудистых бассейнах ($\chi^2=15,6$; $p=0,048$)

Тип припадка	Ишемический инсульт						всего
	в правом каротидном бассейне		в левом каротидном бассейне		в вертебро-базилярном бассейне		
	п	%	п	%	п	%	
Полиморфные	17	40,5	17	40,5	8	19,0	42
ВГП	33	40,7	44	54,3	4	5,0	81
ПП	44	47,8	36	39,1	12	13,0	92
СП	12	40,0	11	36,7	7	23,3	30
ГП	4	20,0	13	65,0	3	15,0	20
Всего	110		121		34		265

Таблица 2. Частота развития разных типов эпилептических припадков в разные временные периоды инсульта ($\chi^2=24,8$; $p=0,00167$)

Тип припадков	В дебюте		0–7 дней инсульта		>7 дней инсульта		Всего
	n	%	n	%	n	%	
Полиморфные	13	30,9	7	16,7	22	52,4	42
ВГП	24	29,6	9	11,1	48	59,3	81
ПП	32	34,8	31	33,7	29	31,5	92
СП	6	20	7	23,3	17	56,7	30
ГП	9	45	8	40	3	15	20
Всего	84		62		119		265

этом при практически равной встречаемости у больных с инсультом как в правом, так и в левом каротидных бассейнах ПП (47,8 и 39,1% соответственно) и СП (40,0 и 36,7%), у пациентов, перенесших ишемический инсульт в левом каротидном бассейне, чаще развивались ВГП (54,3%) по сравнению с перенесшими инсульт в правом каротидном бас-

сейне (40,7%); кроме того, среди пациентов этой группы было больше больных с клинической картиной ГП (65% больных с левополушарным инсультом и 20% с правополушарным). У всех пациентов с эпилептическим статусом инсульт развивался в левом каротидном бассейне.

Таблица 3. Время возникновения эпилептических припадков у пациентов с инсультом в разных сосудистых бассейнах ($\chi^2=21,24$; $p=0,01948$)

Сосудистый бассейн	В дебюте		0–7 дней инсульта		>7 дней инсульта		Всего
	n	%	n	%	n	%	
Правый каротидный	36	32,7	20	18,2	54	49,1	110
Левый каротидный	36	29,8	31	25,6	54	44,6	121
Вертебробазилярный	12	35,3	11	32,3	11	32,4	34
Всего	84		62		119		265

сейне (40,7%); кроме того, среди пациентов этой группы было больше больных с клинической картиной ГП (65% больных с левополушарным инсультом и 20% с правополушарным). У всех пациентов с эпилептическим статусом инсульт развивался в левом каротидном бассейне.

По времени развития эпилептических приступов по отношению к инсульту (согласно классификации

ники (приступы, развивающиеся до клинической манифестации инсульта на фоне хронической ишемии головного мозга). При этом замечено, что припадки-предвестники чаще отмечались у пациентов с лакунарным подтипом инсульта (28,6%; $\chi^2=11,6$; $p=0,009$), а также у пациентов с ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне (28,6%; $\chi^2=14,2$; $p=0,014$).

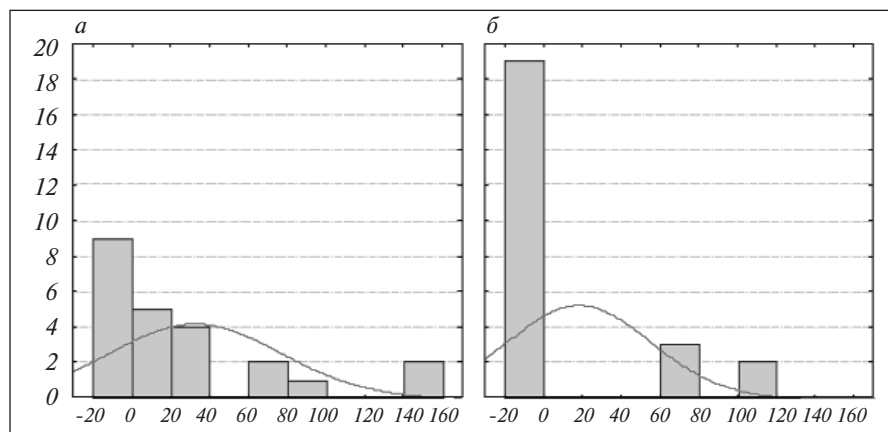


Рис. 1. Время (в ч) развития эпилептических приступов в остром периоде инсульта: пациенты с ранними эпилептическими припадками с последующим развитием постинсультной эпилепсии (а) и без развития приступов в позднем периоде (б)

В то время как ПП преобладали среди ранних постинсультных приступов (68,5% пациентов), СП (56,7%), ВГП (59,3%) и ПЛП (52,4%) чаще отмечались у больных с развитием поздних припадков (табл. 2). ГП чаще развивались в дебюте инсульта (45%). Эпилептический статус наблюдался у пациентов только в раннем периоде инсульта (у 60% больных – в дебюте инсульта). Схожие результаты приведены в работах С. F. Bladin и соавт. [9], С. Lamu и соавт. [10], С. J. Kilpatrick и соавт. [11], М. Giroud и соавт. [12]. По данным этих авторов, 50–90% ранних постинсультных эпилептических припадков составляли ПП. А. Б. Гехт и соавт. [13] выявили преобладание пар-

Таблица 4. Частота развития разных типов эпилептических припадков у больных с острыми симптоматическими приступами и постинсультной эпилепсией в группе пациентов с ранними приступами ($\chi^2=19,8$; $p=0,0014$)

Пациенты с впервые развившимися ранними приступами	Эпилептический статус		ПП		ВГП		СП		ГП		ПЛП		Всего
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Острые симптоматические припадки	5	8,6	26	44,8	16	27,6	3	5,2	6	10,3	2	3,5	58
Постинсультная эпилепсия	0	0	31	48,4	12	18,8	6	9,4	2	3,1	13	20,3	64
Всего	5		57		28		9		8		15		122

циальных с вторичной генерализацией приступов среди пациентов с ранними припадками. Однако некоторые исследователи получили иные результаты. В частности, A. Arboix и соавт. [14], S.A. Siddiqi и соавт. [15] наблюдали более высокую частоту (50 и 74% соответственно) развития первично-генерализованных тонико-клонических припадков в раннем периоде инсульта.

Взаимосвязи между временем появления эпилептических припадков по отношению к сосудистой катастрофе и патогенетическими подтипами инсульта не установлено.

Замечено, что у пациентов с инсультом в вертебробазилярном бассейне ранние приступы (67,6%) развивались чаще, чем поздние (32,4%), подобная же тенденция прослеживалась и у больных с ишемическим инсультом в левом каротидном бассейне (55,4% больных с ранними приступами и 44,6% с поздними; табл. 3). У пациентов с инсультом в правом каротидном бассейне достоверных различий между развитием ранних (50,9%) и поздних (49,1%) припадков не было.

Отмечено, что у более молодых пациентов (от 31 года до 49 лет) чаще развивались поздние приступы (71,9%; $p=0,004$). Напротив, среди больных старше 80 лет значительно преобладали лица с развитием приступов в дебюте инсульта (50%; $p=0,04$).

Однократно приступы чаще развивались в дебюте инсульта (61,2% пациентов), в то время как другие ранние (26,8%), а также поздние (51,5%) приступы повторялись чаще и приводили к развитию постинсультной эпилепсии ($\chi^2=36,0$; $p=0,00000$).

Впервые развившиеся ранние постинсультные припадки (без припадков-предвестников) зарегистрированы у 46% ($n=122$) больных с ишемическим инсультом с эпилептическими припадками. Среди них у 52,5% пациентов приступы повторялись и после 1-й недели инсульта. Было выявлено, что развитие только острых симптоматических приступов

или постинсультной эпилепсии после ранних припадков не зависит от сосудистого бассейна. Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с развитием постинсультной эпилепсии ранние приступы появлялись в течение 1-й недели приблизительно равномерно, в то время как у пациентов, у которых были верифицированы только ранние приступы, эти припадки чаще развивались в дебюте инсульта (77,6%; $p<0,05$; рис. 1, а, б). У больных, у которых приступы развивались только в первые 7 дней инсульта, отмечалась тенденция к более частому развитию первично-генерализованных припадков (ПГП; 10,3%) и ВГП (27,6%) по сравнению с пациентами, у которых после развития ранних приступов они стали повторяться и по прошествии недели инсульта (3,13 и 18,8% соответственно; табл. 4). Эпилептический статус развивался только у пациентов с острыми симптоматическими приступами. Напротив, частота СП (9,38%) и ПЛП (20,31%; $p<0,05$) приступов была выше в группе больных с постинсультной эпилепсией по сравнению с пациентами только с острыми симптоматическими припадками (5,17 и 3,45% соответственно).

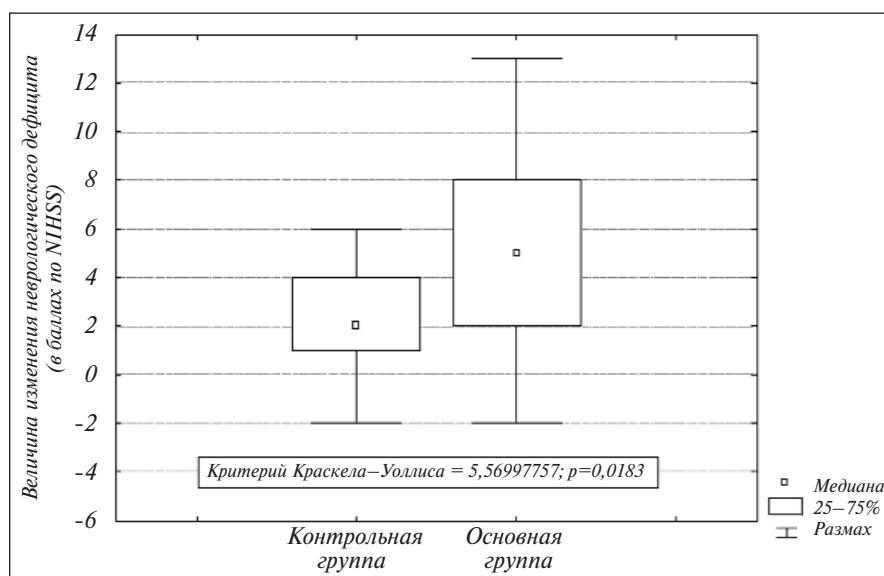


Рис. 2. Изменение величины неврологического дефицита (в баллах) за период госпитализации (в 1-й и 21-й день) у пациентов с ишемическим инсультом с эпилептическими припадками и без приступов

Выявлено своеобразие развития неврологического дефицита у больных с ранними эпилептическими припадками, особенно двигательных нарушений. У данной группы пациентов в первые дни инсульта выявлялся более грубый неврологический дефицит по шкале NIHSS (средние значения — 6,9 балла, при этом доля пациентов с показателями >19 баллов составила 6,1%) по сравнению с больными без приступов (средние значения — 5,5 балла, пациентов с показателями >19 баллов — 3,9%). Однако и регресс неврологического дефицита к моменту выписки из стационара был более выражен у больных с приступами (рис. 2). Выраженный неврологический дефицит у пациентов с ранними приступами, вероятно, связан с нейромедиаторными блоками в условиях появления эпилептической активности.

У пациентов с инсультом наряду с синдромами, обусловленными очагом острой ишемии, выявлялись признаки хронического нарушения мозгового кровообращения. При этом в основной группе сочетание симптомов и синдромов нарушения кровообращения в системах передней и задней циркуляции обнаружено в 58,9% наблюдений, а в контрольной группе — в 42,9% ($p < 0,05$).

У больных с ишемическим инсультом, страдающих эпилептическими припадками, при МРТ чаще визуализировалась корковая локализация ишемии (81,6%) по сравнению с больными контрольной группы (38,7%; $\chi^2 = 89,2$; $p < 0,001$; рис. 3, 4). Распространение ишемического очага на кору больших полушарий встречалось у пациентов обоего пола с разными типами припадков без достоверных различий ($\chi^2 = 7,57$; $p = 0,11$), однако при оценке связи корковой локализации очагов ишемии и типа припадков с учетом гендерных различий обнаружено, что у мужчин разные приступы наблюдались приблизительно в одинаковом числе случаев при наличии корковых очагов ишемии ($\chi^2 = 4,99$; $p = 0,28$), а у женщин достоверно чаще ишемия коры визуализировалась в случае ПГП (100%) и ВГП (95%; $\chi^2 = 11,4$; $p = 0,022$). Корковая локализация очага инфаркта в качестве предиктора развития эпилептических приступов описана во многих исследованиях [8, 9, 16]. В то же время есть исследования, в которых данная взаимосвязь не прослеживалась, однако в них нейровизуализация проводилась небольшому числу пациентов [17, 18].

Выявлена взаимосвязь типа эпилептического припадков и размера очага ишемии по данным МРТ (рис. 5). При лакунарных очагах ишемии (до 15 мм) преобладали пациен-

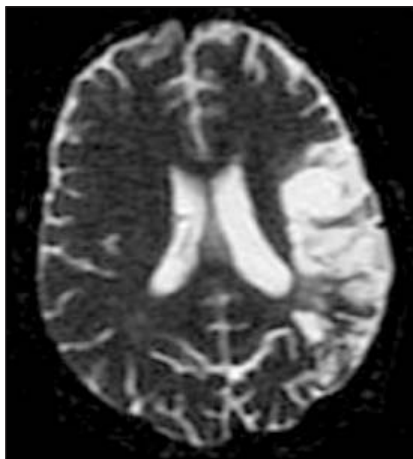


Рис. 3. МРТ. Очаг инфаркта в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА) у пациента с развитием симптоматической эпилепсии с ПП через 4 мес после инсульта

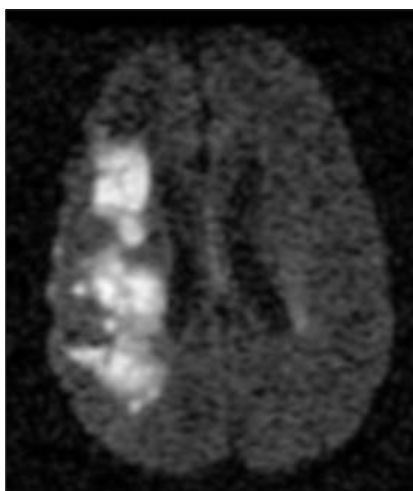


Рис. 4. МРТ. Очаг ишемии в СМА (DWI) у пациента с ранними ВГП

ты с развитием СП (44,8%) и ПЛП (40,5%). У пациентов с ишемией в пределах трети сосудистого бассейна чаще развивались ПП (48,3%). При более обширных очагах ишемии преобладали пациенты с ПГП (40%) и ВГП (41,8%).

Приступы в дебюте инсульта развивались с приблизительно равной частотой у пациентов с разной степенью ишемического поражения головного мозга (табл. 5). Другие ранние приступы чаще наблюдались при очагах инсульта до 15 мм (32,2%), чем при обширных очагах ишемии (13,2%; $p < 0,05$). У больных, у которых эпилептические приступы развились по прошествии 7 дней инсульта, очаги ишемии, превышающие треть сосудистого бассейна, наблюдались наиболее часто: в 60,5% случаев против 36,8% у пациентов с лакунарными очагами ишемии ($p < 0,01$).

Замечено, что у пациентов с ранними приступами, у которых через неделю после развития инсульта приступы повторялись, чаще визуализировались очаги хронической ишемии в обоих полушариях (35,9%), чем у пациентов только с острыми симптоматическими припадками (15,5%; $\chi^2 = 7,96$; $p = 0,047$).

У всех обследованных выявлены признаки атеросклероза магистральных артерий головного мозга. При этом у пациентов с ишемическим инсультом и эпилептическими припадками чаще диагностировались стенозы магистральных артерий (82,3%) по сравнению с пациентами контрольной группы (74,4%; $\chi^2 = 4,3$; $p = 0,038$), при этом прослеживалась тенденция к более частому

выявлению у пациентов основной группы стенозов >70% (27,1% против 15,2% в контрольной группе).

Выявлена взаимосвязь между типами эпилептических припадков и степенью стенозирующего процесса в магистральных сосудах левого каротидного бассейна ($\chi^2 = 18,06$; $p = 0,0207$): у пациентов со стенозами <40% преобладали ПП (56,5%) и СП (40%) по сравнению с ПЛП (28,6%), первично-генерализованные приступы (25%) и ВГП (37%). Напротив, в группе пациентов со стенозированием артерий левого каротидного бассейна >40% преобладали лица с ПГП (35%), ВГП (25,9%) и ПЛП (23,8%), в то время как ПП отмечались в 19,6% наблюдений, СП — в 13,3%. У пациентов со стенозами сосудов правого каротидного бассейна подобных закономерностей не выявлено ($\chi^2 = 22,02$; $p = 0,14$).

Таким образом, у больных с ишемическим инсультом отмечено более частое развитие фокальных приступов, с преобладанием ПП в первые 7 дней инсульта, с усугубле-

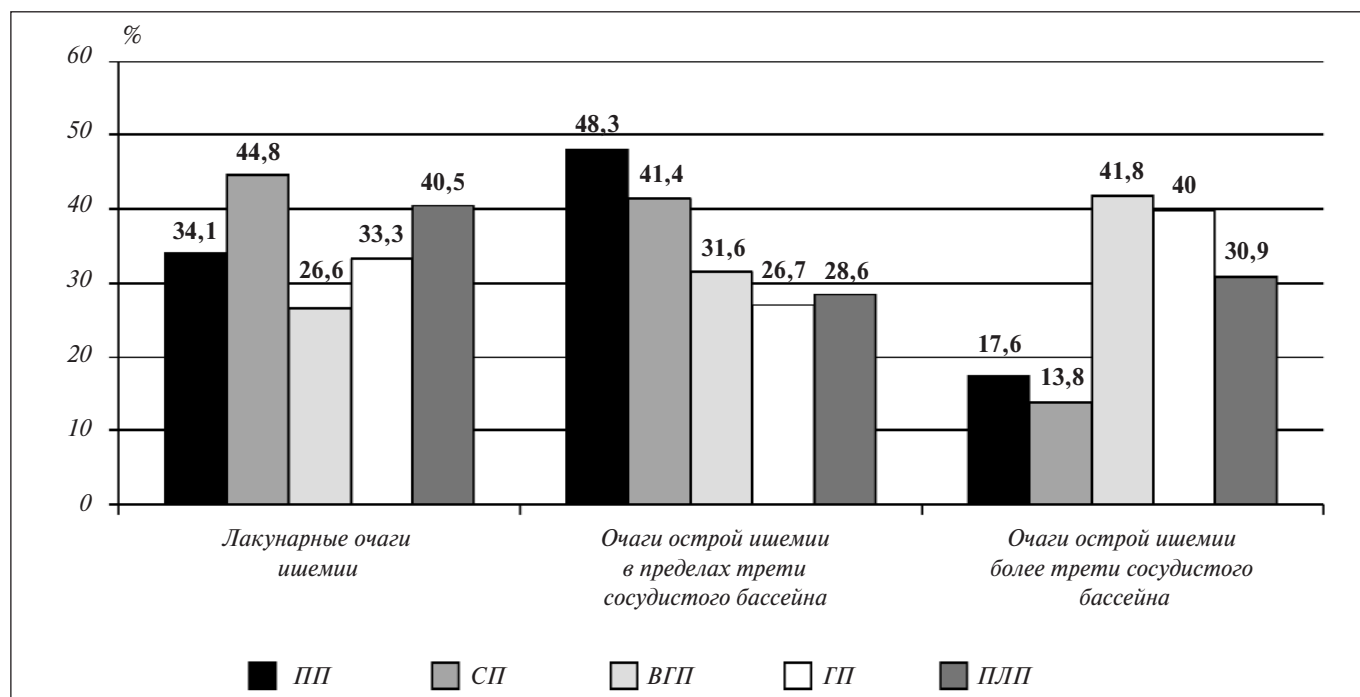


Рис. 5. Различные типы epileptических приступов у пациентов с разной степенью ишемического поражения головного мозга ($\chi^2=19,85$; $p=0,011$)

Таблица 5. Размер очагов ишемии по данным МРТ головного мозга у больных с разными сроками развития epileptических приступов по отношению ко времени возникновения инсульта

Epileptические приступы	Лакунарные очаги ишемии		Очаги острой ишемии в пределах трети сосудистого бассейна		Очаги острой ишемии более трети сосудистого бассейна		Всего
	п	%	п	%	п	%	
В дебюте инсульта	27	31	37	36,3	20	26,3	84
В раннем периоде	28	32,2*	24	23,5	10	13,2	62
В позднем периоде	32	36,8	41	40,2	46	60,5**	119
Всего	87		102		76		265

* — $p<0,05$; ** — $p<0,01$.

нием неврологического дефицита в остром периоде заболевания. Инсульт в левом каротидном и вертебробазилярном бассейнах может являться фактором риска развития ранних приступов. Выявлено, что epileptические приступы могут возникать при корковой локализации очагов ишемии, а также на фоне предшествующей инсульту хронической ишемии головного мозга с признаками сочетанного нарушения кровообращения в системах передней и задней циркуляции. Обнаружена взаимосвязь типа epileptического приступа и размера очага ишемии по дан-

ным МРТ со склонностью к генерализации приступов при обширных очагах ишемии. Кроме того, установлена тенденция к генерализации epileptических приступов при развитии инсульта в левом каротидном бассейне, а также в условиях критических стенозов и окклюзий магистральных сосудов головного мозга.

Необходимо дальнейшее изучение клинических особенностей epileptических приступов при инсульте, факторов риска их развития для создания основ прогнозирования и выработки оптимальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт АБ. Эпилепсия у пожилых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(11):66–7. [Geht AB. Epilepsy at the elderly. Zhurnal neurologii i psikhiatrii im.

S.S. Korsakova. 2005;(11):66–7. (In Russ.)].
2. Власов ПН, Шабасова ЗС, Ялтонский ВМ. Восприятие социальной поддержки у взрослых больных эпилепсией на фоне радио-

нальной противоэпилептической терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(1S):20–4. [Vlasov PN, Shakhbasova ZS, Yaltonsky VM.

- Adult epileptic patients' perception of social support during rational antiepileptic therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(1S):20–4. (In Russ.).
3. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov WA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy at children and adult women and men]. Moscow: Medicine; 2010. 720 p.].
4. Шнайдер НА, Чацкая АВ, Дмитренко ДВ, Шевченко ОИ. Постинсультная эпилепсия. Международный неврологический журнал. 2007;(4):3–7. [Snayder NA, Chatskaya AV, Dmitrenko DV, Shevchenko OI. Postinsultny epilepsy. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2007;(4):3–7. (In Russ.)].
5. Рудакова ИГ, Дьячкова ЕЮ, Колчу ИГ. Факторы риска судорожных приступов в остром периоде инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(1S):4–6. [Rudakova IG, Djachkova EYu, Kolchu IG. Risk of epileptic seizures onset during acute period of stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(1S):4–6. (In Russ.)].
6. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population based study. *Epilepsia*. 1996 Mar;37(3):224–9.
7. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975 Mar;16:61–6.
8. Barolin GS, Sherzer E. Epileptische Anfälle bei Apoplektikern. *Wein Nervenheilkunde*. 1962;(20):35–47.
9. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000 Nov;57(11):1617–22.
10. Lami C, Domigo V, Semah F, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology*. 2003 Feb 11;60(3):400–4.
11. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol*. 1990 Feb;47(2):157–60.
12. Giroud M, Gras P, Fayolle H, et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. *Epilepsia*. 1994 Sep–Oct;35(5):959–64.
13. Гехт АБ, Лебедева АВ, Рулева ЗС и др. Эпилепсия у больных инсультом. Российский медицинский журнал. 2000;(2):14–7. [Geht AB, Lebedeva AV, Ruleva ZS, et al. Epilepsy at patients with a stroke. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2000;(2):14–7. (In Russ.)].
14. Arboix A, Comes E, Garcia-Eroles L, et al. Prognostic value of very early seizure for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol*. 2003;50(2):78–84.
15. Siddiqi SA, Hashmi M, Khan F, Siddiqui KA. Clinical spectrum of post-stroke seizures. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011 Apr;21(4):214–8. DOI: 04.2011/JCPSP.214218.
16. Camilo O, Darry D, Goldstein B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004 Jul;35(7):1769–75. Epub 2004 May 27.
17. Alberti A, Paciaroni M, Caso V, et al. Early seizures in patients with acute stroke: Frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):715–20.
18. Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 May;112(4):328–31. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.01.004. Epub 2010 Feb 4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Калмыкова Г.В.¹, Неретина А.Ф.², Чефранова Ж.Ю.¹

¹ Кафедра нервных болезней и восстановительной медицины медицинского факультета Белгородского государственного национального исследовательского университета, ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», Белгород, Россия;

² ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

¹308015, Белгород ул. Победы, 85; ²394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Особенности эпилепсии у детей с опухолями головного мозга

Цель исследования — изучение особенностей течения эпилепсии у детей и подростков с опухолями головного мозга, а также определение оптимальной тактики ведения и противосудорожной терапии (ПЭТ) после хирургического лечения.

Пациенты и методы. Обследован 61 пациент в возрасте от 5 мес до 15 лет. У всех пациентов установлен диагноз опухоли головного мозга, дебютировавшей с симптоматической эпилепсии. Все пациенты наблюдались в течение 5 лет после операции или в течение всей жизни (в случае летального исхода). Во всех случаях проводилось комплексное обследование, включавшее оценку анамнеза и сопутствующих жалоб, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, видеомониторинг электроэнцефалограммы (ЭЭГ), оценку неврологического статуса (наличие когнитивных нарушений, изменений глазного дна). Изучены вероятность эпилептических приступов в клинической картине заболевания, их семиология и частота.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов на момент первичного обращения к врачу основной жалобой были эпилептические приступы. У 9% пациентов заболевание дебютировало с эпилептического статуса. Чаще встречались различные виды генерализованных приступов (53%; $p \geq 0,05$). У большинства обследованных (77%) опухоль располагалась над мозжечковым наметом, у остальных (23%) — под мозжечковым наметом ($p \leq 0,05$).

Достоверным клиническим признаком опухоли головного мозга у детей с эпилепсией является наличие очаговой неврологической симптоматики (72% случаев). У детей с отсутствием очаговой неврологической симптоматики (28%) МРТ проводили в поздние сроки.

У 51% пациентов ($p \geq 0,05$) имелся синдром внутричерепной гипертензии, у 33% ($p < 0,05$) — когнитивные нарушения. Большинство детей (74%) с нарушениями психоречевого развития и когнитивными нарушениями зарегистрировано в возрастной группе 7–15 лет. Изменения глазного дна, характерные для внутричерепной гипертензии, определялись у 19 детей с эпилепсией, у 27 больных они появились более чем через 1 год после начала приступов. Констатирована поздняя диагностика (от нескольких месяцев до 14 лет) опухоли головного мозга у детей с эпилептическими приступами. У пациентов с расположением опухоли в больших полушариях диагноз был поставлен в более поздние сроки. У этих детей ведущим симптомом оставались эпилептические приступы и изменения на ЭЭГ. Показана диагностическая ценность изменений, выявляемых при видео-ЭЭГ-мониторинге с включением сна.

Ключевые слова: опухоли головного мозга; симптоматическая эпилепсия; дети; электроэнцефалография; противосудорожная терапия.

Контакты: Галина Владимировна Калмыкова; Kalmukova@bsu.edu.ru

Для ссылки: Калмыкова ГВ, Неретина АФ, Чефранова ЖЮ. Особенности эпилепсии у детей с опухолями головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(спецвыпуск 1):54–59.

Specific features of epilepsy in children with brain tumors

Kalmykova G.V.¹, Neretina A.F.², Chefranova Zh.Yu.¹

¹Department of Nervous System Diseases and Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine, Belgorod State National Research University, Regional Children's Clinical Hospital, Belgorod, Russia;

²N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Voronezh, Russia

¹85, Pobeda St., Belgorod 308015; ²10, Studencheskaya St., Voronezh 394036

Objective: to study the specific features of epilepsy in children and adolescents with brain tumors and to define the optimal tactics of management and antiepileptic therapy after surgical treatment.

Patients and methods. Sixty-one patients aged 5 months to 15 years were examined. All the patients were diagnosed as having a brain tumor found in the presence of symptomatic epilepsy. They were all followed up for 5 years postsurgery or during their lifetime (in case of death). Comprehensive examination encompassing the assessment of history data and concomitant complaints, brain magnetic resonance imaging, video-EEG monitoring, and the neurological status (the presence of cognitive impairments and eye ground changes) was done in all the cases.

The probability of epileptic seizures in the clinical presentation of the disease, their semiology, and frequency were studied.

Results and discussion. *Epileptic seizures were the major complaint in all the patients at the first visit to their doctor. The disease occurred with status epilepticus in 9% of the patients. Different types of generalized seizures were more common (53%; $p \geq 0.05$).*

The tumor was located above the tentorium of the cerebellum in most examinees (77%) and beneath it in the others (23%; $p \leq 0.05$).

The significant clinical sign of a brain tumor in the epileptic children is focal neurological symptoms (72% of the cases). MRI was performed in children who had no focal neurological symptoms in the late periods.

There was cerebrospinal fluid hypertension in 51% of the patients ($p \geq 0.05$) and cognitive impairments in 33% ($p < 0.05$). The maximum number (74%) of children with psycho-speech disorders and cognitive impairments were registered in the age group of 7–15 years. Eye ground changes characteristic of intracranial hypertension were identified in 19 epileptic children; they occurred in 27 patients more than 1 year after the onset of seizures. The late (few months-to-14 years) diagnosis of a brain tumor was stated in children with epileptic seizures. The diagnosis was established in patients with a tumor in the cerebral hemispheres in the later periods. The leading symptom in these children was epileptic seizures and EEG changes. The changes detectable by video-EEG monitoring with sleep inclusion were shown to be of diagnostic value.

Key words: brain tumors; symptomatic epilepsy; children; electroencephalography; antiepileptic therapy.

Contact: Galina Vladimirovna Kalmykova; Kalmykova@bsu.edu.ru

For reference: Kalmykova GV, Neretina AF, Chefranova ZhYu. Specific features of epilepsy in children with brain tumors. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; (special issue 1):54–59.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-54-59>

Опухоли ЦНС занимают 1-е место среди солидных злокачественных опухолей у детей, составляя 20% всех злокачественных опухолей в детском возрасте. Первичные опухоли ЦНС стоят на 2-м месте среди других онкологических заболеваний [1]. Ежегодно в России регистрируется 1,4 случая опухолей ЦНС на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет, или примерно 450 новых случаев. Эти опухоли по частоте занимают 2-е место (14–20%) среди злокачественных новообразований детского возраста, уступая только лимфомам и лейкозам. Среди опухолей различных органов у детей опухоли ЦНС стоят на 1–2-м месте [2].

Пик заболеваемости опухолями ЦНС приходится на первое десятилетие жизни — до 2,5 случая на 100 тыс. [3]. Одним из симптомов опухоли головного мозга являются эпилептические припадки, приблизительно у 30% больных, чаще с медленно растущими опухолями, они бывают первым симптомом заболевания.

Несмотря на улучшение диагностической базы и внедрение новых технологий, от дебюта первых симптомов до установления диагноза проходят месяцы, а иногда и годы [4].

Субъективные и объективные (поведенческие) аспекты пароксизмальных эпизодов являются основой не только для классификации эпилептических приступов, но и для установления локализации очага. Значительную помощь в этом оказывает длительный мониторинг электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с включением сна [5]. Около 35% опухолей мозга провоцируют повторные приступы. Сами опухоли мозга являются причиной менее чем 15% приступов.

Сложность диагностики фокальных эпилепсий заключается в том, что у детей, в частности раннего и младенческого возраста (до 3 лет), имеются особенности течения эпилепсии:

- выраженная склонность приступов к вторичной генерализации, что отражается на ЭЭГ и в клинической картине;
- частая трансформация фокальных приступов различной семиологии во вторично-генерализованные, что инициирует серию инфантильных спазмов;
- преобладание генерализованного типа приступов независимо от формы эпилепсии (инфантильные, фокальные спазмы);
- кластерное течение приступов [6].

Особенностью течения симптоматической фокальной эпилепсии у детей раннего возраста является и то, что в большинстве случаев наблюдается несовпадение локализации интериктального фокуса и зоны начала приступа, у ряда пациентов имеется более одной корковой зоны, ответственной за генерализацию приступов [7].

Цель исследования — изучение особенностей течения эпилепсии у детей и подростков с опухолями головного мозга, а также определение оптимальной тактики ведения и противоэпилептической терапии (ПЭТ) после хирургического лечения.

Пациенты и методы. В исследование включен 61 пациент (30 мальчиков и 31 девочка) в возрасте 5 мес — 15 лет с опухолью головного мозга. Возраст пациентов указан на момент обращения в эпилептологический центр и установления диагноза опухоли головного мозга. Все пациенты были прооперированы по поводу опухоли головного мозга, 92% пациентов получали комплексное лечение (лучевую терапию и полихимиотерапию).

Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 1.

Критерии включения: возраст от 1 мес до 15 лет; подтвержденный диагноз опухоли головного мозга; повторные эпилептические приступы. **Критерии исключения:** пациенты с эпилептическими приступами, не связанными с опухолью; наличие текущего церебрального процесса воспалительного или нейродегенеративного характера.

Во всех случаях проводилось комплексное обследование, включавшее оценку анамнеза и сопутствующих жалоб, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, видео-ЭЭГ-мониторинг, оценку неврологического статуса (наличие когнитивных нарушений, изменений глазного дна). Изучены вероятность эпилептических приступов в клинической картине заболевания, их семиология и частота.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных преобладали дети в возрасте 7–15 лет (см. рис. 1), что не совпадает с данными зарубежных авторов [3]. По данным российских ученых [2], среди детей с опухолями головного мозга 76,7% были в возрасте 7–14 лет, 13,7% — 4–6 лет, 8,2% — 1–3 лет, 1,4% — до 1 года.

Видео-ЭЭГ-мониторинг в течение 1,5–48 ч проводили всем детям. По данным литературы [8], этот метод обязательно используется в детской нейроонкологии. В нашем исследовании оценивалось наличие на ЭЭГ эпилептиформной и других видов патологической (или условно-патологической) активности: острые волны, спайки, полиспайки, комплексы острая-медленная волна, спайк-волна и полиспайк-волна, гипсаритмия, бета-активность высокой или низкой амплитуды, высокой частоты и нетипичной локализации в соответствии с данными литературы [8].

Нейрорадиологическое обследование выполняли всем детям с фокальными эпилептическими приступами, нарушениями распределения основных ритмов, их частотных и амплитудных характеристик, очаговыми изменениями на ЭЭГ, в том числе эпилептиформной и условно-эпилептиформной активностью в интериктальном периоде.

Распределение пациентов по полу и возрасту на момент дебюта заболевания представлено в таблице.

Преобладание девочек отмечено только в группе детей до 1 года. В остальных возрастных группах количество мальчиков и девочек было практически одинаковым.

У всех пациентов на момент первичного обращения к врачу основной жалобой были эпилептические приступы. У большинства пациентов отмечались несколько видов приступов в течение короткого времени (независимо от возраста), а также изменение вида приступов (в различные возрастные периоды) в случае длительного наблюдения до операции. Чаще встречались различные виды генерализованных приступов (53%; $p \geq 0,05$).

У 9% пациентов заболевание дебютировало с эпилептического статуса, у них диагноз опухоли головного мозга был установлен в наиболее ранние сроки — от одного до нескольких месяцев.

На основании детального опроса родителей и ребенка, а также данных видео-ЭЭГ-мониторинга уточнена семиотика приступов у большинства пациентов. Так, большинство детей и родителей расценивали приступы, исходящие из височной доли и проявляющиеся ощущением дурноты, тошноты, гиперсаливации, неприятного запаха и изменения вкуса, как осложнение приема антиконвульсантов, чаще препаратов вальпроевой кислоты, а не как приступ. Однако наличие приступа было доказано при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга и обследовании соматического статуса детей.

Выделено 12 видов эпилептических приступов. Достоверного преобладания фокальных приступов, судя по жалобам пациентов и клинической картине, не было, особенно в дебюте заболевания; их доля среди всех видов приступов составила 47% ($p \leq 0,1$).

Приступы типа «дежа вю» выявлены у 3 детей с опухолями височной локализации: у 2 из них опухоль располагалась слева, у 1 — справа.

У 13% пациентов приступы впервые возникли в младенческом возрасте (до 1 года). При этом у 37,5% из них приступы описаны родителями и врачом как инфантильные

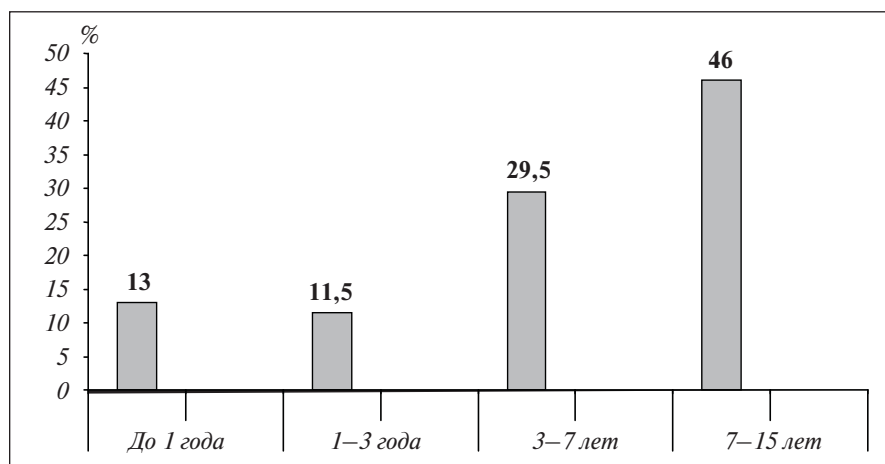


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Распределение детей по полу и возрасту

Возраст, годы	Мальчики (n=30)	Девочки (n=31)
До 1	3 (4,9)	5 (8,2)*
1–3	4 (6,6)	3 (4,9)
3–7	9 (14,8)	9 (14,8)
7–15	14 (22,9)	14 (22,9)
Всего	30 (49)	31 (51)

Примечание. В скобках — процент больных. * — $p \leq 0,05$.

спазмы, у 62,5% присутствовали как вторично-генерализованные, так и фокальные приступы, хотя при первичном обращении и в описании педиатра или невролога, наблюдавшего ребенка до обращения в центр, они трактовались как генерализованные. У 38 (62,2%) детей отмечалась фармакорезистентная эпилепсия ($p \leq 0,1$).

Особенности течения эпилепсии у детей до 3 лет отмечены и в нашем исследовании. Так, у 43% пациентов в возрасте до 3 лет и у 63% в возрасте до 1 года наблюдалась выраженная склонность к вторичной генерализации приступов на ЭЭГ и в клинической картине; у 86% детей до 3 лет фокальные приступы различной семиотики часто переходили во вторично-генерализованную фазу с серией инфантильных спазмов; превалировал генерализованный тип приступов независимо от формы эпилепсии (инфантильные, фокальные спазмы); у 93% детей приступы имели кластерное течение. Именно у этих пациентов период между первым эпилептическим приступом и установлением диагноза опухоли головного мозга был максимальным — более 5 лет.

После операции у 15% детей отмечено изменение характера приступов: исчезновение фокальных приступов одного вида, чаще исходящих из зоны локализации опухоли, например из височной доли, и появление фокальных приступов другого вида, например исходящих из лобной или теменной доли.

По нашим данным, значимым симптомом можно считать как фокальные, так и генерализованные приступы, особенно у детей раннего возраста. Важно, что в большинстве случаев это фармакорезистентные приступы, возникшие в

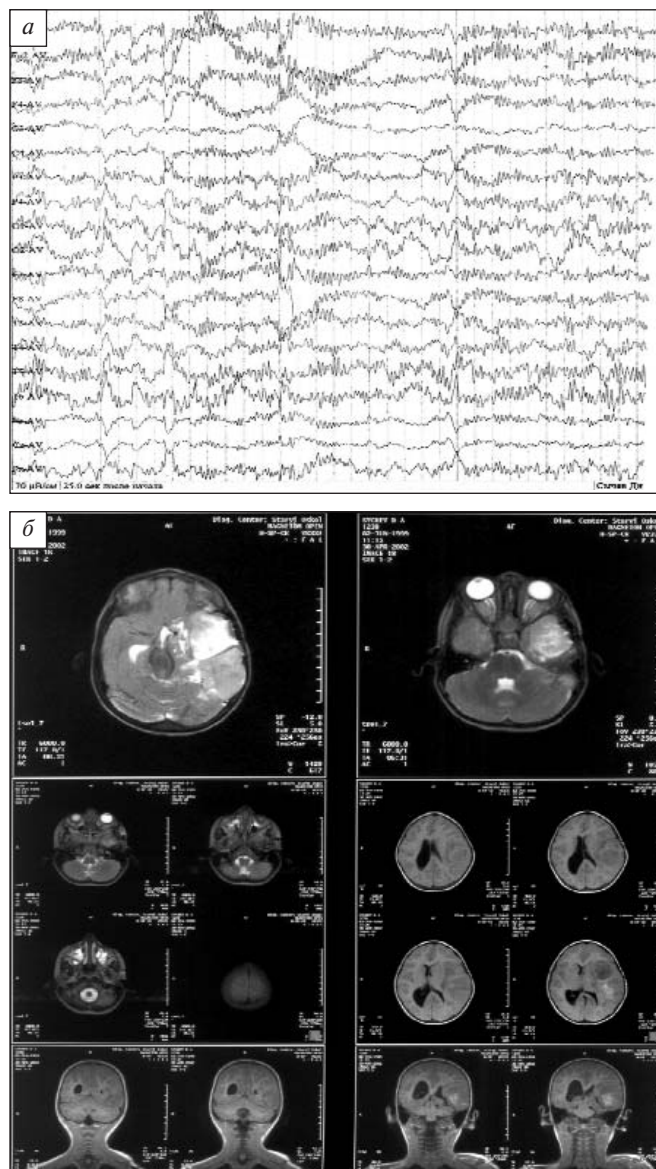


Рис. 2. Интериктальная ЭЭГ (а) и МРТ головного мозга (б), выполненные у пациента в возрасте 2 лет 11 мес (через 8 мес после операции, на фоне полихимиотерапии)

раннем возрасте, при этом у одного пациента могло быть несколько видов приступов. Необходимо уточнять семиотику припадка (припадков) с помощью подробного выяснения жалоб и анамнеза и проведения видео-ЭЭГ-мониторинга.

Как показали результаты нашего исследования, достоверным клиническим признаком опухоли головного мозга у детей с эпилепсией является наличие очаговой неврологической симптоматики, которая выявлена в 72% случаев при первичном обращении. При этом именно у детей с эпилептическими приступами и отсутствием очаговой неврологической симптоматики (28%) МРТ проводили в поздние сроки.

При оценке неврологического статуса не выявлено достоверных различий при анализе жалоб на головную боль, тошноту, рвоту, наличие симптомов повышения внутричерепного давления. У 51% пациентов ($p \geq 0,05$) имелся синдром внутричерепной гипертензии. Когнитивные нарушения отмечены в 33% случаев ($p < 0,05$). Большинство детей (74%) с нарушения-

ми психоречевого развития и когнитивными нарушениями зарегистрировано в возрастной группе 7–15 лет. У детей 1–3 лет эти расстройства выявлены в 16% случаев, 3–7 лет – в 5% и у пациентов до 1 года – также в 5%. Изменения глазного дна, характерные для внутричерепной гипертензии, определялись у 19 детей с эпилепсией, у 27 больных они появились более чем через 1 год после начала приступов, у 15 изменений глазного дна не выявлено ($p \leq 0,05$). У большинства пациентов (69%; $p \leq 0,05$) изменения глазного дна возникли через 1 год и более после начала эпилептических приступов.

Проведен анализ причин поздней диагностики опухоли головного мозга у детей с эпилептическими приступами. В ряде случаев диагноз опухоли головного мозга после начала приступов был установлен в сроки от нескольких месяцев до 14 лет. У 24 (39,3%) детей диагноз установлен более чем через 1 год после появления симптомов гипертензионного синдрома и изменений глазного дна, что согласуется с данными литературы [9].

У 8 пациентов приступы впервые возникли в младенческом возрасте (до 1 года). Только у 3 детей опухоль головного мозга была диагностирована в течение 1 года: 1 из них умер от продолженного роста опухоли на фоне лечения, 2 – до операции. У остальных детей неврологические проявления опухоли, изменения глазного дна появились через 7, 10 лет и более. У 37 (60,7%) пациентов опухоль диагностирована в течение 1 года.

Отягощенный акушерский и перинатальный анамнез имелся у 26% детей, что указывает на отсутствие связи между развитием опухоли головного мозга и перинатальной патологией.

У большинства (77%) обследованных, у которых первыми симптомами были эпилептические приступы, опухоль располагалась над мозжечковым наметом, у остальных (23%) – под мозжечковым наметом ($p \leq 0,05$). У пациентов с расположением опухоли в больших полушариях диагноз был поставлен в более поздние сроки. У этих детей ведущим симптомом оставались эпилептические приступы и изменения на ЭЭГ.

По локализации в области больших полушарий больные распределились следующим образом: опухоль височных долей была у 23 (49%) детей, лобных долей – у 6 (12,7%), теменных – у 7 (15%), затылочных – у 1 (2,1%), в желудочках мозга – у 3 (6,4%), pineальной области – у 4 (8,5%), четверохолмия – у 1 (2,1%), эндосупраселлярной области – у 2 (4,2%).

У большинства (49%) детей опухоль головного мозга располагалась в височной области. У этих пациентов наблюдались фокальные приступы, у 4 детей приступы описывались как генерализованные.

Особенность течения симптоматической фокальной эпилепсии у детей раннего возраста заключается в том, что в большинстве случаев наблюдается несовпадение локализации интериктального фокуса эпилептической активности и зоны начала приступа при фокальной симптоматической эпилепсии. У ряда пациентов с фокальной эпилепсией имеется более одной корковой зоны, ответственной за генерализацию приступов [10, 11].

На ЭЭГ только у 1 из 4 детей с опухолями височной доли не отмечалось фокальной патологической активности. У 3 детей с опухолями височной доли на ЭЭГ зарегистрирована фокальная патологическая активность (спайки, комплексы спайк-волна). Медленноволновая активность на ЭЭГ – спе-

цифичный признак опухолей головного мозга [12, 13]. При анализе ЭЭГ медленноволновая активность выявлена у 85% пациентов. Медленноволновая активность, преимущественно дельта-диапазона (частота 1–4 Гц, амплитуда 10–15–20 мкВ), регистрировалась в виде регионарного замедления, продолженного регионарного замедления, медленноволновых всплесков высокой амплитуды, диффузной медленноволновой активности без четкого фокуса, иногда в контралатеральном полушарии. В исследовании оценивалось также наличие на ЭЭГ другой патологической активности: острые волны, спайки, полиспайки, комплексы острая-медленная волна, спайк-волна и полиспайк-волна с частотой 1,5–3–3,5 Гц, амплитудой до 100–50 мкВ, гипсаритмия, быстроволновая активность с амплитудой до 30 мкВ и более или 10–15 мкВ и менее, частотой 15–30 Гц (бета) и нетипичной локализацией. Доля больных с патологической, в том числе эпилептиформной, активностью на ЭЭГ составила 84% ($p < 0,05$).

Как известно, очаговая бета-активность наиболее часто наблюдается у больных с супратенториальными опухолями и симптоматической эпилепсией [14–16].

Изучение изменений на ЭЭГ у наших больных показало, что появление фокальной бета-активности высокой амплитуды и частоты или ее высокий индекс в интериктальном периоде совпадало с прогрессированием патологического процесса (ростом опухоли). Это предположение подтверждено данными МРТ (рис. 2, а, б).

Все дети до хирургического лечения получали ПЭТ. В 90% случаев это были препараты вальпроевой кислоты, в 3,2% — карбамазепин, в 1,6% — топирамат, в 1,6% — трилептал, в 3,6% — дуотерапия (вальпроаты + карбамазепин; вальпроаты + суксилеп).

Существует мнение, что снижение дозы противоэпилептического препарата или его отмена неоправданны, так как имеется опасность возобновления эпилептических приступов [17]. Продолжение ПЭТ после хирургического лече-

ния опухолей с эпилептическими приступами в клинической картине необходимо в прежнем объеме. На это указывают рецидивы припадков после отмены ПЭП в послеоперационном периоде у ряда пациентов без признаков продолженного роста опухоли [18].

После хирургического лечения у 8% пациентов ПЭТ была отменена. Только у 1 (1,6%) больного с туберозным склерозом не отмечено рецидива приступов. У 4 (6,6%) больных потребовалось увеличение дозы противоэпилептических препаратов, у 2 (3,3%) — замена препарата, у 3 (4,9%) — добавление второго препарата.

Таким образом, опухоли головного мозга явились причиной симптоматической эпилепсии у 25–35% пациентов. Имеют значение начало приступов в раннем возрасте (до 1 года); наличие нескольких видов приступов у одного пациента, их фармакорезистентность, дебют с эпилептического статуса. Значимыми признаками являются: очаговая неврологическая симптоматика у детей с эпилептическими приступами при неотягощенном анамнезе, изменения глазного дна.

У 90% пациентов, у которых заболевание дебютировало с эпилептического статуса, диагностированы злокачественные опухоли головного мозга.

На ЭЭГ у большинства пациентов имелись фокальная медленноволновая активность, эпилептиформные изменения, не всегда совпадающие по фокусу с медленноволновым очагом. Важно отметить также перераспределение других (нормальных) ритмов ЭЭГ с измененными частотными или амплитудными характеристиками в интериктальном периоде, их нетипичную локализацию или доминирование по всем отведениям ЭЭГ. Все эти изменения необходимо учитывать при решении вопроса о продолжении ПЭТ в послеоперационном периоде.

Снижение дозы противоэпилептических препаратов или их отмена в послеоперационном периоде приводит к срыву клинической ремиссии в 100% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

- Медведев МИ, Володин НН, Горбунов АВ и др. Парциальные судороги — клиническая манифестация анапластической астроцитомы в раннем возрасте. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000;(1):38–40. [Medvedev MI, Volodin NN, Gorbunov AV, et al. Partial seizures — clinical manifestation of anaplastic astrocytomas at an early age. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2000;(1):38–40. (In Russ.)].
- Гузева ВИ, Гузева ОВ, Гузева ВВ. Основные этиопатогенетические факторы и их значение в клинике и прогнозе эпилепсии у детей. В кн.: Эпилепсия. Санкт-Петербург: НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2010. С. 263. [Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV. The main etiopathogenetic factors and their importance in the clinic and prognosis of epilepsy in children. In: *Epilepsiya* [Epilepsy]. Saint-Petersburg: NIPNI im. V.M. Bekhtereva; 2010. P. 263.]
- Halperin EC, Conctine LS, Tarbell NJ, et al. Pediatric radioation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. 512 p.
- Богданов ЭИ, Хузина ГР. Мальформации головного мозга и эпилепсия. В кн.: Эпилептология в медицине XXI века. Москва; 2009. С. 219–25. [Bogdanov EI, Khuzina GR. Brain malformations and epilepsy. In: *Epileptologiya v meditsine XXI veka* [Epileptology in medicine of the XXI century]. Moscow; 2009. P. 219–25].
- Крамер Г. Семиология приступов. В кн.: Эпилептология в медицине XXI века. Москва; 2009. С. 133–9. [Kramer G. Semiology of seizures. In: *Epileptologiya v meditsine XXI veka* [Epileptology in medicine of the XXI century]. Moscow; 2009. P. 133–9].
- Айвазян СО. Эволюция припадков и электроэнцефалографических характеристик при ранних формах эпилепсии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва; 2000. С.118 [Aivazyan SO. Evolution of seizures and electroencephalographic characteristics with early forms of epilepsy. The dissertation on competition of a scientific degree of candidate of medical Sciences. Moscow; 2000. P. 118].
- Авакян ГН, Анисимова АВ, Айвазян СО, Генералов ВО. Видео-ЭЭГ мониторинг в современной диагностике и контроле эпилепсии: Пособие для врачей. Под ред. ЕИ Гусева. Москва: РГМУ; 2006. [Avakyan GN, Anisimova AV, Aivazyan SO, Generalov VO. *Video-EEG monitoring v sovremennoi diagnostike i kontrole epilepsii: posobie dlya vrachei* [Video-EEG monitoring in the modern diagnosis and control of epilepsy: a manual for physicians]. Gusev EI, editor. Moscow: RGMU; 2006.]
- Белоглазов ТА, Берснев ВП. Значимость ЭЭГ при супратенториальных опухолях у детей. В кн.: 3-й съезд нейрохирургов России: Материалы съезда. Санкт-Петербург; 2002. С. 549–50. [Beloglazov TA, Bersnev VP. The significance of EEG with supratentorial tumors in children. In: *3-i s'ezd neirokhirurgov Rossii: Materialy s'ezda* [3rd Congress of neurosurgeons of Russia: Materials of the Congress]. Saint-Petersburg; 2002. P. 549–50]
- Захарова НС, Савченко НС, Лалов ЮА, Неговора ЕН. Методы коррекции энцефалопатии у больных с церебральными глиомами в отдаленном периоде хирургического лечения. Неврологический вестник.

- 2008;XL(2):86–91. [Zakharova NS, Savchenko NS, Lalov YuA, Negovora EN. Methods of correction of encephalopathy in patients with cerebral gliomas in the remote period of surgical treatment. *Nevrologicheskii vestnik*. 2008;XL(2):86–91. (In Russ.)].
10. Берснев ВП, Шустин ВА, Скоромец ТА, Степанов ТС. Хирургическое лечение эпилепсии. В кн.: Эпилепсия. Санкт-Петербург: НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2010. С. 797. [Bersnev VP, Shustin VA, Skoromets TA, Stepanov TS. Surgical treatment of epilepsy. In: *Epilepsiya* [Epilepsy]. Saint-Petersburg: NIPNI im. V.M. Bekhtereva; 2010. P. 797.]
11. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jacson GD, et al. A developmental and genetic classification for malformation of cortical development. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1873–87. Epub 2005 Sep 28.
12. Шекутьев ГА, Гриндель ОМ. Нейрофизиологические исследования в клинике. Москва: Антидор; 2001. [Shchekut'ev GA, Grindel' OM. *Neirofizyologicheskie issledovaniya v klinike* [Neurophysiological studies in the clinic]. Moscow: Antidor; 2001.]
13. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. Moscow: Medicine; 2010.]
14. Архипова НА. Соотношение суммарной ЭЭГ и нейронной активности коры в зоне очаговой патологии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;101(5):44–5. [Arkhipova NA. The ratio of the total EEG and neuronal activity of the cortex in the focal area of brain pathology. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;101(5):44–5. (In Russ.)].
15. Благосклонова НК, Новикова ЛА. Детская клиническая электроэнцефалография. Москва: Медицина; 1994. [Blagosklonova NK, Novikova LA. *Detskaya klinicheskaya elektroentsefalografiya* [Clinical electroencephalography in children]. Moscow: Medicine; 1994.]
16. Благосклонова НК. Клиническая электроэнцефалография. В кн.: Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. Москва: Медицина; 2000. С. 309–406. [Blagosklonova NK. Clinical electroencephalography. In: *Epileptologiya detskogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachei* [Epileptology in children: a Guide for physicians]. Petrukhin AS, editor. Moscow: Medicine; 2000. P. 309–406.]
17. Коршунов АГ, Шекутьев ГА, Коновалов АН и др. Опыт хирургического лечения больных с очаговыми формами височной эпилепсии. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко, 2001;(4):10–3. [Korshunov AG, Shchekut'ev GA, Kononov AN, et al. Experience of surgical treatment of patients with focal forms of temporal lobe epilepsy. *Zhurnal «Voprosy neirokhirurgii» im. N.N. Burdenko*. 2001;(4):10–3. (In Russ.)].
18. Шершевер АС. Диагностика и лечение прогрессирующих форм эпилепсии. Санкт-Петербург: Десятка; 2008. С. 264. [Shershever AS. *Diagnostika i lechenie progredientnykh form epilepsii* [Diagnosis and treatment having a progressive form of epilepsy]. Saint-Petersburg: Desyatka; 2008. P. 264]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.



Уважаемые коллеги!

КАФЕДРА ПСИХИАТРИИ, ПСИХОТЕРАПИИ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Факультета повышения квалификации медицинских работников
Медицинского института РУДН

приглашает Вас принять участие в научно–практической конференции
для неврологов, терапевтов, психиатров и врачей общей практики:

«ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ»

Дата: 26 марта 2015 г., 10.00–17.00

Адрес: Москва, ул. Каланчевская, 21/40, Отель «Хилтон–Ленинградская»,
метро «Комсомольская». Вход свободный.

Технический организатор: ООО «ЕвроМедКонгресс»

Карлов В.А.¹, Иллариошкин С.Н.², Коваленко Г.А.², Абрамычева Н.Ю.²

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

¹127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр.1; ²125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Вариант идиопатической эпилепсии (наблюдение из практики)

Приведено клиническое наблюдение идиопатической генерализованной эпилепсии с переменным фенотипом, одинаковой формой эпилептиформной активности во второй стадии сна, одинаковым генотипом у брата и сестры.

Дебют приступов в обоих случаях наблюдался после закрытой черепно-мозговой травмы. У сестры отмечались миоклонические приступы, у брата — генерализованные судорожные приступы в позднее вечернее время.

Идиопатическая генерализованная эпилепсия с генерализованными судорожными приступами проявляется генерализованными тонико-клоническими припадками пробуждения. Но в ряде случаев эти приступы могут возникать при отхождении ко сну. Предполагается, что у брата имеется идиопатическая генерализованная эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами, а у сестры — юношеская миоклоническая эпилепсия, на что указывают возраст, наследственная предрасположенность, провокация приступов на фоне приема фенобарбитала, такой же, как у брата, электрографический паттерн, эффективность кепры и топамакса.

Ключевые слова: идиопатическая генерализованная эпилепсия; фенотип; сон.

Контакты: Владимир Алексеевич Карлов; v_karlov@barnsly.ru

Для ссылки: Карлов ВА, Иллариошкин СН, Коваленко ГА, Абрамычева НЮ. Вариант идиопатической эпилепсии (наблюдение из практики). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(специальный выпуск 1):60–62.

A variant of idiopathic epilepsy: Clinical note

Karlov V.A.¹, Illarioshkin S.N.², Kovalenko G.A.², Abramychева N.Yu.²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Neurology Research Center, Moscow, Russia

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473

²80, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367

The paper describes a clinical case of idiopathic generalized epilepsy with a variable phenotype, a similar type of epileptiform activity in the second stage of sleep, and a similar genotype in siblings.

The onset of seizures was observed after closed brain injury in both cases. The sister had myoclonic seizures and her brother had generalized convulsive seizures late in the evening.

Idiopathic generalized epilepsy with generalized convulsive seizures appears as generalized tonic-clonic seizures on awakening. But in a number of cases, these seizures may occur when going to sleep. The brother has supposedly idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures and his sister has juvenile myoclonic epilepsy, as indicated by her age, hereditary predisposition, phenobarbital-provoked seizures (the latter are also observed in his brother), an electrographic pattern, and the efficacy of Keppra and Topamax.

Key words: idiopathic generalized epilepsy; phenotype; sleep.

Contact: Vladimir Alekseevich Karlov; v_karlov@barnsly.ru

For reference: Karlov VA, Illarioshkin SN, Kovalenko GA, Abramychева NYu. A variant of idiopathic epilepsy: Clinical note. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015; (special issue 1):60–62.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-60-62>

Идиопатическая генерализованная эпилепсия, — казалось бы, наиболее изученная проблема, тем не менее она вызывает у клиницистов ряд вопросов. Существует три основные формы идиопатической генерализованной эпилепсии с переменным фенотипом: юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами, которые в Международной классификации

эпилептических синдромов (2001) отнесены к рубрике «идиопатическая генерализованная эпилепсия». Однако не установлено, какие факторы обуславливают вариации фенотипов, хотя известно, что в конкретных средовых условиях даже у родственников развитие и течение заболевания могут быть реализацией генетической предрасположенности [1–4].

Приводим клиническое наблюдение двух пациентов, брата и сестры.

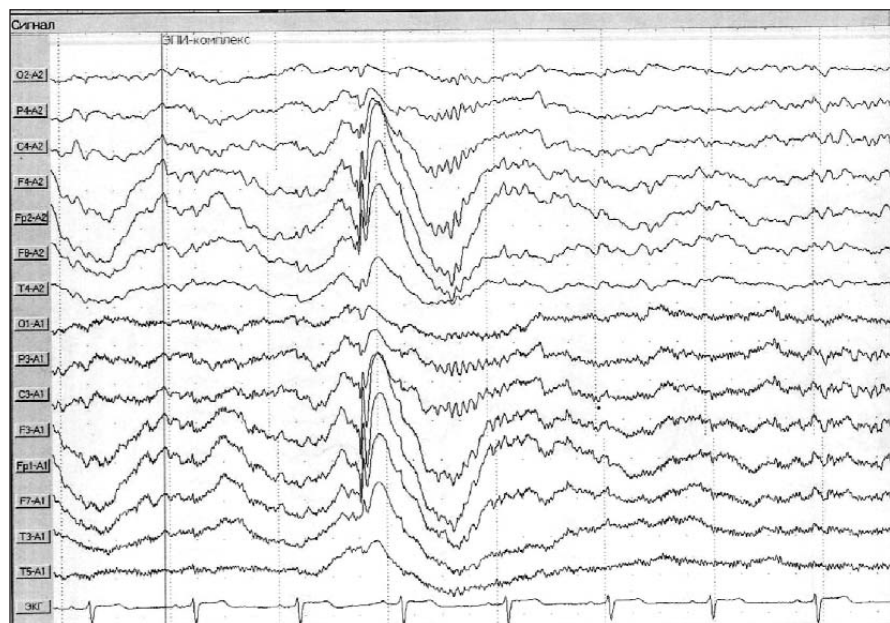


Рис. 1. Фрагмент ЭЭГ пациента В.В., 37 лет. Эпилептиформная активность во второй стадии сна

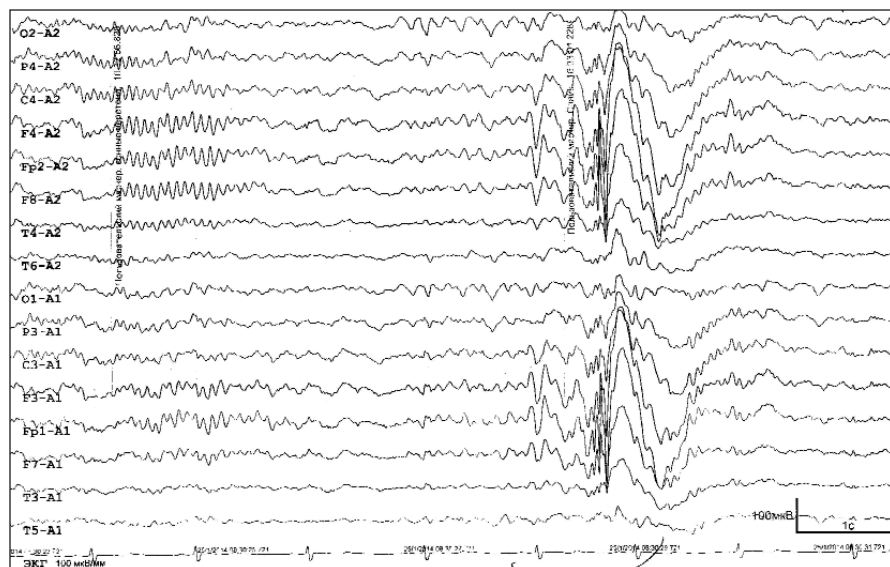


Рис. 2. Фрагмент ЭЭГ пациентки К.В., 27 лет. Эпилептиформная активность во второй стадии сна

Пациент В.В., 37 лет, родился от первой беременности, которая протекала нормально, роды в срок. Раннее и последующее развитие ребенка соответствовало возрасту. Однако, со слов матери, до 9 лет был беспокойным ребенком. У двоюродного брата по линии отца были генерализованные судорожные приступы. В 8 лет в результате ДТП перенес закрытую черепно-мозговую травму (ЧМТ) с потерей сознания. Через год появились генерализованные судорожные приступы. Ауры не было. Назначена смесь Серейского №2; в связи с появлением на фоне лечения головной боли, пациент самостоятельно прекратил прием препарата. Приступы продолжались с частотой 1 раз в 6 мес, как правило, возникали в вечернее время, с 23.00 до 01.00. Был назначен финлепсин ретард 2 раза в сутки по 200 мг. В связи с неэффективностью добавлен депакин хро-

носфера 2000 мг на ночь. Приступы прекратились.

При осмотре на момент обращения со стороны психики отклонений нет. В неврологическом статусе: синдром вегетативной дистонии. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) патологии не выявлено. Установлен диагноз криптогенной эпилепсии с генерализованными судорожными приступами бодрствования.

Пациентка К.В., 27 лет, до 7 мес беременность у матери протекала нормально, перенесенный стресс (сын попал в ДТП) спровоцировал преждевременное отхождение вод. Затем проведена стимуляция родовой деятельности. Девочка родилась недоношенной, закричала сразу. Первый год жизни — без особенностей. Развивалась нормально. В возрасте 13 лет получила ушиб затылочной области. Сознание не теряла. В 14 лет стали замечать кратковременные отключения сознания. Был назначен фенобарбитал, на фоне которого появились миоклонические приступы в виде вздрагивания в мускулатуре плечевого пояса. На момент обращения со стороны психики отклонений нет. В неврологическом статусе: признаки вегетативной дисфункции. При МРТ изменений не обнаружено. Установлен диагноз миоклонической эпилепсии. Форма не уточнена. Назначены кеппра 500 мг 2 раза в день, топамакс 25 мг 2 раза в день. Приступов нет.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) во время ночного сна, во второй стадии сна, у брата и сестры зарегистрирована одинаковая форма эпилептиформной активности (рис. 1, 2).

Проведен генетический анализ полиморфизма SCN1A IVS5N+5 G→A в гене, кодирующем α -субъединицу нейронального натриевого канала, ассоциируемого с эпилепсией. У брата и

сестры выявлен GA-генотип. Это наблюдение подтверждает существование определенных общих механизмов эпилепсии в различных популяциях.

В чем интерес данного наблюдения? Дебют приступов в обоих случаях после закрытой ЧМТ. Одинаковая электрографическая форма эпилептической активности на ЭЭГ ночного сна, что подтверждает значение генетического фактора в происхождении заболевания. Однако фенотип у брата и сестры имеет некоторые особенности: у сестры — миоклонические приступы, у брата — генерализованные судорожные приступы в позднее вечернее время.

Известно, что идиопатическая генерализованная эпилепсия с генерализованными судорожными припадками проявляется, как правило, в виде генерализованных

тонико-клонических припадков пробуждения. Но в ряде случаев эти приступы могут возникать при отхождении ко сну. На этом основании одним из нас предложен термин «эпилепсия с приступами вокруг сна» [3]. Можно допустить, что все это в известной степени относится и к данному наблюдению и у пациента имеет место идиопатическая генерализованная эпилепсия с генерализован-

ными тонико-клоническими приступами. Что касается сестры, то, учитывая возраст, наследственную предрасположенность, провокацию приступов на фоне приема фенобарбитала, электрографический паттерн, аналогичный таковому у брата, эффективность кеппры и топамакса, можно полагать, что пациентка страдает юношеской миоклонической эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иллариошкин СН, Иванова-Смоленская ИА, Маркова ЕД. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. Москва: МИА; 2002. 367 с. [Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA, Markova ED. *DNK-diagnostics and medico-genetic consultation in neurology*. Moscow: MIA; 2002. 367 p.]
2. Карлов В.А. Эпилепсия. Москва: Медицина; 1990. 336 с. [Karlova VA. *Epilepsiya* [Epilepsy]. Moscow: Medicine; 1990. 336 p.]
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. С. 126; 411. [Karlova VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin*. [Epilepsy at children and adult women and men]. Moscow: Medicine; 2010. P. 126; 411].
4. Steinlein O.K. Gene defects in idiopathic epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 1999 Jul;155(6–7):450–3.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Заключение Совета экспертов по применению вальпроатов у пациенток с эпилепсией

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-63-64>

На основании собственного клинического опыта экспертов, обзора данных литературы следует выделить, прежде всего, следующие свойства вальпроевой кислоты (ВК):

- широта действия — эффективность в отношении различных типов припадков и форм эпилепсии;
- хорошая переносимость;
- минимальный риск аггравации;
- высокий процент удержания на монотерапии;
- благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль.

Полученные данные об эффективности, безопасности и переносимости препарата относятся к оригинальному препарату ВК, который в настоящее время представлен разнообразными лекарственными формами: Депакин Хроно, Депакин Хроносфера, Депакин лиофилизат для внутривенного введения, Депакин сироп, Депакин таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Наличие различных лекарственных форм позволяет врачу сделать выбор наиболее удобной формы ВК в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и течения заболевания, что делает этот препарат незаменимым для терапии эпилепсии у детей и взрослых, женщин и мужчин. ВК эффективна также для терапии маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах.

Однако у ВК существуют определенные ограничения по применению: препарат противопоказан в некоторых случаях митохондриальных энцефалопатий.

Назначение ВК женщинам репродуктивного возраста требует исходной всесторонней оценки возможных последствий данного шага в связи с повышенным риском развития врожденных мальформаций у плода (в среднем 10% в сравнении с общепопуляционным 2–3%) и наличием данных о возможном снижении IQ у детей, рожденных матерями, принимавшими вальпроаты во время беременности. Следует отметить, что назначение всех противосудорожных препаратов (ПЭП) женщинам, планирующих беременность, по данным FDA Approved Drug Products, должно проводиться с учетом пользы для матери и потенциального риска для плода, так как все препараты указанной группы

имеют риск тератогенности уровня «С» или «D» (см. таблицу). В ситуации, когда женщина не планирует беременность в ближайшие несколько лет, терапия ПЭП возможна при условии эффективной контрацепции.

Так как ВК вот уже на протяжении 50 лет эффективно применяется для лечения всех типов приступов и форм эпилепсий у пациентов различных возрастных групп, в том числе у женщин детородного возраста, группой экспертов разработаны рекомендации по использованию вальпроатов у женщин с учетом реалий российской клинической практики.

Отдельного упоминания заслуживает роль вальпроатов у пациентов с эпилептическими энцефалопатиями, часто называемыми катастрофическими эпилепсиями, так как это наиболее тяжелый контингент пациентов детского возраста. Особую проблему представляют формы, протекающие без эпилептических припадков и характеризующиеся только прогрессирующими когнитивными, речевыми, поведенческими, социальными и другими расстройствами, при которых применение психотропных препаратов абсолютно неэффективно. Именно своевременное применение препаратов ВК может не только остановить прогрессирование эпилептического процесса, но и способствовать развитию когнитивных, речевых и других психических функций. Критерием успеха, помимо положительного влияния на клинические проявления, является динамика показателей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) — устранение персистирующей эпилептиформной активности. Таким образом, в данной ситуации немедленный успех применения препаратов ВК не сопоставим с риском возможных негативных отдаленных последствий.

Стартовая терапия посредством ВК у женщин

В ситуации, когда женщина не планирует беременность в ближайшие несколько лет, терапия ВК возможна при условии эффективной контрацепции и хорошей переносимости препарата.

В случае **планирования беременности** в ближайшее время вальпроат может быть применен только при неэффективности и плохой переносимости монотерапии другими ПЭП, в соответствии с рекомендациями по применению ПЭП при определенных типах припадков и формах эпилепсии. В данной ситуации врач должен сам четко представлять возможные последствия такой терапии, информировать пациентку, ее супруга, родственников относительно возможных последствий. В случае же планирования беременности препарат рекомендуется применять с исключительной осторожностью в I триместре. При коррекции дозы ВК беременным с эпилепсией в стандартных ситуациях рекомендована суточная доза 750–800 мг пролонгированной формы ВК при 2-кратном приеме. Для профилактики пороков развития плода назначается фолиевая кислота 5 мг/сут на этапе планирования и до 13 нед беременности.

Применение ВК у беременных. Ведение беременности на фоне приема ПЭП основано на предположении о том,

Оценка риска применения ПЭП при беременности (категории FDA, 2014)*

ПЭП (МНН)	Категория FDA
Нет	A, B
Ламотриджин, этосуксимид, леветирацетам, окскарбазепин, эсикарбазепин, лакосамид, зонисамид, перампанел	C
ВК, карбамазепин, примидон, фенитоин, клоназепам, топирамат	D

*По данным FDA Approved Drug Products <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>; дата обращения 14.01.2015.

что повторные припадки, особенно генерализованные судорожные (ГСП), являются более опасными для матери и плода, чем тератогенное действие ПЭП.

Неблагоприятное влияние ГСП во время беременности многофакторное:

- возможность получения травмы во время приступа;
- аноксиемические изменения плода в связи с нарушением фетоплацентарного кровоснабжения;
- риск внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP) на фоне сохраняющихся генерализованных тонико-клонических приступов.

Кроме того, на практике в большинстве случаев приходится сталкиваться с **незапланированной беременностью на фоне приема ВК**. В этом случае, особенно при исходном нерегулярном менструальном цикле, женщина узнает о своей беременности только при сроке 5–8 нед. К этому времени основной гистоорганоогенез уже произошел и обычно нет смысла в коррекции суточной дозы, если она не исключительно высока. При высоких суточных дозах ВК (более 1000 мг/сут) в ранние сроки беременности и в конкретной клинической ситуации длительной (более 9 мес) клинко-ЭЭГ-медикаментозной ремиссии по рекомендации невролога-эпилептолога суточная доза ВК может быть снижена до 800 мг на период до 12 нед беременности (до окончания I триместра беременности). Доза 800 мг ВК приводится клиническим руководством NICE (2012) в качестве относительно безопасной в тератогенном отношении, однако насколько обоснованно будет данное снижение дозы ВК, неизвестно и требует дальнейших исследований.

В родах пациентка обязана продолжить регулярный прием ПЭП в эффективной суточной дозе. В послеродовом периоде следует добиваться достаточной длительности ночного сна (исключить депривацию сна), продолжить регулярный прием ВК. Грудное вскармливание ребенка при приеме ВК возможно, так как в молоко проникает минимальное количество препарата (до 10%).

В свете требования Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека ЮНЕСКО особое значение приобретает старт терапии. В частности, в статье 6 этой декларации подчеркивается: «Любое вмешательство в профилактических, диагностических или терапевтических целях должно осуществляться только с предварительного, свободного и информированного согласия соответствующего лица на основе надлежащей информации. Согласие в соответствующих случаях должно быть явно выраженным и может быть отозвано соответствующим лицом в любое время и по любой причине без негативных последствий или ущерба». Именно на этапе старта терапии всех женщин детородного возраста следует информировать об оригинальных и воспроизведенных препаратах, их достоинствах и недостатках, о том, что терапия ВК возможна, если женщина не планирует беременность в ближайшие несколько лет и при условии эффективной контрацепции.

Таким образом, Совет экспертов рекомендует:

1. Создать методические рекомендации по лечению пациенток с эпилепсией с обязательным включением информации о лекарственном лечении, а также обсуждением вопросов биомедицинской этики.
2. Разъяснять практическим врачам важность своевременной и адекватной терапии эпилептических энцефалопатий.

3. Рассматривать проблему эпилепсии в контексте всей семьи, а не только самой пациентки, страдающей этим заболеванием.

4. В ежедневной работе прилагать все усилия для внедрения договорной модели во взаимоотношения между врачом и пациентом — женщиной репродуктивного возраста.

5. В случае принятия решения об отмене противоэпилептической терапии помнить о том, что срыв медикаментозной ремиссии может быть опасным в связи с возможной травматичностью приступов (особенно при симптоматической эпилепсии), а также риском утяжеления течения эпилепсии и ухудшения контроля приступов в последующем.

6. Считать целесообразным разграничение рекомендаций по ведению пациенток с планируемой беременностью при фокальных и генерализованных эпилепсиях.

7. Считать возможным естественное вскармливание, так как при кормлении грудью проникновение ВК в молоко матери составляет менее 10%.

Авакян Гагик Норайрович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий курсом ФУВ кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, председатель Противозепилептической лиги России

Власов Павел Николаевич, профессор, доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра нервных болезней лечебного факультета

Жидкова Ирина Александровна, профессор, доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра нервных болезней лечебного факультета

Карлов Владимир Алексеевич, профессор, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, ветеран Великой Отечественной войны, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра нервных болезней лечебного факультета

Лебедева Анна Валерьяновна, профессор, доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра неврологии и нейрохирургии

Михаловская-Карлова Екатерина Петровна, профессор, доктор философских наук, Научно-исследовательский институт истории медицины

Рудакова Ирина Геннадьевна, профессор, доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей