

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. Волнова (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. Минадзе (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. Фоянкин (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 Майковски, президент Противозепилептической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Эвжен Ружичка, 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 противозепилептической 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, 2016:
ЭПИЛЕПСИЯ

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СПЕЦВЫПУСКА

д.м.н., проф. К.В. Воронкова (Москва)
д.м.н., проф. В.И. Гузева (Санкт-Петербург)
д.м.н., Н.А. Ермоленко (Воронеж)
д.м.н., проф. И.А. Жидкова (Москва)
д.м.н., проф. В.А. Карлов (Москва)
д.м.н., проф. Р.В. Магжанов (Уфа)
д.м.н., проф. И.Е. Повереннова (Самара)
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. 2016; (спецвыпуск 1):1–76.

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>

ЛЕКЦИЯ

Власов П.Н.

Фокальные эпилепсии: выбор противоэpileптических препаратов у взрослых в поликлинических условиях	4
--	----------

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

*Карлов В.А., Беляев О.В., Власов П.Н., Жидкова И.А., Волков И.В.,
Дмитренко Д.В., Карась А.Ю., Казенных Т.В., Мигуськина О.И.,
Москвичева А.В., Парамонова Е.Н., Пономарева И.В., Червяков А.В.*

Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике	11
---	-----------

Ермоленко Н.А., Захарова Е.И., Бучнева И.А.

Клинико-электроэнцефалографические особенности течения хронических тикозных расстройств у детей и подростков	18
---	-----------

*Анисимова Д.В., Магжанов Р.В., Власов П.Н., Петрухин В.А.,
Цевцевадзе Е.Б., Нурмухаметова С.Р., Гарифуллина Ф.Ю.*

Структура гормональной патологии со стороны женской половой сферы при юношеской миоклонической эпилепсии	24
---	-----------

Захаров А.В., Куров М.В., Повереннова И.Е., Калинин В.А.

Клинико-инструментальная оценка факторов риска возникновения эпилептических припадков у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму	31
--	-----------

Гладов Б.П., Подгорная О.А., Власов П.Н.

Эпилептический статус: анализ рефрактерных случаев	35
---	-----------

Карлов В.А., Иноземцева О.С.

Анализ взрослых больных эпилепсией в возрастном континууме	38
---	-----------

Лемешко И.Д., Воронкова К.В.

Клинико-электроэнцефалографические характеристики отдельных форм эпилептических энцефалопатий у детей раннего возраста: данные собственных наблюдений в катамнезе	41
--	-----------

*Гузева О.В., Гузева В.И., Гузева В.В., Максимова Н.Е.,
Чокмосов М.С., Разумовский М.А.*

Повышение качества медицинской помощи в детской неврологии на основе применения крауд-технологий	47
---	-----------

*Маруева Н.А., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Ширшов Ю.А.,
Гольтваница Г.А., Леонтьева Е.В.*

Эпидемиология афебрильных приступов в детской популяции Забайкальского края	54
--	-----------

ОБЗОР

Жидкова И.А., Казначеева Т.В., Демидова Е.Ю., Берсенева В.В.

Молекулярные механизмы влияния антиэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани пациентов с эпилепсией	59
--	-----------

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Романова Т.В., Якунина А.В.

Случай успешного лечения эпилепсии и миастении у молодой пациентки	66
---	-----------

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Левитина Е.В., Лебедева Д.И., Рахманина О.А., Воронкова К.В.

Многолетнее ведение пациентов с эпилепсией. Организация службы в Тюменской области	69
---	-----------

ЮБИЛЕЙ

Владимир Алексеевич Карлов — поздравление с юбилеем	74
--	-----------

C O N T E N T S

LECTURE

Vlasov P.N.

Partial epilepsies: Choice of antiepileptic drugs in adults in the outpatient setting	4
--	----------

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Karlov V.A., Belyaev O.V., Vlasov P.N., Zhidkova I.A., Volkov I.V.,
Dmitrenko D.V., Karas A.Yu., Kazennykh T.V., Miguskina O.I.,
Moskvicheva A.V., Paramonova E.N., Ponomareva I.V., Chervyakov A.V.*

Russian experience with perampanel in routine clinical practice	11
--	-----------

Ermolenko N.A., Zakharova E.I., Buchneva I.A.

Clinical and electroencephalographic characteristics of chronic tic disorders in children and adolescents	18
--	-----------

*Anisimova D.V., Magzhanov R.V., Vlasov P.N., Petrukhin V.A.,
Tsevtsevadze E.B., Nurmukhametova S.R., Garifullina F.Yu.*

The pattern of female genital hormonal disease in juvenile myoclonic epilepsy	24
--	-----------

Zakharov A.V., Kurov M.V., Poverennova I.E., Kalinin V.A.

Clinical and instrumental assessment of risk factors for epileptic seizures in patients after brain injury	31
---	-----------

Gladov B.P., Podgornaya O.A., Vlasov P.N.

Status epilepticus: Analysis of refractory cases	35
---	-----------

Karlov V.A., Inozemtseva O.S.

Analysis of adult patients with epilepsy in the age continuum	38
--	-----------

Lemeshko I.D., Voronkova K.V.

Clinical and electroencephalographic characteristics of some forms of epileptic encephalopathies in infants: The data of the authors' follow-up observations	41
---	-----------

*Guzeva O.V., Guzeva V.I., Guzeva V.V., Maksimova N.E.,
Chokmosov M.S., Razumovsky M.A.*

Improvement of healthcare quality in pediatric neurology by crowd technologies	47
---	-----------

*Marueva N.A., Shnaider N.A., Shulmin A.V., Shirshov Yu.A.,
Goltvanitsa G.A., Leontyeva E.V.*

The epidemiology of afebrile seizures in the pediatric population of the Trans-Baikal Territory	54
--	-----------

REVIEW

Zhidkova I.A., Kaznacheeva T.V., Demidova E.Yu., Berseneva V.V.

Molecular mechanisms responsible for the impact of antiepileptic therapy on bone mineral density of epileptic patients	59
---	-----------

CLINICAL OBSERVATION

Romanova T.V., Yakunina A.V.

A case of successful treatment for epilepsy and myasthenia in a young female patient	66
---	-----------

ORGANIZATION OF CARE TO EPILEPTIC PATIENTS

Levitina E.V., Lebedeva D.I., Rakhmanina O.A., Voronkova K.V.

Long-term management of patients with epilepsy. Organization of a service in the Tyumen Region	69
---	-----------

ANNIVERSARY

Vladimir Alekseevich Karlov – congratulations on the anniversary	74
---	-----------

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

Фокальные эпилепсии: выбор противосеизмических препаратов у взрослых в поликлинических условиях

В статье отражен взгляд автора на выбор противосеизмического препарата в практической работе невролога/эпилептолога поликлиники в современных условиях. Рассмотрены возможные клинические ситуации и терапевтическая тактика в зависимости от эффективности проводимой терапии, методы переключения на другие противосеизмические препараты при неэффективности предшествующей/первой монотерапии. Приведены основные международные и российские рекомендации с учетом типа эпилептического припадка/формы эпилепсии/эпилептического синдрома. Показано, что вальпроевая кислота (ВК), которая имеет почти полувековую историю эффективного клинического применения, в настоящее время остается препаратом первой группы выбора в лечении недифференцированных, криптогенных и симптоматических фокальных эпилепсий у пациентов разных возрастных групп. Такие свойства ВК, как 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 её незаменимой на современном этапе развития эпилептологии.

Ключевые слова: эпилепсия у взрослых; криптогенная эпилепсия; симптоматическая эпилепсия; противосеизмические препараты; терапия эпилепсии; эффективность терапии; вальпроевая кислота; депакин хроно; депакин хроносфера.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов П.Н. Фокальные эпилепсии: выбор противосеизмических препаратов у взрослых в поликлинических условиях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(специальный выпуск 1):4–10.

Partial epilepsies: Choice of antiepileptic drugs in adults in the outpatient setting Vlasov P.N.

Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, 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 depicts the author's view on how a neurologist/epileptologist chooses an antiepileptic drug in his practice under present-day conditions. It considers possible clinical situations and therapeutic tactics in relation to the efficiency of performed therapy, as well as methods for switching to other antiepileptic drugs if the previous/first monotherapy is ineffective. The author gives main international and Russian guidelines in terms of the type of epileptic seizure/form of epilepsy/epilepsy syndrome. Despite its almost semicentennial history of effective clinical application, valproate is shown to be now a first-line choice drug for the therapy of undifferentiated, cryptogenic, and symptomatic partial epilepsies in patients of different age groups. The properties of valproate, such as efficacy against different types of seizures and forms of epilepsy, good tolerability, minimal aggravation risk, high monotherapy retention rates, various dosage forms, including the brand-name extended-release drug Depakine chrono or Depakine chronosphere and its intravenous formulation, favorable pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles, make it indispensable at the present developmental stage of epileptology.

Keywords: adult epilepsy; cryptogenic epilepsy; symptomatic epilepsy; antiepileptic drugs; epilepsy therapy; therapeutic efficiency; valproate; Depakine chrono; Depakine chronosphere.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov P.N. Partial epilepsies: Choice of antiepileptic drugs in adults in the outpatient setting. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016; (Special Issue 1):4–10.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-4-10>

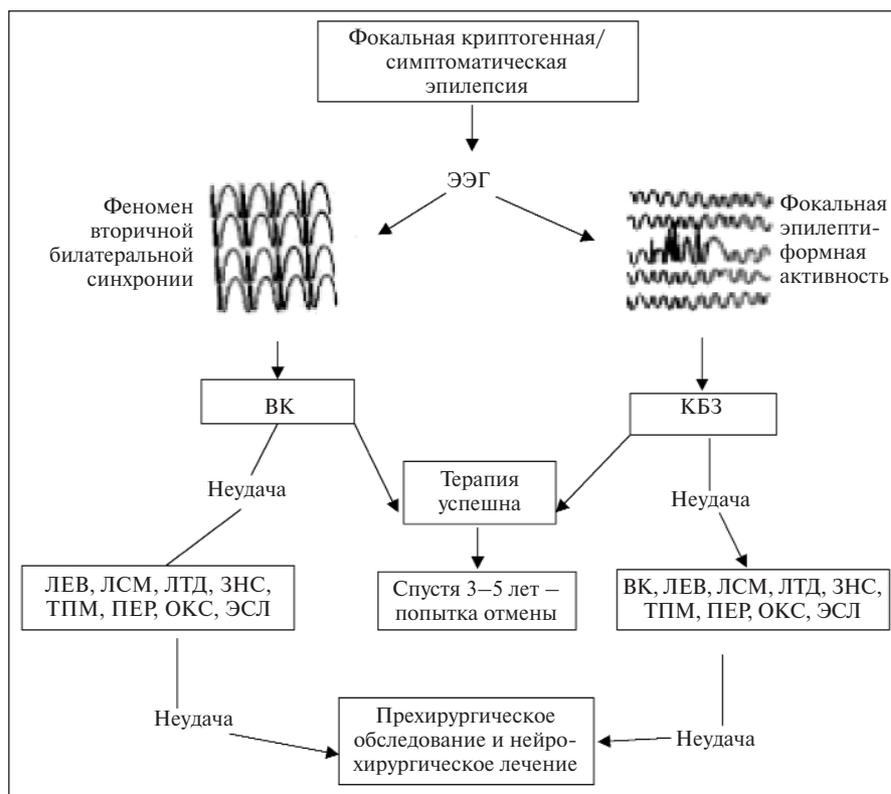
Основной целью комплексной терапии эпилепсии является достижение наивысшего качества жизни пациента [1], а эффективность лекарственной терапии эпилепсии зависит от целого ряда составляющих, и прежде всего от правильной

постановки диагноза и назначения противосеизмического препарата (ПЭП), максимально эффективного при данной форме эпилепсии либо данных типах эпилептических припадков, а также от хорошей переносимости лечения.

Все остальные показатели (возраст, пол, сопутствующая патология, цена препарата и др.) вторичны, однако на определенных этапах лечения они должны быть приняты во внимание, а иногда их учитывают уже при первичном назначении ПЭП.

Фокальная криптогенная и симптоматическая формы в практике взрослого epileптолога занимают в структуре эпилепсий более 80%, а в связи с развитием и совершенствованием нейровизуализационных методов процент их выявления будет постоянно увеличиваться. По мнению ряда ведущих исследователей, число случаев генерализованных эпилепсий будет постоянно уменьшаться, однако для практической работы деление эпилепсии на фокальную и генерализованную вполне обоснованно [2–4].

Если рассматривать российские достижения последних лет в epileптологии, то они обусловлены организационными (epileптологические кабинеты, межкрупные отделения), образовательными (повышение квалификации на базе ведущих кафедр), техническими (доступность аппаратных и лабораторных методов обследования) и лекарственными (внедрение самых современных ПЭП практически одновременно с другими странами Европы и Америки) факторами [1, 5]. Однако на первичном приеме у невролога вследствие целого ряда причин (недостаточное обследование пациента, противоречивость клинических и инструментальных методов исследования), часто при отсутствии сомнений по основному диагнозу, врач не до конца может быть уверен даже в форме эпилепсии (фокальная/генерализованная), не говоря уже об epileптическом синдроме. Также не следует забывать о возможности сочетания двух форм эпилепсии у одного пациента. Ситуация усугубляется, если припадки частые и тяжелые и требуют немедленного назначения ПЭП. И практика показывает, что в этой ситуации невролог в большинстве случаев назначает карbamазепин (КБЗ). Мишенью для КБЗ являются фокальные и вторично-генерализованные epileптические приступы, поэтому его ошибочное назначение при миоклонических, абсансных и атонических припадках может привести к утяжелению течения заболевания. Квалифицированный epileптолог знает, что пациент, страдающий epileптическими припадками, практически никогда самостоятельно не расскажет врачу о миоклониях, так как он не считает их природу epileптической, и поэтому о них необходимо целенаправленно расспрашивать. Кроме того, epileптические миоклонии могут дебютировать уже в процессе лечения. Бывает также затруднительно без электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования провести дифференциальную диагностику



Практический алгоритм фармакотерапии фокальных симптоматических и криптогенных эпилепсий по Л.Р. Зенкову [3], с дополнениями – введены новейшие ПЭП, внедренные за последние годы: ЛСМ, ПЕР, ЭСЛ – могут быть применены в качестве дополнительных ПЭП, а ЗНС и ОКС – в монотерапии. ЛЕВ – леветирацетам, ЛСМ – лакосамид, ЛТД – ламотриджин, ЗНС – зонисамид, ТПМ – топирамат, ПЕР – перампанел, ОКС – окскарбазепин, ЭСЛ – эсликарбазепин

между сложными парциальными припадками и абсансами. Поэтому в любой ситуации диагностической трудности установления типа припадка, формы эпилепсии либо при малейшем сомнении в синдромологическом диагнозе (в рамках эпилепсии) следует назначить ПЭП, обладающий максимальной шириной действия, – вальпроат, препарат вальпроевой кислоты (ВК). Практический алгоритм фармакотерапии фокальных симптоматических и криптогенных эпилепсий представлен на рисунке.

Диагноз симптоматической фокальной эпилепсии ставится на основании трех совпадений: клинических проявлений, данных ЭЭГ и нейровизуализационных находок. В случае соответствия ЭЭГ и клинической симптоматики припадков без выявления изменений на МРТ формулируется диагноз криптогенной (от греч. *cryptos* – скрытый) эпилепсии. При постановке диагноза фокальной эпилепсии врач опирается на фокальное начало приступа, когда клиническая симптоматика соответствует фокальной эпилепсии и может быть объяснена локализацией в определенной зоне коры головного мозга. Для парциального припадка также достаточно характерно то, что пациент помнит начало приступа, когда распространение epileптического возбуждения охватывает ограниченную зону и целостная деятельность головного мозга не нарушается. Диагностический алгоритм и основные сведения по терапии эпилепсии достаточно полно приведены ранее [6].

Таблица 1. *Рекомендации ILAE (2013) по назначению первой монотерапии при фокальной эпилепсии с исключением препаратов, отсутствующих в России (препараты даны в алфавитном порядке) [7]*

Тип припадков или эпилептический синдром	Уровень доказательности и препараты
Взрослые с фокальной эпилепсией	Уровень А: ЗНС, КБЗ, ЛЕВ, ФТ Уровень В: ВК Уровень С: ГБП, ЛТД, ОКС, ТПМ, ФБ Уровень D: КЗП, ПРМ
Пожилые с фокальной эпилепсией	Уровень А: ГБП, ЛТД Уровень В: нет Уровень С: КБЗ Уровень D: ВК, ТПМ

Примечание. ГБП – габапентин, КЗП – клоназепам, ПРМ – примидон, ФБ – фенобарбитал.

Согласно метаанализу и рекомендациям Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE), препаратами первой очереди в монотерапии при фокальной эпилепсии у взрослых являются КБЗ, фенитоин (ФТ), ЛЕВ и ЗНС (уровень А) и ВК (уровень В) [7] (табл. 1).

Стратегия и тактика лечения

Напомним, что конечной целью терапии является улучшение качества жизни пациентов.

Таблица 2. *Результаты экспертного консенсуса по скорости титрации, дневной дозе и необходимости мониторинга концентрации в крови основных ПЭП (ранговая шкала: 1 – полное несогласие экспертов, 5 – полный консенсус; по [8])*

ПЭП (градации суточных доз)	Стартовая доза, мг/сут (ранг)	Интервал повышения (ранг)	Средняя дневная доза, мг/сут (ранг)	Мониторинг концентрации ПЭП в крови во время титрации (ранг); уровень, мкг/мл
ВК (500–2500 мг/сут)	500–1000 (4,4)	250–750 мг каждые 7 сут (4,1)	1000–2000*	Необходимо (4,1); 50–100
ЗНС (100–600 мг/сут)	100 (4,2)	100 мг каждые 2 нед (4,2)	300–400 (4,2)	Нет консенсуса; 10–40
КБЗ (400–1600 мг/сут)	200 (4,3)	200 мг каждые 7 сут (4,3)	400–800 (4,4)	Необходимо (4,5); 4–12
ЛТД (100–600 мг/сут)	25	25–50 мг каждые 1–2 нед	300–500	Нет консенсуса; 1–20
ЛЕВ (500–3000 мг/сут)	500–1000 (4,6)	500–1000 мг каждые 7 сут (4,4)	1000–2000 (4,0)	Нет консенсуса; 5–40
ОКС (450–3600 мг/сут)	300–600 (4,3)	300 мг каждые 7 сут (4,1)	900–1500 (4,4)	Нет консенсуса; 10–40
ТПМ (100–600 мг/сут)	25–50 (4,7)	25–50 мг каждые 7 сут (4,8)	100–200 (4,4)	Нет консенсуса
ФБ (60–180 мг/сут)**	Терапия ФБ экспертами не рекомендуется			15–40
ФТ (100–400 мг/сут)	3–5 мг/кг/сут	30 мг/сут, если равновесная (стационарная) концентрация в крови составляет >12 мкг/мл; 50 мг/сут при равновесной концентрации в крови 7–12 мкг/мл; 100 мг/сут, если равновесная концентрация в крови составляет <7 мкг/мл	Следует ориентироваться на концентрацию в крови	Необходимо исследовать концентрацию; 10–20

Примечание. * – в терапии генерализованных припадков использовать минимальную дозировку; ** – терапия ФБ экспертами не рекомендуется, однако в реальной клинической практике доля ФБ составляет около 6–9% и существенно не понизилась на протяжении последних 15 лет [10].

Тактика подбора терапии заключается в титрации дозы ПЭП в соответствии с рекомендацией фирмы-производителя или совета экспертов по проблеме (табл. 2) [8], которые могут несколько расходиться с официальными рекомендациями. Во всех сложных ситуациях, по нашему мнению, следует придерживаться рекомендаций фирмы-производителя. При выборе ПЭП важно учитывать, какие препараты противопоказаны при данном типе припадков и форме эпилепсии [9].

Показанием к назначению стартовой терапии является постановка диагноза эпилепсии или эпилептической энцефалопатии. В ситуации,

когда эпилептические припадки редкие (олигоэпилепсия – один приступ в несколько лет), развиваются во сне и не оказывают негативного влияния на здоровье пациента, по согласованию с ним лечение можно отсрочить или не проводить.

Разберем возможные клинические ситуации при исходном назначении и повышении дозы ПЭП (табл. 3).

Хотелось бы отдельно обсудить вторую, альтернативную, терапию при неэффективности первой. В между-

Таблица 3. Возможные клинические ситуации и тактика подбора терапевтической дозы ПЭП

Эффективность терапии	Терапевтическая тактика
Уменьшение частоты и полное исчезновение припадков при назначении ПЭП и повышении его дозы с переходом в клиническую ремиссию	Применение минимально эффективной дозы ПЭП, на которой достигнута ремиссия припадков
Уменьшение частоты припадков без явлений непереносимости ПЭП на этапе титрации	Доза ПЭП постепенно повышается до появления признаков передозировки, затем несколько снижается до их исчезновения, и назначается дополнительный ПЭП (битерапия) с последующей попыткой отмены первого ПЭП. Если отмена первого ПЭП удастся, то терапия проводится вторым ПЭП, если не удастся — используем битерапию
Отсутствие эффекта и/или появление признаков непереносимости терапии на этапе ранней титрации	Ранняя замена исходного ПЭП на другой
Увеличение частоты приступов и/или усугубление течения заболевания на этапе титрации (ятрогенный эффект при несоответствии ПЭП форме эпилепсии и типам эпилептических припадков либо фармакодинамическая аггравация при «правильном» — по показаниям, т. е. в соответствии с типами припадков и формой эпилепсии, — назначении ПЭП)	Отмена исходного ПЭП. Возможны/необходимы госпитализация пациента, в зависимости от тяжести течения заболевания дополнительное обследование и замена на другой ПЭП

народных рекомендациях (стандартах) указывается на возможность при первичной неэффективности/непереносимости ПЭП провести его замену на другой. В реальной клинической практике обычно первая терапия в подавляющем большинстве случаев бывает в той или иной степени эффективна, поэтому обычно первый ПЭП не отменяется, а к нему добавляется второй. Придерживаться такой тактики назначения ПЭП заставляют опасения, связанные с возможностью обострения заболевания на фоне отмены первого ПЭП. Также в исключительно редких ситуациях мы применяем альтернативную тактику: снижение дозы первого ПЭП и повышение второго. Считаем, что она оправдана в ситуациях, когда необходима быстрая замена ПЭП при постоянном контроле за состоянием пациента (в условиях стационара), так как при появлении побочных эффектов или увеличении частоты припадков бывает затруднительно решить вопрос, вследствие чего они развились: вследствие отмены первого либо повышения дозировки второго ПЭП (так называемая фармакодинамическая аггравация, когда препарат соответствует типам припадков и форме эпилепсии, однако наблюдается парадоксальное увеличение частоты приступов или утяжеление течения заболевания).

Эффективность терапии фокальной эпилепсии можно разделить на следующие градации:

- клинико-ЭЭГ-ремиссия;
- клиническая ремиссия;
- ремиссия генерализованных судорожных припадков при сохранности или уменьшении частоты парциальных;
- недостаточный эффект (уменьшение частоты фокальных и вторично-генерализованных припадков <50%);
- отсутствие эффекта;
- отягощение течения заболевания (увеличение частоты и/или утяжеление припадков).

За стандарт ЭЭГ-исследования, по нашему мнению, следует принять проведение 12-часового видео-ЭЭГ-мониторинга в состоянии бодрствования и сна. Кроме того, во всех исходах лекарственной терапии можно выделить дополнительно несколько ситуаций, соответствующих качеству жизни (отличное, удовлетворительное, неудовлетвори-

тельное), что позволит существенно расширить индивидуальный подход к лечению.

Понятие клинико-ЭЭГ-ремиссии (или электроклинической ремиссии), характеризующееся отсутствием приступов более 1 года и эпилептиформной активности при проведении 12-часового видео-ЭЭГ-мониторинга в состоянии бодрствования и сна, достаточно часто фигурировало в докладах ведущих эпилептологов нашей страны некоторое время назад; это было обусловлено ориентацией на рутинную ЭЭГ. Однако в связи с внедрением в широкую практику видео-ЭЭГ-мониторинга выяснилось, что в зависимости от эпилептического синдрома данный критерий существенно варьирует, и он оказался более низким, чем представлялось ранее.

Эффективность терапии по данным 12-часового видео-ЭЭГ-мониторинга и дальнейшая тактика лечения представлены в табл. 4.

Конверсионные приступы в рамках данной статьи не рассматриваются, однако в реальной клинической практике именно сочетание эпилептических и психогенных приступов является непростой терапевтической задачей.

Какие еще существуют рекомендации по выбору первого ПЭП в терапии фокальной эпилепсии у взрослых? Приводим рекомендации С.Р. Panayiotopoulos [12] по показаниям к применению ПЭП, однако за прошедшие после публикации данной монографии 5 лет в практическую эпилептологию внедрены еще несколько новейших ПЭП — ПЕР и ЭСЛ, которые хорошо себя зарекомендовали и могут применяться в качестве дополнительных ПЭП при фокальной эпилепсии (табл. 5).

В рекомендациях NICE 2012 г. [9] назначения ПЭП приведены в соответствии с типом припадков (табл. 6). Важно, что в таблице приведена графа «ПЭП противопоказан», которую необходимо иметь в виду во всех сомнительных диагностических случаях.

Таким образом, ВК и КБЗ, несмотря на то, что за последнее время в клиническую эпилептологию внедрено сразу несколько новых и новейших ПЭП, продолжают оставаться базовыми в терапии целого ряда эпилепсий и эпи-

Таблица 4. Эффективность терапии

Эффективность терапии	12-часовой видео-ЭЭГ-мониторинг	Что необходимо предпринять
Клинико-ЭЭГ-ремиссия, отличное качество жизни	Отсутствие epileptiformных проявлений	Продолжать терапию в течение 2–5 лет минимальной терапевтической дозой с последующей попыткой отмены ПЭП
Клиническая ремиссия	Регистрируется фокальная, регионарная, генерализованная epileptiformная активность	При отсутствии данных, свидетельствующих об epileptической энцефалопатии, – продолжить начатую терапию. Обсудить с пациентом возможные варианты перспектив подавления epileptiformной активности
Клиническая ремиссия с отклонениями в эмоционально-волевой и/или интеллектуально-мнестической сферах	Фокальная, регионарная, генерализованная epileptiformная активность во время бодрствования. Генерализованная epileptiformная активность во сне с индексом >30%*	Диагноз переквалифицируется в epileptическую энцефалопатию (у взрослых встречается крайне редко) – проведение интенсивной комбинированной терапии несколькими ПЭП
Клиническая ремиссия генерализованных судорожных припадков при сохранности или уменьшении частоты парциальных приступов при использовании максимально переносимой суточной дозы	Фокальная, регионарная, генерализованная epileptiformная активность	Продолжить начатую терапию с подключением второго ПЭП с учетом фармакокинетического и фармакодинамического синергизма. Продолжить подбор терапии, не достигая эффекта «любой ценой» [1]. Если фокальные приступы редкие, не мешают активной жизни пациента и он не настаивает на усилении терапии, то по взаимному согласию на этом этапе можно остановиться**
Недостаточный эффект терапии (снижение частоты припадков менее чем на 50%) – уменьшение частоты фокальных и вторично-генерализованных припадков	Фокальная, регионарная, генерализованная epileptiformная активность	Продолжить начатую терапию с подключением второго ПЭП с учетом фармакокинетического и фармакодинамического синергизма
Отсутствие эффекта терапии	Фокальная, регионарная, генерализованная epileptiformная активность. Возможно повышение индекса epileptiformной активности	Срочная замена на ПЭП с другим механизмом действия и его титрация. Если эффект недостаточный – подключение второго ПЭП. Проверка неэффективности нескольких схем терапии – пре хирургическое обследование
Отягощение течения заболевания	Фокальная, регионарная, генерализованная epileptiformная активность. Возможно повышение индекса epileptiformной активности. В случае токсической энцефалопатии – генерализованная высокоамплитудная тета-, дельта-активность	Убедиться в истинности обострения epileptии: исключить психогенные и другого не epileptического генеза приступы, исключить энцефалопатию, вызванную применением ПЭП. Замена на ПЭП с другим механизмом действия, терапия двумя ПЭП в различных комбинациях, в том числе новейшими. Пре хирургическое обследование

Примечание. * – индекс >30%, по Н.А. Ермоленко и соавт. [11], ** – положение приемлемо при подготовке к беременности и при отягощенности соматической патологией в фазе субкомпенсации.

лептических синдромов. У невролога всегда возникает вопрос: «Какой ПЭП следует назначить, чтобы он удовлетворял основным принципам лекарственной терапии epileptии: оказывал терапевтическое влияние не только в соответствии с типом припадков, формой epileptии/epileptическим синдромом, но и при недифференцированной форме заболевания; обладал высокой эффективностью и хорошей переносимостью, оказывал противоepileptический эффект уже на ранних сроках его назначения, лекарственная форма ПЭП способствовала сохранению приверженности терапии; позволял применять его при сопутствующей соматической патологии, в различных возрастных группах и обладал невысокой стоимостью?» В связи с этим сравнительные характеристики ВК и КБЗ существенно склоняют чашу весов в пользу применения ВК, а в соответствии с заключением Экспертного совета по терапии фокальных epileptий роль ВК (депакина) остается ведущей [13]. КБЗ обладает су-

щественно меньшей шириотой действия (мишень для него – фокальные и вторично-генерализованные epileptические припадки), поэтому его ошибочное назначение при миоклонических, абсансных и атонических припадках может привести к утяжелению течения заболевания. Алгоритм выбора ПЭП для врачей неврологов и epileptологов поликлиник, психоневрологических диспансеров и специализированных центров для лечения epileptии, предложенный сотрудниками Института детской неврологии и epileptии им. Святителя Луки для пациентов детского возраста, также предполагает на первом этапе терапии применение ВК практически при всех epileptических синдромах у детей, за исключением epileptических энцефалопатий младенческого возраста и epileptических синдромов при наследственных болезнях обмена и хромосомных аномалиях, при которых на первом этапе лечения используется гормональная терапия [14].

Таблица 5. *Практические рекомендации применения ПЭП старой и новой/новейшей генераций при эпилептических припадках и основных эпилептических синдромах (по [12] с добавлением вновь внедренных за эти годы ПЭП и исключением препаратов, отсутствующих в России и применяемых при синдромах детского возраста)*

Припадки/синдромы	ПЭП первой линии	ПЭП второй линии
Фокальные (простые и сложные) припадки с вторичной генерализацией или без нее	КБЗ, ФТ, ФБ, ЛЕВ, ОКС, ЛТД, ТПМ	ВК, ЛСМ, ГБП, ЗНС, ПГБ, ПЕР, ЭСЛ
Исключительно первично-генерализованные тонико-клонические приступы	ВК, ФБ, ФТ, ЛЕВ, ЛТД, ТПМ	КБЗ, ОКС, ПЕР
Исключительно миоклонические приступы	ВК, КЗП, ФБ, ЛЕВ	ФТ, ЭСМ, ТПМ, ЗНС
Исключительно типичные и атипичные абсансы	ВК, ЭСМ, ЛТД	КЗП, ЗНС, ТПМ
Негативный миоклонус и атонические приступы	ВК, ЭСМ, ЛЕВ	КЗП, ТПМ, ЗНС
Тонические приступы	ВК, ФТ, ФБ, ТПМ, ЛТД	КЗП, ЗНС
Все криптогенные и симптоматические синдромы фокальной эпилепсии	КБЗ, ФТ, ФБ, ЛЕВ, ОКС, ЛТД, ТПМ	ВК, ЛСМ, ГБП, ЗНС, ПГБ, ПЕР, ЭСЛ
Ювенильная абсансная эпилепсия	ВК, ЭСМ, ЛТД	КЗП, ЗНС, ТПМ
Ювенильная миоклоническая эпилепсия	ВК, ФБ, ЛЕВ, ТПМ	КЗП, ЭСМ, ЗНС, ЛТД
Фотосенситивная эпилепсия и другие рефлекторные припадки	ВК, ЛЕВ	КЗП, ЛТД

Примечание. Курсивом выделены препараты новой/новейшей генерации. ЭСМ – этосуксимид. ПЕР, ЭСЛ, ЛСМ применяются только в качестве дополнительных ПЭП.

Таблица 6. *Выбор ПЭП в соответствии с типом эпилептического припадка (по NICE 2012 с добавлением вновь внедренных за эти годы ПЭП и исключением препаратов, отсутствующих в России и применяемых при синдромах детского возраста)*

Тип припадка	ПЭП первой группы выбора	Дополнительный ПЭП	Другие ПЭП	ПЭП противопоказан
Фокальный	ВК, ЛТД, ЛЕВ, КБЗ, ОКС	ВК, ГБП, КБЗ, ЛТД, ЛЕВ, ОКС, ТПМ, ПЕР, ЭСЛ	ВГБ, ЗНС, ЛСМ, ПГБ, ТГБ, ФБ, ФТ	
Генерализованный/вторично-генерализованный тонико-клонический	ВК, КБЗ, ЛТД, ОКС	ВК, ЛТД, ЛЕВ, ТПМ, ПЕР		Если наблюдаются также абсансы или миоклонические припадки: ГБП, КБЗ, ОКС, ПГБ, ФТ

Примечание. КБЗ – клобазам.

Резюмируя приведенные основные доводы, можно констатировать, что препаратом выбора на поликлиническом приеме продолжает оставаться ВК. Этот ПЭП, по образному выражению патриарха российской эпилептологии В.А. Карлова, обладает уникальными свойствами «широта действия – мишень» [1]. Широта действия означает эффективность ВК практически при всех типах эпилептических припадков, а мишенью для него являются идиопатические генерализованные эпилепсии. Следует отметить, что ВК, которая имеет полувектовую историю эффективного клинического применения, в настоящее время остается препаратом из первой группы выбора в лечении эпилепсий у пациентов разных возрастных групп. Существующие ограничения применения ВК минимальны: препарат сле-

дует с осторожностью применять в I триместре беременности; он противопоказан в некоторых случаях митохондриальных энцефалопатий, с осторожностью должен применяться у детей в первые месяцы жизни. Такие свойства ВК, как широта действия – эффективность в отношении различных типов припадков и форм эпилепсии, хорошая переносимость, минимальный риск агравации, высокий процент удержания пациентов 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 ее незаменимой на современном этапе развития эпилептологии.

1. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Medicina; 2010. 720 p.].
2. Карлов ВА, Овнатанов БС. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность на ЭЭГ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1987;(6):805-11 [Karlov VA, Ovnanatov BS. Mediobasal epileptic foci of absence, and the activity on the EEG. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1987;(6):805-11 (In Russ.)].
3. Зенков ЛР. Клиническая эпилептология. 2-е изд. Москва: МИА; 2010. 405 с. [Zenkov LR. *Klinicheskaya epileptologiya* [Clinical Epileptology]. 2nd ed. Moscow: MIA; 2010. 405 p.].
4. Holmes MD, Brown M, Tucker DM. Are generalized seizure truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia*. 2004;45:1568-79. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.23204.x
5. Авакян ГН. Отечественная эпилептология: проблемы и возможные пути развития. Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов. Санкт-Петербург; 2015. С. 4-5 [Avakyan GN. *Otechestvennaya epileptologiya: problemy i vozmozhnye puti razvitiya*. *Epileptologiya v sisteme neironauk. Sbornik materialov* [Domestic Epileptology: problems and possible ways of development. Epileptology in neurosciences system. The collection of materials]. St. Petersburg; 2015. P. 4-5].
6. Власов ПН. Алгоритмы диагностики и терапии эпилепсии у взрослых в поликлинических условиях. Фарматека. 2006;(7):96-104 [Vlasov PN. Algorithms for the diagnosis and treatment of epilepsy in adults in outpatient conditions. *Farmateka*. 2006;(7):96-104 (In Russ.)].
7. 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;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074
8. St Louis EK, Gidal BE, Henry TR, et al. Conversions between monotherapies in epilepsy: Expert consensus. *Epilepsy Behav*. 2007;11:222-34. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.04.007
9. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: December 2013. *NICE clinical guideline* 137
10. Vlasov PN, Petrukhin VA, Karlov VA, et al. Antiepileptic drug therapy during pregnancy and obstetric outcomes in Moscow region: comparing of 1998 and 2013 years. *Epilepsia*. 2014;55 Suppl. 2:130. doi: 10.1111/epi.12675
11. Ермоленко НА, Ермаков АЮ, Бучнева ИА. Эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом во сне, особенности клинического течения и рациональные подходы терапии. Журнал невропатологии и психиатрии. 2011;(5):9-14 [Ermolenko NA, Ermakov AYU, Buchneva IA. Epilepsy with electrical status epilepticus during sleep, clinical course and treatment of rational approaches. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiiatrii*. 2011;(5):9-14 (In Russ.)].
12. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Revised 2nd ed. Springer; 2010. 654 p.
13. Агранович ОВ, Белопасов ВВ, Белоусова ЕД и др. Лечение фокальных эпилепсий: роль вальпроевой кислоты (депакина). Заключение экспертного совета. Журнал невропатологии и психиатрии. 2010;3(2):91-2 [Agranovich OV, Belopasov VV, Belousova ED, et al. Treatment of focal epilepsy: the role of valproate (Depakine). The conclusion of the expert council. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiiatrii*. 2010;3(2):91-2 (In Russ.)].
14. Мухин КЮ, Пылаева ОА, Глухова ЛЮ и др. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов. Русский журнал детской неврологии. 2014;(4):2-11 [Mukhin KYu, Pylaeva OA, Glukhova LYu, et al. Basic principles of treatment of epilepsy. Algorithm selection of antiepileptic drugs. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2014;(4):2-11 (In Russ.)].

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

Карлов В.А.¹, Беляев О.В.², Власов П.Н.¹, Жидкова И.А.¹, Волков И.В.³, Дмитренко Д.В.⁴,
 Карась А.Ю.⁵, Казенных Т.В.⁶, Мигуськина О.И.⁷, Москвичева А.В.⁸,
 Парамонова Е.Н.⁹, Пономарева И.В.¹⁰, Червяков А.В.¹¹

¹Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²Медицинский центр неврологии, диагностики и лечения эпилепсии, Волгоград, Россия; ³Эпилептологический центр многопрофильной клиники «Сибнейромед», Новосибирск, Россия; ⁴Кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ⁵Медицинский центр неврологии, диагностики и лечения эпилепсии, Саратов, Россия; ⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск, Россия; ⁷ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 11», Новосибирск, Россия; ⁸БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия; ⁹Центр эпилепсии, пароксизмальных состояний и нарушений сна, Новосибирск, Россия; ¹⁰МУЗ «Городская клиническая больница №4», Челябинск, Россия; ¹¹ФГБНУ «Научный центр неврологии» Москва, Россия

¹127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ²400131, Волгоград, ул. Донецкая, 14; ³630091, Новосибирск, ул. Мичурина, 37; ⁴660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁵410054, Саратов, ул. Большая Садовая, 151/8; ⁶634014, Томск, ул. Алеутская, 4; ⁷630120, Новосибирск, ул. Танкистов, 23; ⁸428003, Чебоксары, ул. Гладкова, 27; ⁹630049, Новосибирск, Красный проспект, 186/1; ¹⁰454021, Челябинск, проспект Победы, 376в; ¹¹125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике

Целью исследования явилось обобщение российского опыта применения перампанела (ПЕР) в повседневной клинической практике, для чего ретроспективно оценивались результаты его применения в качестве препарата дополнительной терапии фокальных эпилепсий. Программа продолжается в настоящее время, поэтому в статье представлены предварительные результаты.

Пациенты и методы. В исследование вошли 52 пациента с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. Средний возраст составил $28,92 \pm 14,02$ года (небольшая часть пациентов не достигли возраста 12 лет), доля мужчин составила 56%, длительность заболевания свыше 10 лет — 69,2%, симптоматическая эпилепсия была у 76,9% с лобной (46,2%) и височной (44,2%) локализацией эпилептического очага. Большинству пациентов (71,2%) ПЕР назначался после трех предшествующих линий терапии. Исходная частота всех типов приступов составила $127,29 \pm 82,29$ в месяц; вторично-генерализованных — $6,72 \pm 1,90$ в месяц.

Результаты и обсуждение. После добавления к терапии ПЕР уже в течение первого месяца произошло достоверное снижение частоты всех типов приступов до $52,06 \pm 29,26$ в месяц (Sign test, $p=0,00001$), а вторично-генерализованных приступов — до $3,71 \pm 1,71$ (Sign test, $p=0,00001$). В подавляющем числе наблюдений длительность приема ПЕР составила более 6 мес. У 58% пациентов частота приступов снизилась более чем на 50% (респондеры). Отсутствие всех типов приступов отмечено у 8%, отсутствие только вторично-генерализованных приступов — у 31%. Нежелательные явления отмечены у 30,1% пациентов (агрессия — у 11,5% и сонливость — у 9,6%, остальные наблюдались реже). Доза ПЕР была снижена в связи с развитием побочных эффектов у 7 (13,5%) пациентов, у 4 (7,7%) пациентов ПЕР был отменен. Средняя доза ПЕР для взрослых пациентов составила всего 6 мг.

Ключевые слова: перампанел; фармакорезистентная фокальная/парциальная эпилепсия; эффективность; переносимость; безопасность; нежелательные явления; побочные эффекты.

Контакты: Владимир Алексеевич Карлов; v_karlov@barnsly.ru

Для ссылки: Карлов ВА, Беляев ОВ, Власов ПН и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(спецвыпуск 1):11–17.

Russian experience with perampanel in routine clinical practice

Karlov V.A.¹, Belyaev O.V.², Vlasov P.N.¹, Zhidkova I.A.¹, Volkov I.V.³, Dmitrenko D.V.⁴, Karas A.Yu.⁵, Kazennykh T.V.⁶, Miguskina O.I.⁷, Moskvicheva A.V.⁸, Paramonova E.N.⁹, Ponomareva I.V.¹⁰, Chervyakov A.V.¹¹

¹Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Medical Center for Neurology and Epilepsy Diagnosis and Treatment, Volgograd, Russia; ³Epileptology Center, Sibneimed Multidisciplinary Clinic, Novosibirsk, Russia; ⁴Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ⁵Medical Center for Neurology and Epilepsy Diagnosis and Treatment, Saratov, Russia; ⁶Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia; ⁷City Clinical Hospital Eleven, Novosibirsk, Russia; ⁸Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health and Social Development of Chuvashia, Cheboksary, Russia; ⁹Center for Epilepsy, Paroxysmal States, and Sleep Disorders, Novosibirsk, Russia; ¹⁰City Clinical Hospital Four, Chelyabinsk, Russia; ¹¹Neurology Research Center, Moscow, Russia
¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ²14, Donetskaya St., Volgograd 400131; ³37, Michurin St., Novosibirsk 630091; ⁴1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; ⁵151/8, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410054; ⁶4, Aleutskaya St., Tomsk 634014; ⁷23, Tankisty St., Novosibirsk 630120; ⁸27, Gladkov St., Cheboksary 428003; ⁹186/1, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630049; ¹⁰376v, Pobeda Prospect, Chelyabinsk 454021; ¹¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

Objective: to generalize the Russian experience with perampanel (PER) in routine clinical practice; to do this, the results of its use as an adjuvant partial epilepsy medication were retrospectively assessed. The study is still in progress now; therefore, the paper gives its preliminary results. **Patients and methods.** The investigation included 52 patients with drug-resistant partial epilepsy. Their mean age was 28.92±14.02 years (a small number of the patients had not attained the age of 12 years); the proportion of men was 56%; the disease duration was over 10 years (69.2%); symptomatic epilepsy was in 76.9% with an epileptic focus being in the frontal (46.2%) and temporal (44.2%) regions. PER was prescribed to the majority (71.2%) of patients after three previous therapy lines. The baseline monthly rates of all types of seizures were 127.29±82.29; those of generalized seizures were 6.72±1.90.

Results and discussion. After addition of PER to therapy just within the first month, there was a significant reduction in the frequency of all types of seizures to 52.06±29.26 per month (Sign test; $p = 0.00001$) and in that of secondary generalized seizures to 3.71±1.71 (Sign test; $p=0.00001$). The duration of PER administration was more than 6 months in the overwhelming majority of cases. In 58% of the patients, the frequency of seizures decreased by more than 50% (respondents). The lack of all types of seizures was noted in 8%; that of only secondary generalized seizures was in 31%. Adverse events were observed in 30.1% of the patients (aggression in 11.5% and somnolence in 9.6%; others were seen more rarely). The dose of PER was decreased because of side effects in 7 (13.5%) patients; the drug was discontinued in 4 (7.7%). The mean dose of PER for adults was as high as 6 mg.

Keywords: perampanel; drug-resistant focal/partial epilepsy; efficacy; tolerability; safety; adverse events; side effects.

Contact: Vladimir Alekseevich Karlov; v_karlov@barnsly.ru

For reference: Karlov VA, Belyaev OV, Vlasov PN et al. Russian experience with perampanel in routine clinical practice. *Nevrologiya, neiro-psikhhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016; (Special Issue 1):11–17.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17>

Введение. Внедрение в клиническую практику за последние 25 лет около 15 новых противоэпилептических препаратов (ПЭП) существенно расширило наши терапевтические возможности эффективной фармакотерапии эпилепсии [1, 2]. Однако большинство препаратов новой генерации представляют собой химическую модификацию исходной молекулы ПЭП с улучшенными свойствами: бривараретам (производное леветирацетама), эсликарбазепин (производное карбамазепина), ганаксолон (аналог прегненолона), вальпрокамид и сес-бутил-пропилацетамид (производные вальпроата). При этом, будучи производными от существующих, новейшие ПЭП являются качественно совершенно другими. Соответственно особый интерес представляют новые и новейшие разработки на основе вновь синтезированных молекул ПЭП, таких как перампанел и ретигабин. Перампанел (ПЕР; фэйкомпа) — 2-(2-оксо-1-фенил-5-пиридин-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензонитрила гидрат (4:3) — относится к новейшим ПЭП и является первым в своем классе селективным неконкурентным антагонистом ионотропных АМПА-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона — в этом состоит уникальность

механизма его действия [3, 4]. Препарат показал свою эффективность в терапии как первично- [5], так и вторично-генерализованных и парциальных припадков [6]. К дополнительным положительным свойствам ПЕР относится однократный прием, что существенно упрощает его применение и повышает комплаентность [7]. Качественно новый механизм ПЕР, не похожий ни на один из ранее существовавших, позволяет рассчитывать на клинический эффект при добавлении его к любой исходной терапии. Опубликованные ранее данные по применению ПЕР у российских пациентов являлись частью международного исследования [8, 9].

Цель исследования — обобщение российского опыта применения ПЕР в повседневной клинической практике, для чего ретроспективно оценивались результаты его применения в качестве препарата дополнительной терапии фокальных эпилепсий. Программа продолжается в настоящее время, поэтому в статье представлены предварительные результаты.

Пациенты и методы. В исследование включались пациенты с фармакорезистентной фокальной эпилепсией по факту применения ПЕР в качестве дополнительного ПЭП.

Таблица 1. Основные показатели наблюдаемой группы пациентов (n=52)

Показатель	Значение
Демографические характеристики пациентов	
Средний возраст, годы (min–max)	29,0 (5–63)
<12 лет, n (%)	9 (13)
>12 лет, n (%)	43 (87)
Девочки, женщины, n (%)	23 (44,2)
Мальчики, мужчины n (%)	29 (55,8)
Характеристики заболевания	
Длительность заболевания, n (%):	
<5 лет	10 (19,3)
5–10 лет	6 (11,5)
>10 лет	36 (69,2)
Симптоматическая эпилепсия n (%)	40 (76,9)
Криптогенная эпилепсия n (%)	12 (23,1)
Локализация эпилептического очага, n (%):*	
лобная	24 (46,2)
височная	23 (44,2)
теменная	3 (5,8)
затылочная	1 (1,9)
не установлена	3 (5,8)

Примечание. * – имело место сочетание локализаций очага.

Дизайн исследования носил формат мультицентрового ретроспективного исследования. Эпилептологи из разных городов России (Москва, Волгоград, Казань, Красноярск, Новосибирск, Саратов, Томск, Чебоксары, Челябинск), многие из которых участвовали в международных клинических исследованиях 305, 306, 307 [10–12], заполняли специально разработанную анкету, включавшую данные о типах эпилептических припадков, их частоте, форме эпилепсии, длительности заболевания, предшествующей терапии, причинах, по которым терапия сменялась, текущей схеме приема ПЭП с дозировками, схеме индивидуальной титрации ПЕР, эффективности, дозе ПЕР, переносимости комбинированной терапии, оценке общего состояния здоровья, а также комментарий специалиста, заполнившего опросник. В анализ был включен весь представленный соавторами материал, невзирая на возрастные ограничения (препарат разрешен к применению начиная с возраста старше 12 лет, однако небольшая часть включенных в исследование пациентов не достигли этого возраста – см. табл. 1). Всего в исследование было включено 52 пациента.

Основные характеристики заболевания, предшествующей, сопутствующей терапии, ее эффективности и переносимости представлены в табл. 1–3.

Представленный материал свидетельствует о тяжелом течении заболевания, при котором оказались безуспешными предыдущие попытки лекарственной терапии. Средний возраст составил $28,9 \pm 14,02$ года, с абсолютным преобладанием числа пациентов в возрасте старше 12 лет – 87% (n=43). Лиц женского пола было 44,2% (n=23), мужского – соответственно 55,8% (n=29). Преобладающая длительность заболевания – свыше 10 лет 69,2% (n=36), по форме наиболее часто встречалась симптоматическая эпилепсия – 76,9% (n=40) с височной – 44,2% (n=23) и лобной – 46,2%

Таблица 2. Медиана (min–max) частоты приступов в течение 28 сут до назначения ПЕР

Тип приступов	Число пациентов	Исходная частота приступов
Простые парциальные без вторичной генерализации	12	11 (4–240)
Сложные парциальные без вторичной генерализации	26	11 (1–250)
Вторично-генерализованные	28	3,5 (1–50)
Сочетание парциальных и генерализованных приступов	8	13,3 (1–300)

Примечание. У 22 пациентов наблюдалось сочетание простых и сложных парциальных приступов, соответственно они попадали и в первую, и во вторую строку, поэтому общее число наблюдений оказалось больше 52.

Таблица 3. Проводимая терапия (n=52)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Число предшествующих курсов терапии:	
1	6 (11,5)
2	9 (17,3)
3–5	27 (52)
>5	10 (19,2)
Число сопутствующих ПЭП:	
1	4 (7,7)
2	23 (44,2)
3	20 (38,5)
4	5 (9,6)
Сопутствующие ПЭП:*	
ВК	30 (57,7)
ЛТД	13 (25)
ЛЕВ	13 (25)
ТПМ	10 (19)
КБЗ	8 (15)
ОКС	8 (15)
ЛСМ	4 (7,7)

Примечание. ВК – препараты вальпроевой кислоты, ЛТД – ламотриджин, ЛЕВ – левитирацетам, ТПМ – топирамат, КБЗ – карбамазепин, ОКС – окскарбазепин, ЛСМ – лакосамид. * – имело место одновременное применение перечисленных ПЭП.

(n=24) локализациями эпилептического очага. Медиана частоты отражала высокую активность заболевания; в частности, медиана частоты для вторично-генерализованных приступов составила 3,5 за исходные 4 нед до назначения ПЕР. В большинстве случаев исходная терапия проводилась тремя–пятью ПЭП (52%), максимальное число сопутствующих ПЭП (кроме ПЕР) было два (44,2%) или три (38,5%). У 50% пациентов предшествующая терапия была неэффективна, у 44,2% имело место сочетание неэффективности терапии и появления нежелательных явлений (НЯ), приводящих к отмене ПЭП. Основными сопутствующими препаратами были: ВК (57,7%), ЛТД (25%) и ЛЕВ (25%). Исходная частота всех типов приступов составила $127,29 \pm 82,29$ в месяц; вторично-генерализованных – $6,72 \pm 1,90$ приступа в месяц. Показатели медианы исходной частоты отражены в табл. 2.

Крайне тяжелое течение заболевания отмечено у каждого десятого пациента в проанализированной группе –

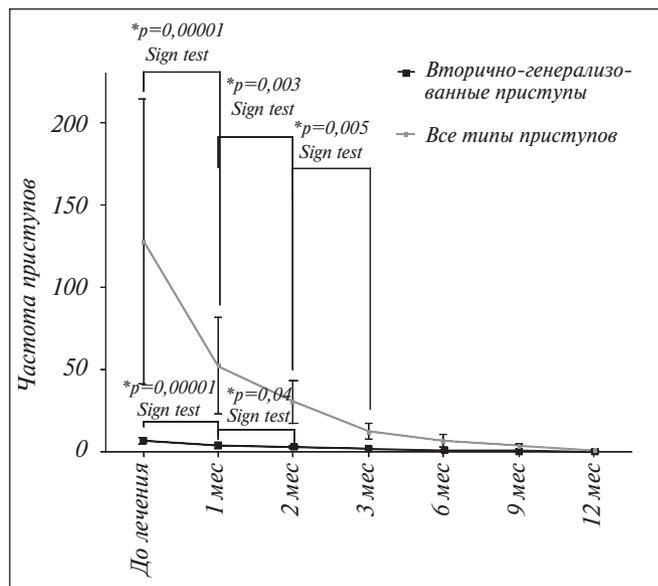


Рис. 1. Динамика частоты приступов

11,5% (n=6). Из них три пациента прошли обследование для проведения оперативного лечения, в результате двум пациентам в оперативном лечении отказано из-за полифокальности, а одной запланировано оперативное лечение. В эту подгруппу пациентов с крайне тяжелым течением заболевания также вошли три пациента с тяжелой формой детского церебрального паралича, ранее получавшие 4–7 схем противэпилептической терапии.

Результаты. После введения ПЕР в схему терапии уже в течение первого месяца произошло достоверное снижение частоты всех типов приступов до $52,06 \pm 29,26$ в месяц (Sign test, $p=0,00001$), а вторично-генерализованных приступов – до $3,71 \pm 1,71$ в месяц (Sign test, $p=0,00001$). После второго месяца приема препарата частота еще более снижается: до $30,43 \pm 12,35$ приступа в месяц без дифференциации по типам приступов (Sign test, $p=0,003$), до $2,64 \pm 1,18$ вторично-генерализованного приступа (Sign test, $p=0,04$). В дальнейшем, вплоть до 12 мес после начала лечения, отмечалось снижение

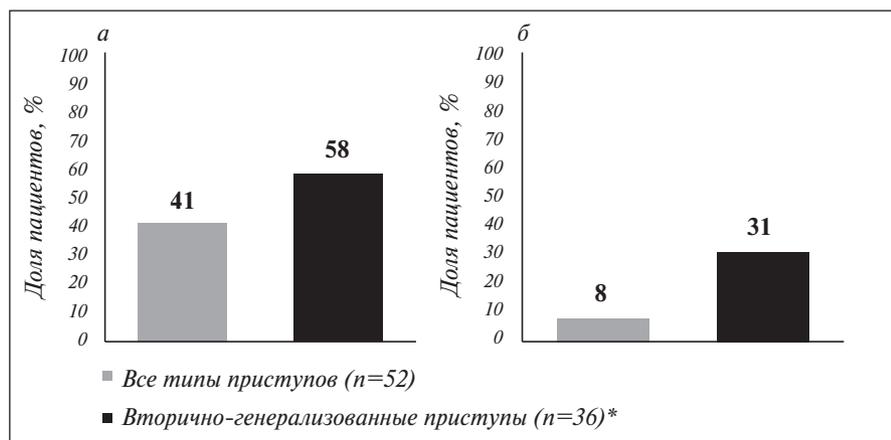


Рис. 2. Доля пациентов (%), ответивших на терапию ПЕР в комбинации с 1–4 ПЭП. а – доля пациентов со снижением частоты приступов на 50% и более; б – доля пациентов с полным отсутствием приступов. * – группа с вторично-генерализованными приступами включала пациентов с изолированными приступами (n=8) и с сочетанием вторично-генерализованных приступов с парциальными (n=28), см. табл. 2

Таблица 4. НЯ, развившиеся при лечении ПЕР

Характер НЯ	Число пациентов, n (%)
Общее число пациентов с НЯ	16 (30,1)
Агрессивность	6 (11,5)
Сонливость	5 (9,6)
Шаткость походки	3 (5,8)
Плаксивость	3 (5,8)
Снижение аппетита	2 (3,8)
Раздражительность	2 (3,8)
Заторможенность	2 (3,8)
Головокружение	2 (3,8)
Нервозность	1 (1,9)
Чувство жара	1 (1,9)
Страхи	1 (1,9)
Головная боль	1 (1,9)

Примечание. У одного пациента могло быть несколько НЯ, развившихся последовательно или одновременно.

частот приступов, но оно было не достоверным (рис. 1). При анализе эффективности применения ПЕР за 6 мес наблюдения удалось добиться полного прекращения всех типов приступов в 8% из выборки (n=52) и прекращения вторично-генерализованных приступов в 31% из выборки n=36 (рис. 2).

Среди НЯ, наряду с описанными ранее, выявлен достаточно высокий процент агрессивности (11,5%), которая была преходящей и во всех случаях потребовала снижения суточной дозировки ПЕР, однако ни в одном случае не была произведена отмена препарата. Другие НЯ встречались с незначительной частотой (сонливость – 9,6%, шаткость походки – 5,8%, плаксивость – 5,8%; все остальные: головокружение, снижение аппетита, раздражительность, заторможенность – отмечены с частотой <5%; табл. 4). Медиана последней эффективной дозы ПЕР из общей выборки (n=52) составила 6 мг/сут. Понижение суточной дозировки в связи с развитием НЯ было проведено в 13,5% случаев (n=7). У 4 (7,7%) пациентов ПЕР был отменен в связи с развитием заторможенности (n=2), снижением аппетита (n=1) и сонливостью (n=1). На фоне проводимой терапии качество жизни у 73% пациентов улучшилось, в 15,4% наблюдений – осталось без изменений. По опроснику о состоянии здоровья пациентов наивысший эффект был достигнут по таким показателям, как благополучие, настроение, энергичность (рис. 3).

Как видно из табл. 5, агрессивность регистрировалась только при симптоматической эпилепсии, в подавляющем большинстве случаев при суточной дозе ПЕР 8 мг; понижение ее до 6 мг позволило контролировать данное НЯ. Зависимости развития агрессии от возраста и приема сопутствующих ПЭП выявлено не было.

Обсуждение. Полученные в настоящем исследовании промежуточные результаты свидетельствуют о высокой перспективности применения ПЕР при эпилепсии. В группе с фармакорезистентной фокальной эпилепсией на период 6 мес удалось добиться полного отсутствия припадков в 8% случаев (n=4), вторично-генерализованных судорожных припадков в 31% (у 11 из 36 пациентов с такими припадками). В настоящем исследовании показатели «свободы от приступов» практически идентичны опубликованным ранее: ремиссия всех типов приступов на период первого года получена в 5,3% случаев

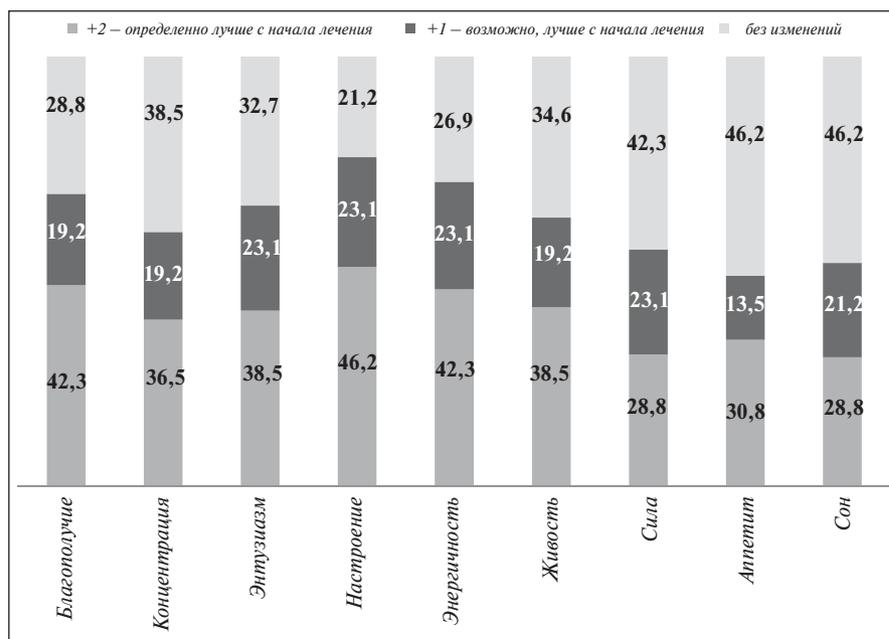


Рис. 3. Динамика показателей общего состояния здоровья (n=52): 73% пациентов отмечали улучшение качества жизни, у 15,4% пациентов качество жизни оставалось без изменений

Таблица 5. Характеристика группы пациентов (n=6), у которых во время лечения ПЕР наблюдалась агрессия

Диагноз	Возраст	Пол	Терапия (мг/сут)
Симптоматическая лобная эпилепсия	13	М	ВК (1050), ЛЕВ (4500), ЛСМ (300), ПЕР (6) – не менялась
То же	20	Ж	ЛЕВ (2000), ЛТД (200), ПЕР (8–2=6)
« «	36	М	ВК (1500), ЛТД (200), ПЕР (8–2=6)
Симптоматическая лобно-височная	27	М	ВК (1500), ПЕР (8–2=6)
Симптоматическая височная эпилепсия	50	Ж	ВК (1500), ТПМ (100), ПЕР (8–2=6)
То же	31	М	ВК (600), ЛСМ (200), ФБ 100, ПЕР (8–2=6)

Примечание. ФБ – фенобарбитал.

[12], а по результатам исследования В.Л. Steinhoff и соавт. [13], приступы не регистрировались в 14% случаев. Также подтвержден максимальный эффект при применении ПЕР в отношении ВГСП (исследования 304, 305, 306, 307) [10–12, 14]. В открытой фазе исследования G.L. Krauss и соавт. [12] при фокальной эпилепсии к концу второго года применения ПЕР в качестве дополнительной терапии было достигнуто снижение частоты вторично-генерализованных судорожных припадков более чем на 90%. ПЕР оказался эффективным в терапии первично-генерализованных тонико-клонических припадков: за период поддерживающей терапии (в сроки с 23-й по 159-ю неделю исследования) удалось достигнуть свободы от генерализованных судорожных приступов в 30% наблюдений [5]. Медиана эффективной суточной дозы ПЕР в нашем исследовании составила 6 мг, что близко к опубликованным ранее 7,7 (4–15) мг [15]. Специально проведенный анализ не позволил выделить максимально эффективную комбинацию каких-либо ПЭП с ПЕР,

так как последний проявлял свои лечебные свойства независимо от сопутствующего ПЭП.

Отмена ПЕР проведена всего в 4 (7,7%) случаях в связи с развитием НЯ: заторможенность (n=2), снижение аппетита (n=1), сонливость (n=1). Как видно по характеру НЯ, они не были жизнеугрожающими, поэтому можно предположить, что истинными факторами, приведшими к отмене ПЕР, являлись высокая стоимость препарата, неуверенность пациента в его эффективности либо нежелание дальнейшего подбора терапии.

Настоящее исследование подтвердило хорошую переносимость ПЕР: НЯ были зарегистрированы всего в 30,1% наблюдений (n=16). Единственное НЯ, такое как агрессия, наблюдалось в 11,5% случаев (n=6), все остальные НЯ выявлялись с частотой <10%, среди которых наиболее частыми были сонливость (9,6%), шаткость походки (5,8%), плаксивость (5,8%). В целом процент НЯ в данном исследовании был меньше, чем в опубликованных ранее,

Таблица 6. Известные на настоящий момент фармакокинетические взаимодействия ПЕР и соответствующая врачебная тактика (по [19, 20])

Взаимодействие с ПЭП: влияние на ПЕР	Рекомендуемые действия
КБЗ, ОКС, ТПМ и фенитоин могут усиливать метаболизм ПЕР за счет действия на СYP3A4 и могут снижать концентрацию ПЕР в плазме крови	Дозу ПЕР следует подбирать исходя из клинического эффекта, независимо от сопутствующего применения других ПЭП. Если больному, находящемуся в стабильном состоянии на фоне применения ПЕР, нужно одновременно назначить активатор СYP3A4, то важно увеличить дозу ПЕР для поддержания его противосудорожного действия
ВК, зонисамид, клобазам, клоназепам, ЛТД, ЛЕВ, примидон и ФБ не влияют на фармакокинетику ПЕР	Коррекции дозы не требуется
Взаимодействие с ПЭП: влияние ПЕР	Рекомендуемые действия
ПЕР может усиливать выведение ВК, КБЗ, клобазам и ЛТД менее чем на 10%	Эти взаимодействия наблюдаются при дозе ПЕР 12 мг/сут. У большинства больных это небольшое изменение не имеет клинического значения
ПЕР может ослаблять выведение ОКС и увеличивать его концентрацию в плазме крови на 35%	Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно, так как концентрацию фармакологически активного метаболита ОКС – 10-гидроксикарбазепина – не измеряли
Взаимодействие с комбинированными пероральными контрацептивами (КПК)	Рекомендуемые действия
ПЕР в дозе 12 мг/сут при совместном применении с КПК снижает пик плазменной концентрации левоноргестрела на 40%. Фармакокинетика этинилэстрадиола не изменяется	В дозах 8 мг и меньше ПЕР не взаимодействует с КПК. При более высоких дозах ПЕР рекомендуется применять дополнительные негормональные методы контрацепции
КПК не влияют на фармакокинетику ПЕР	Коррекции дозы не требуется

вероятно, в связи с тем, что не было жесткого протокола, а при появлении минимальных признаков НЯ врач сразу же предпринимал необходимые действия: разъяснял пациенту необходимость приема препарата на ночь, в некоторых случаях временно снижал дозу ПЕР либо даже на несколько дней назначал схему приема ПЕР через день. Агрессивность, наблюдаемая у каждого десятого пациента, была преходящей, возникала при терапии в суточной дозировке 8 мг, и для ее коррекции ни в одном наблюдении не потребовалось отмены ПЕР. В подавляющем большинстве случаев она регрессировала при снижении суточной дозы до 6 мг. В проведенных ранее исследованиях зафиксирована агрессивность в качестве НЯ при применении ПЕР, преимущественно у подростков [16], в отличие от результатов, полученных в России, где только один пациент из шести был подростком (возможно, это было обусловлено немногочисленностью общего числа подростков в выборке). Данная подгруппа характеризовалась наличием симптоматической эпилепсии с лобно- или височнодолевой локализацией эпилептического очага и отсутствием связи с приемом определенного ПЭП. Пятеро из шести пациентов с агрессивией принимали ВК в составе политерапии, однако такие психиатрические побочные эффекты, как депрессия, психоз, раздражительность и/или эмоциональная лабильность, для пациентов, принимающих ВК, не характерны [17]. Учитывая высокий процент данного НЯ, рекомендуется целенаправленно собирать анамнез о наличии психических/поведенческих проблем у пациента в прошлом и обращать на них повышенное внимание: активно отслеживать возможные проявления агрессии.

В целом пациенты очень положительно оценивали применение ПЕР в составе комплексной терапии: у 73% качество жизни улучшилось, а у 15,4% – осталось без измене-

ний. В заполненных анкетах больные эпилепсией отметили улучшение настроения, чувство благополучия, прилив энергии. Пациенты не отметили влияния ПЕР на когнитивные функции, что согласуется с результатами исследования К.Д. Meador и соавт. [18], в котором было показано минимальное влияние ПЕР на когнитивные функции по сравнению с плацебо.

Практикующему врачу следует обратить внимание на то, что таблетка ПЕР проглатывается целиком: ее нельзя делить, разжевывать. ПЕР принимают внутрь 1 раз в сутки перед сном независимо от приема пищи. Стартовая доза составляет 2 мг/сут, еженедельное увеличение дозы – 2 мг. При достижении 4 мг следует выждать определенное время: возможно, дозировки 4 мг будет достаточно, как это неоднократно наблюдалось. При необходимости дозу можно увеличивать медленнее – 1 раз в 2 нед. В некоторых случаях мы практиковали периодический прием ПЕР через день, так как средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 105 ч. Максимальная доза ПЕР в составе комплексной терапии – 12 мг/сут. Следует знать особенности совместного применения ПЕР с ПЭП – индукторами системы цитохрома P450: в таком случае средний период полувыведения снижается до 25 ч. Учитывая то обстоятельство, что ПЕР метаболизируется изоферментом СYP3A4, соответственно на его фармакокинетику будут оказывать влияние КБЗ, ОКС, фенитоин и ТПМ. Однако классические ферментиндукторы, такие как ФБ и примидон, при совместном применении с ПЕР не снижают его концентрацию в крови [19, 20]. Известные на настоящий момент фармакокинетические взаимодействия ПЕР отражены в табл. 6.

Таким образом, ПЕР оказался эффективен при лечении резистентных форм фокальной эпилепсии, снижая частоту приступов в среднем на 76% ко второму месяцу лече-

ния. Препарат оказывал терапевтическое действие при всех типах парциальных приступов, с максимальной эффективностью при вторично-генерализованных судорожных припадках. Наряду с хорошим клиническим эффектом ПЕР продемонстрировал вполне удовлетворительный и предсказуемый профиль безопасности. Известно, что при фармако-резистентности обычно применяется комбинированная терапия, соответственно потенциально повышается риск развития НЯ, особенно нейротоксичности, при сходном механизме действия ПЭП. Применение в этой ситуации новейших ПЭП, механизмы которых качественно отличаются от применявшихся ранее, позволяет индивидуализировать

фармакотерапию. Эти препараты имеют высокие перспективы применения в особых группах пациентов (по возрасту, полу, сопутствующей соматической патологии и др.). Применение ПЕР в реальной клинической практике показало, что после дозы 4 мг следует оценить его эффективность, а дальнейшая титрация может осуществляться медленнее в 2 раза и более. Настоящее исследование показало, что в ситуации, когда врач волен в выборе дозы и скорости титрования, эффективность ПЕР была сопоставимой с опубликованными ранее результатами исследований, а переносимость — существенно лучше. Средняя доза ПЕР для взрослых пациентов составила всего 6 мг.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Карлов ВА. Фармакорезистентность и толерантность. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. С. 667-76 [Karlov VA. Pharmacoresistance and tolerance. In: *Epilepsiya u detei i vroslykh muzhchin i zhenshchin* [Epilepsy in children and adult men and women]. Moscow: Medicina; 2010. P. 667-76].
2. Авакян ГН. Эпидемиология эпилепсии и оптимизация терапии фокальных эпилепсий. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;(1):3-5 [Avakyan GN. The epidemiology of epilepsy and optimization of therapy of focal epilepsy. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;(1):3-5 (In Russ.)].
3. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*. 2011;11:56-63. doi: 10.5698/1535-7511-11.2.56
4. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1331-40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03109.x
5. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. *Neurology*. 2015;85:1-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001930
6. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013;54(8):1481-9. doi: 10.1111/epi.12212
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения от 29.06.2015. Файкомпа®. Регистрационный номер: ЛП-002200. Международное непатентованное название: Перампанел [Instructions for use of the drug for medical use from 06/29/2015. Faykompa®. Registration number: PL-002200. International nonproprietary name: Perampanel].
8. Белоусова ЕД. Эффективность и переносимость перампанела в качестве дополнительного препарата у подростков с резистентной парциальной эпилепсией: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Российской Федерации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;(1):27-33 [Belousova ED. Efficacy and tolerability perampanela as an additional medication in adolescents with refractory partial epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in the Russian Federation. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;(1):27-33 (In Russ.)].
9. Власов ПН. Эффективность и переносимость: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого и продленного открытого исследования оценки долговременной безопасности и эффективности перампанела в РФ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;(1):10-2 [Vlasov PN. Efficacy and tolerability: results of a double-blind, placebo-controlled, and extended open study evaluating the long-term safety and efficacy perampanela in Russia. *Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;(1): 10-2 (In Russ.)].
10. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013;54(1):117-125.
11. Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012;78:1408-15. doi: 10.1212/WNL.0b013e318254473a
12. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia*. 2014;55:1058-68. doi: 10.1111/epi.12643
13. Steinhoff BJ, Bacher M, Bast T, et al. First clinical experiences with perampanel — the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia*. 2014;55 (Suppl 1):16-8. doi: 10.1111/epi.12492
14. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013;54:117-25. doi: 10.1111/j.15281167.2012.03638.x
15. Steinhoff BJ, Hamer H, Trinka E, et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*. 2014;108:986-8. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.03.015
16. Renroe B, Yang H, Williams B. Interim efficacy and safety analysis of adjunctive perampanel in the adolescent population from the extension phase of 3 double-blind, placebo-controlled phase 3 (core) studies in patients with refractory partial-onset seizures. 42nd Annual Meeting of the Child Neurology Society; 30 Oct-2 Nov 2013; Austin, TX, USA, 2013.
17. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*. 2013;54(1):199-203. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x
18. Meador KJ, Yang H, Pina-Garza JE, et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia*. 2016;57(2):243-51. doi: 10.1111/epi.13279
19. Patsalos PN. Drug Interactions With the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs) — Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clin Pharmacokinet*. 2013a;(52):927-66. doi: 10.1007/s40262-013-0087-0
20. Patsalos PN. Drug Interactions with the Newer antiepileptic drugs (AEDs) — Part 2: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs and Drugs Used to Treat Non-epilepsy Disorders. *Clin Pharmacokinet*. 2013b;52:1045-61. doi: 10.1007/s40262-013-0088-z

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.

В настоящей статье приводятся данные о применении лекарственного препарата по незарегистрированным показаниям (не содержащимся в зарегистрированной инструкции по применению). Эти данные являются результатом научных исследований авторов статьи и приводятся исключительно для целей обмена научными знаниями. ООО «Эйсай» не занимается и ни в какой мере не способствует продвижению или применению лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям.

Ермоленко Н.А., Захарова Е.И., Бучнева И.А.

БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», Воронеж, Россия
394024, Воронеж, ул. Бурденко, 1

Клинико-электроэнцефалографические особенности течения хронических тикозных расстройств у детей и подростков

Одной из актуальных проблем педиатрической неврологии являются хронические тикозные расстройства (ХТР), увеличение распространенности которых связано с недифференцированной терапией без учета сопутствующей патологии. Цель настоящего исследования – повышение эффективности диагностики и терапии тикозных расстройств у детей и подростков с учетом данных видео-электроэнцефалографического (ЭЭГ) мониторинга.

Пациенты и методы. В исследование вошло 116 пациентов с диагнозом ХТР – 83 (71,6%) мальчика и 33 (28,4%) девочки в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст $9,0 \pm 3,0$ года), проходивших обследование в специализированном неврологическом отделении Воронежской областной детской клинической больницы №1 в период 2010–2014 гг. Исследование состояло из двух этапов: на первом этапе проводилось клинико-лабораторное и нейрофизиологическое обследование; второй этап включал дифференцированную терапию. Для определения тяжести тиков использовалась Йельская полная шкала тяжести тиков (YGTSS). Диагноз эпилепсии устанавливался в соответствии с проектом классификации эпилептических приступов и эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги. Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился в состоянии бодрствования, а также дневного и/или ночного сна.

Результаты и обсуждение. Эпилептиформная активность на ЭЭГ зарегистрирована у 46,6% пациентов, коморбидность ХТР и эпилепсии установлена в 16,4% случаев. Факторами риска возникновения эпилепсии у детей с ХТР и эпилептиформной активностью на ЭЭГ являются: изолированные моторные тики в области лица ($p=0,0023$), эпилептогенные изменения на магнитно-резонансной томографии ($p=0,01$), ремиттирующее течение ($p=0,02$), ранний возраст развернутой клинической картины тикозного расстройства ($p=0,02$). Терапия ХТР противоэпилептическими препаратами (вальпроевая кислота пролонгированного действия) эффективна и безопасна как в отношении эпилептических приступов (ремиссия в 85,7% случаев), так и в отношении тиков с улучшением в 81,5% случаев при длительности удержания на терапии в течение 2–3 лет. Терапия препаратами, снижающими передачу дофамина, эффективна в отношении тиков, однако при длительности приема более 6 мес повышается риск присоединения эпилептических приступов у пациентов с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (феномен вторичной билатеральной синхронизации зарегистрирован у 42,9% больных, эпилептические приступы – у 14,3% больных).

Ключевые слова: хронические тикозные расстройства; диагностика; электроэнцефалография; терапия; противоэпилептические препараты; эпилептические приступы; нежелательные явления.

Контакты: Наталия Александровна Ермоленко; ermola@bk.ru

Для ссылки: Ермоленко НА, Захарова ЕИ, Бучнева ИА. Клинико-электроэнцефалографические особенности течения хронических тикозных расстройств у детей и подростков. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(специвыпуск 1):18–23.

Clinical and electroencephalographic characteristics of chronic tic disorders in children and adolescents

Ermolenko N.A., Zakharova E.I., Buchneva I.A.

Voronezh Regional Children's Clinical Hospital One, Voronezh, Russia
1, Burdenko St., Voronezh 394024

Chronic tic disorders (CTDs) are one of the relevant problems of pediatric neurology, the higher prevalence of which is associated with undifferentiated therapy without considering comorbidity.

Objective: to enhance the efficiency of diagnosis and therapy of tic disorders in children and adolescents in terms of video-electroencephalography (EEG) monitoring data.

Patients and methods. The investigation enrolled 116 patients, including 83 (71.6%) boys and 33 (28.4%) girls at the age of 3 to 15 years (mean age, 9.0 ± 3.0 years), diagnosed with CTD who had been examined at the Specialized Neurology Department, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital One, in the period 2010–2014. The investigation consisted of two steps: 1) clinical, laboratory, and neurophysiologic examination; 2) differentiated therapy. The Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) was used. The diagnosis was established in accordance with the draft classification of epileptic seizures and epilepsy syndromes by the International League Against Epilepsy. Video-EEG monitoring was carried out in an awake state and during daytime and/or nighttime sleep.

Results and discussion. EEG epileptiform activity was recorded in 46.6% of the patients; a concurrence of CTDs and epilepsy was ascertained in 16.4% of cases. The risk factors of epilepsy in children with CTDs and EEG epileptiform activity are isolated motor tics in the facial region ($p=0.0023$), MRI epileptogenic changes ($p=0.01$), a remitting course ($p=0.02$), and an early age at the full-scaled picture of tic disorder

($p=0.02$). CTD therapy with antiepileptic drugs (extended-release valproic acid) was effective and safe in both epileptic seizures (remission in 85.7% of cases) and tics with an improvement in 81.5% of cases with retention in therapy during 2–3 years. Therapy with dopamine transmission-lowering drugs was effective against tics; however, their intake for more than 6 months increased a risk for added epileptic seizures in patients with EEG epileptiform activity (the secondary bilateral synchronization phenomenon and epileptic seizures were recorded in 42.9 and 14.3% of the patients, respectively).

Keywords: chronic tic disorders; diagnosis; electroencephalography; therapy; antiepileptic seizures; adverse events.

Contact: Natalia Aleksandrovna Ermolenko; ermola@bk.ru

For reference: Ermolenko NA, Zakharova EI, Buchneva IA. Clinical and electroencephalographic characteristics of chronic tic disorders in children and adolescents. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (Special Issue – 1):18–23.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-1S-18-23>

Тикозные расстройства (ТР) являются актуальной проблемой педиатрической неврологии в связи с их высокой распространенностью – от 8,5 до 240 случаев на 1000 детского населения – и социальной значимостью из-за высокого риска хронизации [1–3]. Хронические формы ТР встречаются у 1,6–10% детей, а наиболее тяжелые хронические ТР (ХТР) значительно влияют на качество жизни, в том числе и взрослых пациентов [1, 4, 5]; частота встречаемости ТР у взрослых составляет 0,5% [6].

Известно, что ТР часто сопровождаются коморбидными состояниями: обсессивно-компульсивным расстройством, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью; когнитивными нарушениями [7–10], эпилепсией [11].

На сегодняшний день работ, посвященных коморбидности ТР и эпилепсии, в современной литературе недостаточно [12–15].

Дальнейшие исследования в этой области чрезвычайно важны, так как традиционно и широко назначаемыми препаратами в лечении ТР являются препараты, снижающие передачу дофамина (ПСПД), которые должны с осторожностью применяться у больных эпилепсией [16].

Целью настоящего исследования было повышение эффективности диагностики и терапии ТР у детей и подростков с учетом данных видео-электроэнцефалографического (ЭЭГ) мониторинга.

Пациенты и методы. В исследование включались пациенты в возрасте от 3 до 15 лет с ХТР с длительностью заболевания свыше 1 года. Критериями исключения из исследования были: транзиторные ТР, текущий церебральный процесс, гиперкинетический синдром на фоне резидуального поражения головного мозга, осложнения лекарственной терапии, эпилептические приступы без ХТР. На основании критериев включения и исключения в исследование вошло 116 пациентов с диагнозом ХТР – 83 (71,6%) мальчика и 33 (28,4%) девочки (соотношение 2,5:1) в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст $9,0 \pm 3,0$ года), проходивших обследование в специализированном неврологическом отделении Воронежской областной детской клинической больницы №1 в период 2010–2014 гг.

Исследование состояло из двух этапов: на первом проводилось клинико-лабораторное и нейрофизиологическое обследование, включавшее видео-ЭЭГ-мониторинг у детей и подростков с ХТР. Второй этап включал дифференцированную терапию с учетом данных видео-ЭЭГ-мониторинга и проспективное изучение клинического течения ХТР в те-

чение 1–5 лет (медиана – 2 года) и эффективности лечения производными гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), противоэпилептическими препаратами (ПЭП) и ПСПД в двух группах сравнения.

Для определения тяжести тиков использовалась Йельская полная шкала тяжести тиков (YGTSS) [17]. Оценивались отдельные признаки тиков (моторных и вокальных): количество, частота, интенсивность, сложность, интерференция; каждый признак отдельно оценивался по пятибалльной шкале. Тяжесть ТР оценивалась после суммирования баллов: от 1 до 19 баллов – легкая степень тяжести; от 20 до 29 – средняя; 30–39 – тяжелая; 40–50 – очень тяжелая степень.

Диагноз эпилепсии устанавливался в соответствии с проектом классификации эпилептических приступов и эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги (ILAE report. Commission on terminology and classification, 2001).

Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился на базе компьютерного комплекса электроэнцефалографа-анализатора «Энцефалан 9» (Медиком-МТД, Таганрог, Россия) в состоянии бодрствования, а также дневного и/или ночного сна с использованием 19 накожных электродов, наложенных по стандартной схеме «10–20». Основные характеристики ЭЭГ пациентов с ХТР сопоставлялись с контрольной группой ($n=30$), которая формировалась в соответствии с основными нормативными характеристиками в возрастном аспекте.

Оценка когнитивных функций у детей дошкольного возраста осуществлялась с помощью клинико-психологической методики с использованием формализованных карт психоневрологического обследования и динамического наблюдения за крупной и мелкой моторикой, экспрессивной и импрессивной речью, полимодальным восприятием, интеллектуальным развитием, игровой деятельностью [18, 19]. У детей старше 5 лет проводилось нейропсихологическое обследование [20]. Использовались проекционные техники, тест Люшера, визуальные аналоговые шкалы, адаптированный вариант методики Векслера, шкала Свенсона SNAP-IV, шкала Йеля–Брауна, психометрическая шкала Корак, шкала тревожности Спилберга в модификации Ю.Л. Ханина.

Нейровизуализация (магнитно-резонансная томография – МРТ – головного мозга) проводилась на томографе Philips Intera 1,5 Тесла.

Терапия, проводившаяся пациентам, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Фармакотерапия ХТР

Название препарата	Начальная доза, мг/кг/сут	Терапевтическая доза, мг/кг/сут в сутки	Кратность приема мг/сут	Наращивание дозы	Продолжительность лечения, мес	
					min	max
Гопантевая кислота (пантокальцин)	500–750 мг/сут	750–2000	3	7–12 дней	3	6
Метоклопрамид (церукал)	0,25–0,5	0,5–1,0	3	0,25 мг/кг/сут 1 раз в 7 дней	3	24
Тиаприд	3,0	4,0–5,0	3	3,0 мг/сут 1 раз в 5 дней	3	24
Вальпроевая кислота пролонгированная (депакин хроносфера)	10,0–15,0	20,0–25,0	2	10 мг/кг/сут 1 раз в 7 дней	6	36

Таблица 2. Распределение детей в соответствии с возрастом и тяжестью тиков по Йельской шкале на момент поступления в стационар (n=116)

Степень тяжести тиков (баллы)	Возрастные группы, число детей, n (%)		
	3–6 лет	7–12 лет	13–15 лет
Легкая (до 20)	13 (11,2)	25 (21,6)	3 (2,5)
Средняя (20–29)	8 (6,9)	30 (25,9)	6 (5,2)
Тяжелая (30–39)	4 (3,5)	19 (16,3)	6 (5,2)
Очень тяжелая (40–50)	–	2 (1,7%)	–
Всего	25 (21,6)	76 (65,5)*	15 (12,9)

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с возрастными группами 3–6 и 13–15 лет.

Оценка эффективности терапии детей и подростков основывалась на совокупности признаков, определяющих выраженность ХТР и коморбидной патологии. Вычислялся общий балл (ОБ), значение которого было в диапазоне от 0 до 5. ХТР и коморбидная патология с ОБ от 0 до 1 балла расценивались как нарушения легкой степени, 2–3 балла – умеренной степени и 4–5 баллов – значительной степени.

Результаты. Большинство детей и подростков (64,7%; $n=75$) поступали в стационар со среднетяжелыми и тяжелыми формами ХТР (табл. 2). Самую многочисленную возрастную группу составили дети от 7 до 12 лет (65,5%; $n=76$).

Выделены пациенты с ремиттирующим (70,7%, $n=82$), стационарным (27,6%, $n=32$) и прогрессирующим (1,7%, $n=2$) течением ХТР. Хронический ремиттирующий тип течения ТР преобладал у детей до 12 лет ($p < 0,05$), хронический стационарный – у подростков 13–15 лет ($p < 0,05$).

Данные анамнеза позволили выявить у 36,2% ($n=42$) пациентов с ХТР наследственную отягощенность по психоневрологической патологии. Наиболее часто у родственников первой степени родства выявлялись ТР (17,2%) и эпилепсия (8,6%). В перинатальном периоде достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечалось гипоксическое поражение центральной нервной системы – у 54 (43,1%) пациентов с ХТР по сравнению с дисметаболическим, травматическим поражением центральной нервной системы и внутриутробной инфекцией – в 11 (9,5%), 3 (2,6%) и 7 (6%) случаях соответственно.

Изучение провоцирующих факторов ТР показало, что наиболее значимым является эмоциональный стресс (конфликтные ситуации в семье и школе, первые посещения ребенком детского сада или школы, развод родителей); он отмечался у 67,2% детей.

На первом этапе исследования после проведения видео-ЭЭГ-мониторинга все пациенты ($n=116$) были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия эпилептиформной активности на ЭЭГ: I группа – пациенты с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (46,6%, $n=54$); II группа – пациенты без эпилептиформной активности на ЭЭГ (53,4%, $n=62$). Соотношение мальчиков и девочек в двух группах не различалось и составило 2,5:1.

Средний возраст дебюта ТР составил $5,5 \pm 2,3$ года и не различался в двух группах сравнения, однако у пациентов I группы отмечался более ранний возраст развернутой клинической картины ($p=0,02$) по сравнению с пациентами II группы, в связи с чем пациенты I группы обращались в стационар на 1,5 года раньше (рис. 1), чем пациенты II группы (в возрасте $7,3 \pm 2,2$ года против $8,1 \pm 2,4$ года). Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом развернутой клинической картины и возрастом поступления в стационар в двух группах сравнения ($R=0,76$, $p < 0,05$).

Средний балл тяжести при поступлении в стационар в I группе составил $22,9 \pm 8,0$ (9–39 баллов) с медианой 21 балл, во II группе – $24,6 \pm 8,0$ (12–41 балл) с медианой 24 балла (рис. 2), что соответствует средней степени тяжести без статистически значимых различий в двух группах.

В I группе незначительно преобладали дети с распространенными тиками – 55,6% ($n=30$) против 43,5% ($n=27$) во II группе, также выявлено достоверно больше ($p=0,003$) детей с изолированными моторными тиками в области лица в I группе – 24,1% ($n=13$) против 4,8% ($n=3$) пациентов II группы. В случаях сочетания ХТР и эпилепсии ($n=19$) изолированные моторные тики в области лица были зарегистрированы в 7 (36,8%) случаях. Во II группе достоверно чаще отмечались генерализованные тики – в 34 (54,8%) случаях против 20 (37,0%) в I группе ($p=0,05$).

Ремиттирующее течение ХТР отмечено достоверно чаще ($p=0,03$) в I группе – в 44 (81,5%) случаях, по сравнению с 38 (61,3%) случаями во II группе. Стационарное течение достоверно чаще ($p=0,04$) регистрировалось у пациентов II группы – 22 (35,5%) по сравнению с 10 (18,5%) пациентами I группы. Прогрессирующее течение наблюдалось только у пациентов II группы – в 2 (1,7%) случаях.

Сопутствующая патология была зарегистрирована у большинства пациентов с ХТР – в 97 (83,6%) случаях. Наиболее часто ХТР сопровождалась синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (34,5%), обсессивно-компульсивным расстройством (25,0%), диссомниями (27%), хронической патологией носа, глотки или гортани (24,1%), когнитивными нарушениями (19,8%) и эпилепсией (16,4%).

Когнитивные нарушения достоверно чаще ($p<0,05$) регистрировались у пациентов I группы – в 14 (25,9%) случаях, по сравнению с 9 (14,5%) пациентами II группы.

Эпилепсия зарегистрирована у 19 (16,4%) пациентов с ХТР, из них в 6 (31,6%) случаях эпилептические приступы были впервые выявлены при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга в рамках данного исследования.

У 17 (89,5%) пациентов диагностированы фокальные эпилепсии, в том числе в 8 (42,1%) случаях – эпилепсии, ассоциированные с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста и в 9 (47,4%) случаях – симптоматические фокальные эпилепсии. Генерализованные эпилепсии выявлены лишь у 2 (10,5%) пациентов, во всех случаях – юношеская миоклоническая эпилепсия.

Эпилептические приступы в подавляющем большинстве случаев (79,0%; $n=15$) присоединялись после начала ТР. Средний возраст присоединения эпилептических приступов составил $8,3 \pm 2,7$ года. Только у 2 (10,5%) пациентов тики появились после манифестации эпилептических приступов.

Визуальный анализ эпилептиформной активности показал преобладание регионарной эпилептиформной активности (44,8%, $n=52$) над генерализованной (1,7%, $n=2$), в том числе в 15 (12,9%) случаях были выявлены регионарные и мультифокальные паттерны спайк-волна, идентичные доброкачественным эпилептиформным разрядам детского возраста.

При проведении нейровизуализации потенциально эпилептогенные

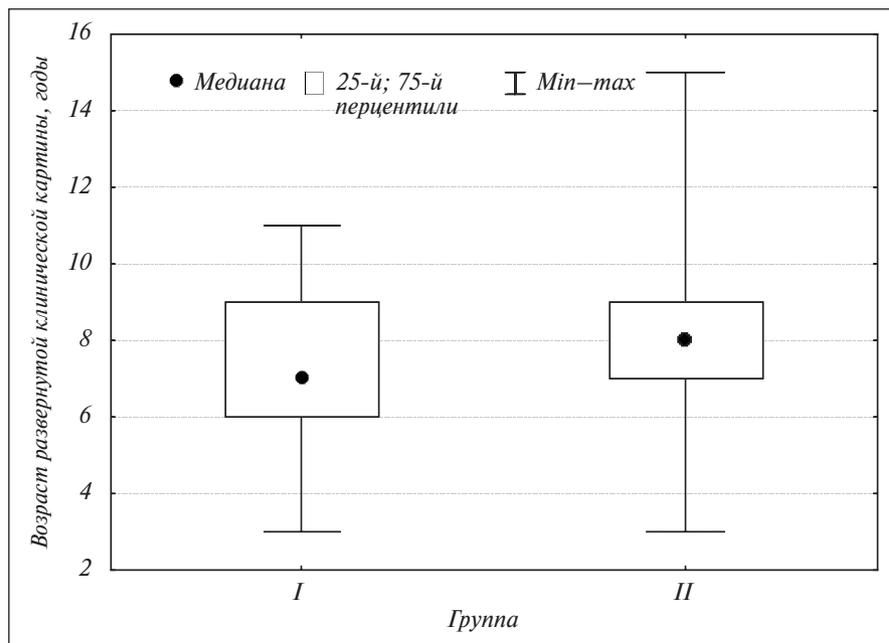


Рис. 1. Распределение (медиана, верхний и нижний квартили) возраста развернутой клинической картины в двух исследуемых группах

структурные изменения головного мозга достоверно чаще ($p<0,05$) выявлялись в I группе пациентов в сравнении со II группой (22,9%, $n=11$ против 6,8%, $n=4$).

Для выявления факторов риска возникновения эпилептических приступов у детей и подростков с ХТР проводился корреляционный анализ. Факторами риска возникновения эпилепсии, коррелирующими с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, являются: изолированные моторные тики в области лица ($p=0,0023$), эпилептогенные изменения на МРТ ($p=0,01$), ремиттирующее течение ($p=0,02$), ранний возраст развернутой клинической картины ТР ($p=0,02$).

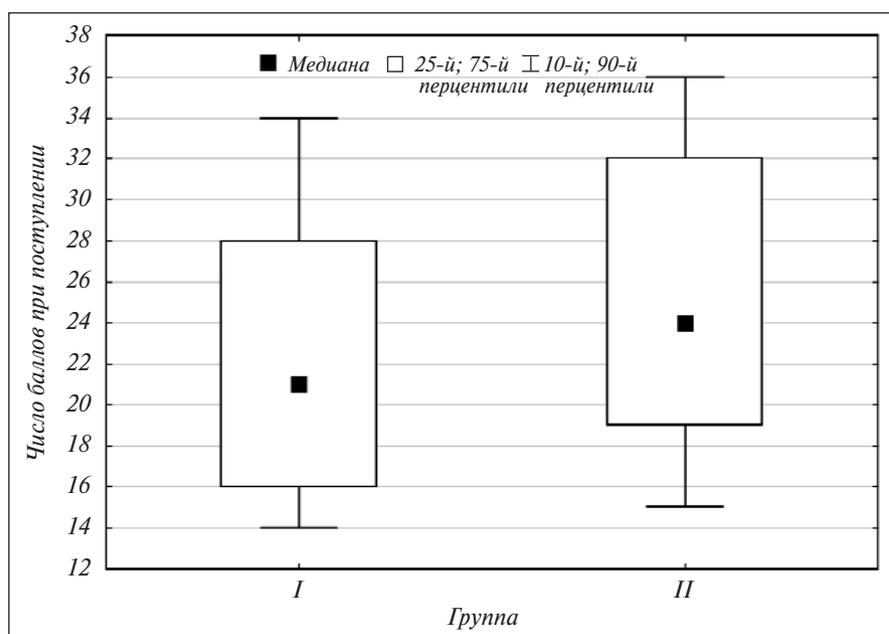


Рис. 2. Распределение тяжести тиков (в баллах) при поступлении в стационар

Для II группы пациентов установлена связь признака «отсутствие epileptiformной активности на ЭЭГ» с такими признаками, как генерализованный тик ($p=0,05$) и стационарное течение ($p=0,04$).

Противотиковая терапия проводилась на втором этапе исследования. Пациенты двух групп сравнения (I группа – $n=54$, II группа – $n=62$) получали лечение препаратами с тремя различными механизмами действия: 1) производные ГАМК (I группа, $n=24$, и II группа, $n=31$); 2) ПСПД (I группа, $n=21$, и II группа, $n=31$); 3) ПЭП (I группа, $n=27$, и II группа, $n=8$). Сопоставление эффективности терапии ХТР у детей в двух группах сравнения проводилось на основании изменения балла тяжести тиков (по Йельской шкале) до и после лечения.

Терапия ПЭП эффективна и безопасна у детей и подростков с хроническими тиковыми расстройствами в отношении как epileptических приступов (ремиссия в 85,7% случаев), так и тиков с улучшением в 81,5% случаев при длительности удержания на терапии в течение 2–3 лет. Терапия ПСПД эффективна в отношении тиков с улучшением у 77,4% пациентов, однако при длительности приема более 6 мес повышается риск присоединения epileptических приступов у пациентов с epileptiformной активностью на ЭЭГ (феномен вторичной билатеральной синхронизации зарегистрирован у 42,9% больных, epileptические приступы – у 14,3% больных). Менее эффективными в лечении ХТР являются производные ГАМК.

У детей и подростков с ХТР без epileptiformной активности на ЭЭГ с сопутствующими нарушениями поведения средствами выбора являются ПСПД.

Обсуждение. Работ, посвященных коморбидности ТР и epilepsии, в современной литературе недостаточно [12–14]. Представлены единичные публикации об использовании метода видео-ЭЭГ-мониторинга для дифференциальной диагностики тиков и epileptических приступов [21, 22].

В настоящем исследовании больных с ХТР с применением метода видео-ЭЭГ-мониторинга epileptiformная активность на ЭЭГ зарегистрирована у 46,6% пациентов, а коморбидность ХТР и epilepsии установлена в 16,4% случаев. Согласно данным литературы, частота встречаемости epileptiformных изменений на ЭЭГ у больных с хроническими тиками может достигать 60% [12, 13, 23].

Принимая во внимание проекцию лицевой мускулатуры в сенсомоторной и орбитофронтальной коре головного мозга, которая участвует в генезе как тиковых расстройств [24, 25], так и irritативных процессов при фокальных epileptических приступах (гемифациальных, фа-

рингооральных), учитывалось число пациентов с изолированной локализацией моторных тиков в области лица. В I группе было достоверно больше детей и подростков с моторными тиками в области лица (24,1%) с рисунком тика в виде морганий, зажмуриваний, вращений и отведений глазных яблок, подергиваний носа и рта, в сравнении с числом детей во II группе (4,8%). Выявленная связь моторных тиков в области лица с epileptiformными изменениями на ЭЭГ дает возможность предположить наличие общих патогенетических механизмов этих состояний, связанных с irritативными процессами в моторной коре, контролирующей мускулатуру лица.

Установленная корреляционная связь признака «epileptiformная активность на ЭЭГ» с моторными тиками в области лица, epileptогенными изменениями на МРТ, ремиттирующим течением ТР может иметь диагностическое значение для выявления больных с высоким риском epileptiformной активности на ЭЭГ и соответственно риском возникновения epileptических приступов.

Были изучены эффективность, переносимость и продолжительность лечения лекарственными препаратами, наиболее часто назначаемыми при лечении ХТР [26, 27]: производными ГАМК, ПСПД и ПЭП.

Недифференцированная терапия ХТР ПСПД без учета коморбидности с epilepsией приводит к возрастанию числа пациентов с медикаментозно-резистентными формами ХТР [28, 29], а также к таким нежелательным явлениям, как присоединение epileptических приступов [16]. Установлено, что в терапии ХТР в сочетании с epileptическими приступами и/или epileptiformными изменениями на ЭЭГ наиболее эффективными являются ПЭП (вальпроаты пролонгированного действия), эффективность которых в лечении ХТР была доказана в работах отечественных и зарубежных авторов [30–34].

Таким образом, у детей и подростков с ХТР epileptiformная активность на ЭЭГ регистрируется в 46,6% случаев, и в 16,4% случаев она сопровождается текущими epileptическими приступами. Факторами риска возникновения epilepsии, коррелирующими с epileptiformной активностью на ЭЭГ, являются: изолированные моторные тики в области лица ($p=0,0023$), epileptогенные изменения на МРТ ($p=0,01$), ремиттирующее течение ($p=0,02$), ранний возраст развернутой клинической картины ТР ($p=0,02$).

В случаях сочетания ХТР с epileptическими приступами и/или epileptiformной активностью на ЭЭГ средствами выбора терапии являются ПЭП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зыков ВП. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей: руководство для врачей. Москва: Триада-Х; 2008. С. 187–212 [Zykov VP. *Diagnostika i lechenie nasledstvennykh zaboolevaniy nervnoy sistemy u detei: Rukovodstvo dlya vrachei* [Diagnosis and treatment of hereditary diseases of the nervous system in children: Guide for physicians]. Moscow: Triada-X; 2008. P. 187–212].
2. Swain JE. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(8):947–68. doi: 10.1097/chi.0b013e318068fbfc

3. Scharf JM. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon longitudinal study of parents and children cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(2):192–201. doi: 10.1016/j.jaac.2011.11.004
4. Fernandez-Alvarez E. Movement disorders in children: recent advances in management. *Indian J Pediatr*. 2009;76(5):531–6. doi: 10.1007/s12098-009-0138-6
5. Plessen KJ. Tic disorders and Tourette's syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(1):55–60. doi: 10.1007/s00787-012-0362-x
6. Bitsko RH, Holbrook JR, Visser SN, et al.

A National Profile of Tourette Syndrome, 2011–2012. *J Dev Behav Pediatr*. 2014;35(5): 317–22. doi: 10.1097/DBP.0000000000000065

7. Бегашева ОИ. Когнитивные нарушения у больных тиковыми гиперкинезами и синдромом Туретта детского возраста: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 120 с. [Begasheva OI. *Kognitivnye narusheniya u bol'nykh tikoznymi giperkinezami i sindromom Turetta detskogo vozrasta: Diss. ... kand. med. nauk* [Cognitive impairment in patients with tic hyperkineses and Tourette syndrome of childhood: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2003. 120 p.]

8. Колчанова МИ. Клинико-электрофизиологическая и нейропсихологическая характеристика детей с тикозными гиперкинезами, методы комплексной терапии: Дисс. ... канд. мед. наук. Пермь; 2008. 159 с. [Kolchanova MI. *Kliniko-elektrofiziologicheskaya i neiropsikhologicheskaya kharakteristika detei s tikoznymi giperkinezami, metody kompleksnoi terapii*: Diss. ... kand. med. nauk [Clinical and electrophysiological and neuropsychological characteristics of children with tic hyperkineses, methods of complex therapy]: Diss. ... Cand. Med. Sci., Perm'; 2008. 159 p.]
9. Чутко ЛС, Сурушкина СЮ, Никишена ИС и др. Лечение синдрома дефицита внимания с коморбидными тикозными гиперкинезами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;(2):45-8 [Chutko LS, Surushkina SYu, Nikishena IS, et al. The treatment of attention deficit disorder with comorbid tic hyperkineses. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;(2):45-8 (In Russ.)].
10. Айтбеков КА. Клинико-психофизиологическая характеристика детей с различными тиками: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2011. 126 с. [Aitbekov KA. *Kliniko-psikhofiziologicheskaya kharakteristika detei s razlichnymi tikami*: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Clinical and psycho-physiological characteristics of children with different types: Authoref. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. St. Petersburg; 2011. 126 p.]
11. Фесенко ЮА. Исследование резидуально-неврологических синдромов у детей (новые подходы к диагностике и лечению заикания, гиперактивности, тиков и энуреза): Дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2005. 210 с. [Fesenko YuA. *Issledovanie rezidual'no-nevrologicheskikh sindromov u detei (novyye podkhody k diagnostike i lecheniyu zaikaniya, giperaktivnosti, tikov i enureza)*: Diss. ... dokt. med. nauk [Research-residual neurological syndromes in children (new approaches to diagnosis and treatment of stuttering, hyperactivity, tics and enuresis): Diss. ... Doct. Med. Sci.]. St. Petersburg; 2005. 210 p.]
12. Шевельчинский СИ. Поведенческие расстройства у детей, связанные с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (клинико-электроэнцефалографическое исследование): Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004. 110 с. [Shevel'chinskii SI. *Povedencheskie rasstroistva u detei, svyazannyye s epileptiformnoy aktivnost'yu na EEG (kliniko-elektroentsefalograficheskoye issledovanie)*: Diss. ... kand. med. nauk [Behavioral disorders in children associated with epileptiform activity on EEG (electroencephalographic-clinical research): Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2004. 110 p.]
13. Карелина ИВ. Тикозное расстройство с затяжным течением у детей и подростков (клиника, патогенез, терапия): Дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург; 2005. 229 с. [Karelina IV. *Tikoiznoye rasstroistvo s zatyazhnym techeniem u detei i podrostkov (klinika, patogenez, terapiya)*: Diss. ... kand. med. nauk [Tic disorder with a prolonged course in children and adolescents (clinic, pathogenesis, therapy): Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Orenburg; 2005. 229 p.]
14. Ноговицин ВЮ. Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм доброкачественных эпилептиформных нарушений детства: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2006. 114 с. [Nogovitsin VYu. *Kliniko-elektroentsefalograficheskii polimorfizm dobrokachestvennykh epileptiformnykh narushenii detstva*: Diss. ... kand. med. nauk [Clinical and EEG epileptiform polymorphism benign disorders of childhood: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2006. 114 p.]
15. Томенко ТР. Клинико-электроэнцефалографические и нейропсихологические характеристики детей с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2008. 147 с. [Tomenko TR. *Kliniko-elektroentsefalograficheskii i neiropsikhologicheskii kharakteristiki detei s dobrokachestvennymi epileptiformnymi patternami detstva*: Diss. ... kand. med. nauk [Clinical EEG and neuropsychological characteristics of children with benign epileptiform patterns of childhood: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2008. 147 p.]
16. Vidal 2012. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Москва: Астра-ФармСервис; 2012 [Vidal 2012. Reference Vidal. *Drugs in Russia* Moscow: AstraFarmServis; 2012].
17. Leckman JF. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28(4):566-73. doi: 10.1097/00004583-198907000-00015
18. Скворцов ИА. Неврология развития: практическое руководство. Москва: Литера; 2008. 544 с. [Skvortsov IA. *Nevrologiya razvitiya: Prakticheskoye rukovodstvo* [Neurology Development: A Practical Guide]. Moscow: Littera; 2008. 544 p.]
19. Ермоленко НА. Варианты психоневрологического развития в норме и патологии у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Воронеж; 2006. 47 с. [Ermolenko NA. *Varianty psikhonevrologicheskogo razvitiya v norme i patologii u detei*: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Options neuropsychiatric development in health and disease in children: Authoref. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Voronezh; 2006. 47 p.]
20. Ахутина ТВ, Пылаева НМ. Нейропсихологическое тестирование: обзор современных тенденций. К 110-летию со дня рождения А.Р. Лурия. Клиническая и специальная психология. 2012;2. Портал психологических изданий PsyJournals.ru [Электронный ресурс]. Режим доступа http://psyjournals.ru/psyclin/2012/n2/52599_full.shtml [Akhutina TV, Pylaeva NM. Neuropsychological testing: an overview of current trends. By the 110th anniversary of the birth of AR Luria. *Clinical and special psychology*. 2012; 2. Portal psychological publications PsyJournals.ru [electronic resource]. Available from: http://psyjournals.ru/psyclin/2012/n2/52599_full.shtml].
21. Айвазян СО. Дифференциальный диагноз эпилептического и неэпилептического миоклонуса у детей. Российский Вестник перинатологии и педиатрии. 2009;(1):28-36 [Aivazyan SO. The differential diagnosis of epileptic and non-epileptic myoclonus in children. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2009;(1):28-36 (In Russ.)].
22. Зыков ВП, Айвазян СО, Ширяев ЮС. Дифференциальная диагностика гиперкинезов с эпилептическими приступами у детей. Русский медицинский журнал. Педиатрия. 2012;(2):41-6 [Zykov VP, Aivazyan SO, Shiryaev YuS. Differential diagnosis of hyperkinetic with epileptic seizures in children. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*.
23. Ретюнский КЮ. Системные расстройства детского и подросткового возраста с затяжным неблагоприятным течением (клиника, патогенез, терапия): Дисс. ... докт. мед. наук. Томск; 2003. 387 с. [Retyunskii KYu. *Sistemnye rasstroistva detskogo i podrostkovogo vozrasta s zatyazhnym neblagopriyatnym techeniem (klinika, patogenez, terapiya)*: Diss. ... dokt. med. nauk [Systemic disorders of childhood and adolescence with lingering unfavorable course (clinic, pathogenesis, therapy): Diss. ... Doct. Med. Sci.]. Tomsk; 2003. 387 p.]
24. Sowell ER. Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci*. 2008;11:637-9. doi: 10.1038/nn.2121
25. Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson S, et al. Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain*. 2006;129(8):2029-37. doi: 10.1093/brain/awl050
26. Зыков ВП. Тик и синдром Туретта у детей. Лечебное дело. 2009;(1):13-8 [Zykov VP. Tics of Tourette's syndrome in children. *Lechebnoye Delo*. 2009;(1):13-8 (In Russ.)].
27. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(9):884-93. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b26e9f
28. Джанумова ГМ, Будкевич АВ, Пилина ГС. Терапия тикозных гиперкинезов с коморбидным синдромом гиперактивности с дефицитом внимания у детей. Лечащий врач. 2013;(9):111 [Dzhanumova GM, Budkevich AV, Pilina GS. Therapy with comorbid tic hyperkinetic syndrome, attention deficit hyperactivity disorder in children. *Lechashchii Vrach*. 2013;(9):111 (In Russ.)].
29. Cohen SC, Leckman JF, Bloch MH. Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(6):997-1007. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.013
30. Зыков ВП, Бегашева ОИ. Ламиктал в лечении синдрома Туретта у детей. В кн.: Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва; 2005. С. 390 [Zykov VP, Begasheva OI. Lamictal to treat Tourette's syndrome in children. In: *Tezisy dokladov XII Rossiiskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo»* [Abstracts XIV Russian National Congress «Man and medicine»]. Moscow; 2005. P. 390].
31. Hedderick EF, Morris CM, Singer HS. Double-blind, crossover study of clonidine and levetiracetam in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol*. 2009;40(6):420-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.12.014
32. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown LW. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):70-3. doi: 10.1136/jnnp.2009.185348
33. Martinez-Granero MA, Garcia-Perez A, Montanes F. Levetiracetam as an alternative therapy for Tourette syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:309-16. doi: 10.2147/NDT.S6371
34. Cavanna AF, Nani A. Antiepileptic drugs and Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*. 2013;112:373-89. doi: 10.1016/B978-0-12-411546-0.00012-3

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.

Анисимова Д.В.¹, Магжанов Р.В.¹, Власов П.Н.², Петрухин В.А.³, Цевцевадзе Е.Б.³,
Нурмухаметова С.Р.¹, Гарифуллина Ф.Ю.¹

¹Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ²Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия

¹450000, Уфа, ул. Ленина, 3; ²127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

³101000, Москва, ул. Покровка, 22а

Структура гормональной патологии со стороны женской половой сферы при юношеской миоклонической эпилепсии

Цель исследования – выявить и изучить особенности гормонального статуса у женщин детородного возраста при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ).

Пациенты и методы. Проанализированы концентрации тропных и стероидных половых гормонов у 48 женщин детородного возраста, страдающих ЮМЭ и принимающих противоэпилептические препараты (ПЭП) на протяжении более года в режиме моно- и битерапии. Для сравнения показателей в контрольную группу включены 15 здоровых женщин, не принимающих ПЭП.

Результаты и обсуждение. У 66,7% пациенток выявлена гормональная дисфункция яичников, характеризующаяся достоверным повышением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона в фолликулярную фазу цикла и снижением уровня прогестерона в лютеиновую фазу в сравнении с группой контроля. На гормональные отклонения оказывали влияние длительность заболевания и возраст начала ЮМЭ. Наличие генерализованных тонико-клонических припадков в сочетании с миоклоническими приступами, битерапия, а также дебют заболевания до менархе и в период становления менструального цикла в большей степени способствовали развитию гормональных отклонений, нежели наличие у пациенток лишь миоклонических приступов, монотерапия, а также дебют заболевания после установления цикла. Наиболее часто в терапии ЮМЭ использовались вальпроаты, однако достоверных различий в гормональных отклонениях при применении ПЭП различных химических групп получено не было.

Ключевые слова: юношеская миоклоническая эпилепсия; противоэпилептическая терапия; гормональная дисфункция яичников; фолликулостимулирующий гормон; лютеинизирующий гормон; эстрадиол; прогестерон; тестостерон.

Контакты: Диана Викторовна Анисимова; diana_anisimova@mail.ru

Для ссылки: Анисимова ДВ, Магжанов РВ, Власов ПН и др. Структура гормональной патологии со стороны женской половой сферы при юношеской миоклонической эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(спецвыпуск 1):24–30.

The pattern of female genital hormonal disease in juvenile myoclonic epilepsy

Anisimova D.V.¹, Magzhanov R.V.¹, Vlasov P.N.², Petrukhin V.A.³, Tsetsevadze E.B.³, Nurmukhametova S.R.¹, Garifullina F.Yu.¹

¹Department of Neurology with Course of Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ²Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

¹3, Lenin St., Ufa 450000; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ³22a, Pokrovka St., Moscow 101000

Objective: to reveal and investigate hormonal characteristics in women of childbearing age in juvenile myoclonic epilepsy (JME).

Patients and methods. The concentrations of sex steroid and tropic hormones were analyzed in 48 women of childbearing age who suffered from JME and received monotherapy or bitherapy with antiepileptic drugs (AEDs) for more than a year. For comparison of their values, a control group included 15 healthy women who did not take AEDs.

Results and discussion. 66.7% of the patients were found to have ovarian hormonal dysfunction characterized by a significant increase in the level of luteinizing hormone and testosterone in the follicular phase of the cycle and a decrease in that of progesterone in the luteal phase compared with the control group. The hormonal deviations were influenced by disease duration and age-related onset in JME. Generalized tonic-clonic seizures concurrent with myoclonic ones, bitherapy, and disease onset before menarche and in the period of the menstrual cycle favored

the development of hormonal deviations to a greater extent than myoclonic seizures only, monotherapy, and disease onset after the establishment of the cycle. Valproates were most commonly used in the therapy of JME; however, there were no significant differences in the hormonal deficiencies when different chemical groups of AEDs were administered.

Keywords: juvenile myoclonic epilepsy; antiepileptic therapy; ovarian hormonal dysfunction; follicle-stimulating hormone; luteinizing hormone; estradiol; progesterone; testosterone.

Contact: Diana Viktorovna Anisimova; diana_anisimova@mail.ru

For reference: Anisimova DV, Magzhanov RV, Vlasov PN et al. The pattern of female genital hormonal disease in juvenile myoclonic epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016; (Special Issue 1):24–30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-24-30>

Возникновение гормональных отклонений у женщин с эпилепсией обусловлено тесной взаимосвязью наиболее эпилептогенных зон мозга (миндалевидное тело и гиппокамп) с гипоталамусом, многоуровневостью гипоталамо-гипофизарно-половой системы, провокацией гормональных отклонений эпилептическим припадком и межприступной эпилептиформной активностью, а также влиянием противоэпилептических препаратов (ПЭП) на концентрацию половых гормонов и концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) [1–3]. Часть исследователей связывают развитие гормональных нарушений с применением препаратов вальпроевой кислоты (ВК) [4, 5], однако другие авторы подобной зависимости не прослеживают [1, 6–10].

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) относится к идиопатическим генерализованным формам эпилепсии с возраст-зависимым началом и идентифицированным генетическим дефектом, с преобладанием среди пациентов лиц женского пола [2]. Дебют ЮМЭ происходит в возрасте от 7 лет до 21 года, в среднем в 13–18 лет.

Поводом для проведения данного исследования послужили актуальность эпилепсии у женщин, дебют ЮМЭ преимущественно в юношеском возрасте, в период становления менструаций. На сегодняшний день существуют лишь единичные работы, в которых рассматривалось бы развитие нейроэндокринных и репродуктивных нарушений у женщин с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии. Также отсутствуют публикации о частоте встречаемости гормональных отклонений и развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у молодых женщин с ЮМЭ [3, 11].

Цель исследования – выявить и изучить особенности гормонального статуса у женщин детородного возраста при ЮМЭ.

Пациенты и методы. Обследовано 48 женщин репродуктивного возраста, страдающих ЮМЭ и получающих ПЭП в режиме моно- и битерапии. Две пациентки на момент проведения гормональных исследований ПЭП не принимали. Критериями включения были: возраст больных от 17 до 35 лет, отсутствие эндокринных и экстрагенитальных заболеваний.

Средний возраст больных составил $24,67 \pm 0,65$ года, лиц контрольной группы – $25,28 \pm 1,98$ года. Критерии исключения: прием заместительной гормональной терапии, других гормональных средств, препаратов, влияющих на ЦНС (кроме ПЭП), не менее чем за 6 мес до начала исследования. В контрольной группе было обследовано 15 здоровых женщин детородного возраста, не получавших гормональную терапию. Все женщины дали добро-

вольное информированное согласие на проведение гормональных исследований.

Использовали специально разработанную анкету, включающую паспортные данные, сведения о возникновении и динамике заболевания, подробную характеристику приступов, информацию об эволюции приема препаратов, возникновении побочных реакций, результатов компьютерной/магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ) и динамики электроэнцефалографии (ЭЭГ), семейно-наследственный, акушерский и гинекологический анамнез. Ремиссий считали отсутствие клинических проявлений заболевания на протяжении года и более. У четырех пациенток зарегистрирована клинко-ЭЭГ-ремиссия (предоставлены результаты двухчасового видео-ЭЭГ-мониторинга).

Определение концентраций гормонов в сыворотке крови женщин проводилось с использованием иммуноферментного метода на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (США).

Гормональные исследования включали определение в сыворотке крови гипофизарных (лютеинизирующий – ЛГ, фолликулостимулирующий – ФСГ) и стероидных половых (эстрадиол – Э₂, прогестерон – ПГ, тестостерон) гормонов. Гормональные исследования проводились в дни наиболее характерных изменений концентраций: в середине фолликулярной фазы – на 5–7-й день цикла (n=48). Уровень ПГ определяли в середине лютеиновой фазы при наличии регулярного 28–30-дневного цикла. Всего пациенток с регулярным циклом было 34, однако гормональные исследования в середине лютеиновой фазы цикла были проведены всего в 20 наблюдениях. В эти же дни проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, а при отсутствии регулярного цикла УЗИ проводили на 7-й день цикла $\pm 1-2$ дня после начала последней менструации. Ни у одной пациентки гормональные исследования не проводили в ближайшие сроки (1–5 сут) после генерализованного судорожного приступа (ГСП).

СПКЯ диагностировался согласно Роттердамским критериям, принятым в 2003 г. [12], и включал: менструальную дисфункцию, ановуляторный цикл или бесплодие; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенемии, ультразвуковые признаки поликистозных яичников.

Результаты исследования подвергались статистическому анализу при помощи статистических программ Excel 2007. Нормальность распределений проверяли с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для оценки статистических различий переменных в группах здоровых и больных применяли тест Манна–Уитни. Для расчетов различий в группах более двух переменных приме-

Таблица 1. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ и здоровых женщин в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)

Гормоны	Пациентки с ЮМЭ (n=48)		Контрольная группа (n=15)
	регулярный цикл (n=34)	нерегулярный цикл (n=14)	
ФСГ, МЕ/л	5,19±1,60	5,81±1,53	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	6,12±3,87*	7,87±11,10*	3,53±2,34
Э ₂ , пмоль/л	261±143	275±136	237±100
Тестостерон, нмоль/л	1,38±0,95*	2,13±1,22*	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Таблица 2. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от длительности заболевания в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)

Гормоны	Продолжительность заболевания, годы				Контрольная группа (n=15)
	≤5 (n=12)	6–10 (n=12)	11–15 (n=18)	>15 (n=5)	
ФСГ, МЕ/л	5,26±1,50	5,61±1,54	5,14±1,87	5,92±1,13	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	5,07±2,17	9,01±2,94	4,94±1,62	10,86±7,5*	3,53±1,51
Э ₂ , пмоль/л	302,83±176,65	223,75±92,94	300,00±135,69	173,50±103,16	237,27±99,97
Тестостерон, нмоль/л	1,48±0,99	1,69±1,15	1,82±1,21	1,08±0,61	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

няли дисперсионный анализ по Краскеллу–Уоллису с множественным сравнением рангов.

Результаты. Клиническая характеристика юношеской миоклонической эпилепсии. Всего в исследование было включено 48 пациенток. Средний возраст дебюта заболевания составил 14,26±0,82 года. Манифестация заболевания до наступления менструаций выявлена у 7 (14,5%) пациенток, в период наступления менархе – у 35 (73%), после установления цикла – у 6 (16,5%). Средняя продолжительность заболевания составила 10,21±0,94 года. Длительность заболевания менее 5 лет отмечена у 12 (25%) пациенток, 6–10 лет – также у 12 (25%), 11–15 лет – у 18 (37,5%), более 15 лет – у 6 (12,5%).

Монотерапия препаратами группы ВК проводилась 29 (63%) пациенткам, леветирацетамом (ЛЕВ) – 5 (11%), топираматом (ТПМ) – 4 (9%), ламотриджином (ЛТД) – 1 (2%); комбинированная терапия препаратами группы ВК с ЛЕВ – 4 (9%), с ЛТД – 3 (6%); две пациентки ПЭП не принимали. При оценке менструальной функции нарушения в виде нерегулярности цикла выявлены у 14 (29%) пациенток, из них 10 (71,4%) принимали препараты группы ВК, ЛЕВ – 1 (7,1%), ТПМ – 1 (7,1%), комбинацию ВК с ЛЕВ – 1 (7,1%), с ЛТД – 1 (7,1%). В ремиссии находилось 13 (27,1%) пациенток. Приступы продолжались у 35 (72,9%) пациенток. Из них только миоклонические припадки отмечались у 20 (57,1%) пациенток, сочетание миоклонических с генерализованными тонико-клоническими припадками (ГТКП) – у 14 (40%), только ГТКП – у 1 (2,9%). Миоклонические припадки у 16 (80%) пациенток проявлялись при наличии провоцирующего фактора – депривации сна и/или приема алкоголя, у 1 (5%) появлялись в дни менструаций и у 3 (15%) пациенток миоклонии регистрировались почти ежедневно, независимо от влияния фактора провокации. Среди пациенток с продолжающимися ГТКП у 9 (64,3%) они носили редкий характер – не чаще одного приступа за

6–12 мес и реже на фоне проводимой терапии, но у 5 (35,7%) регистрировались с частотой один раз в месяц и реже и, как правило, были связаны с нарушением режима приема ПЭП и самостоятельным снижением суточных дозировок.

Гормональные концентрации. В табл. 1 представлены концентрации гормонов у больных ЮМЭ и у женщин контрольной группы.

Гормональный статус пациенток с ЮМЭ характеризовался достоверным повышением уровней ЛГ и тестостерона по сравнению с группой контроля независимо от регулярности цикла. При нерегулярном цикле уровень ЛГ оказался в 2,2 раза выше, чем в группе контроля, и выходил за пределы нормального диапазона. У пациенток с регулярным циклом уровень ЛГ оказался в 1,7 раза выше по сравнению с группой контроля (p<0,05). Уровень тестостерона у пациенток с нерегулярным и регулярным циклом зафиксирован достоверно более высоким, чем в группе контроля, в 2,2 и в 1,4 раза соответственно (p<0,05).

У пациенток с нерегулярным циклом отмечалась тенденция к повышению уровня ЛГ на 22,2% и тестостерона на 35,2% по сравнению с пациентками с регулярным менструальным циклом. Существенных различий в уровне ФСГ и Э₂ среди пациенток выявлено не было.

Уровень ПГ был определен у 20 пациенток ввиду того, что не все пациентки приезжали для повторного забора крови в середине лютеиновой фазы цикла. Во вторую фазу менструального цикла гормональный статус пациенток с ЮМЭ характеризовался достоверным снижением уровня ПГ в 1,9 раза по сравнению с группой контроля и составил 29,70±22,54 нмоль/л (p<0,05).

Гормональные изменения в зависимости от длительности заболевания представлены в табл. 2 и 3.

Из представленной таблицы видно, что достоверно высокие концентрации ЛГ в фолликулярную фазу цикла от-

Таблица 3. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от длительности заболевания (в лютеиновую фазу менструального цикла)*

Гормон	Продолжительность заболевания, годы				Контрольная группа (n=15)
	≤5 (n=5)	6–1 (n=6)	11–15 (n=7)	>15 (n=2)	
ПГ, нмоль/л	17,2±7,1*	47,6±15,6	46,2±26,1	31,5±2,1	55,08±14,06

Примечание. * – межгрупповые различия достоверны в подгруппах с ЮМЭ (p<0,05).

Таблица 4. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от возраста дебюта заболевания в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)*

Гормоны	Возраст дебюта приступов			Контрольная группа (n=15)
	до менархе (n=7)	в период менархе (n=35)	после установления цикла (n=6)	
ФСГ, МЕ/л	5,27±1,91	5,40±1,63	5,31±1,09	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	8,16±7,00*	5,39±2,42*	12,21±16,59	3,53±1,51
Э, пмоль/л	224,14±173,24	265,04±132,80	311,17±148,10	237,27±99,97
Тестостерон, нмоль/л	1,68±1,40	1,63±1,05*	1,34±1,04	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Таблица 5. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от возраста дебюта заболевания (в лютеиновую фазу цикла)*

Гормоны	Возраст дебюта приступов			Контрольная группа (n=15)
	до менархе (n=2)	в период менархе (n=16)	после установления цикла (n=2)	
ПГ, нмоль/л	22,3±22,1*	30,9±24,5*	27,4±4,9*	55,08±14,06

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Таблица 6. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от эффективности терапии в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)*

Гормоны	Эффективность терапии				Контрольная группа (n=15)
	Ремиссия (n=13)	Миоклонии (n=20)	Миоклонии + ГТКП (n=14)	ГТКП (n=1)	
ФСГ, МЕ/л	5,59±1,31	5,40±1,66	5,00±1,09	3,69	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	5,47±1,87*	5,03±1,50*	10,38±11,57*	1,5	3,53±1,51
Э, пмоль/л	257,46±134,75	255,60±156,70	272,89±130,37	385	237,27±99,97
Тестостерон, нмоль/л	2,00±1,30*	1,23±0,77*	1,65±1,21*	0,69	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05). Пациентки, у которых регистрировались только миоклонические приступы, находящиеся в ремиссии, принимали один ПЭП; 5 (35,7%) пациенток, у которых помимо миоклонических приступов периодически регистрировались ГТКП, получали терапию двумя ПЭП.

мечены только при длительности заболевания ЮМЭ свыше 15 лет: уровень ЛГ был в 3,1 раза выше, чем в группе контроля (p=0,0039). При этом анализ меньшей длительности заболевания в динамике не показал линейной зависимости данного тропного гормона передней доли гипофиза.

При длительности заболевания ≤5 лет гормональный статус пациенток характеризовался достоверным снижением уровня ПГ по сравнению с пациентками, длительность заболевания которых составила 6–10 лет и более (p=0,0307), что, возможно, было обусловлено более молодым возрастом пациенток данной группы. Средний возраст пациенток с длительностью заболевания ≤5 лет составил 21,6 года, тогда как в группах пациенток с длительностью заболевания 6–10 лет – 23,7 года, 11–15 лет –

27,8 года и в группе с длительностью заболевания свыше 15 лет – 30,8 года.

Гормональный статус пациенток в зависимости от возраста дебюта заболевания представлен в табл. 4 и 5.

Гормональный статус пациенток с ЮМЭ характеризовался достоверным повышением уровня ЛГ при дебюте заболевания до менархе и в период становления цикла в 2,3 и 1,5 раза соответственно по сравнению с контрольной группой. Также у всех пациенток, вне зависимости от возраста дебюта заболевания, была выявлена недостаточность лютеиновой фазы цикла, с достоверно низкими концентрациями ПГ (p<0,05).

Гормональные концентрации в зависимости от эффективности терапии ЮМЭ представлены в табл. 6 и 7.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 7. *Гормональный статус у пациенток с ЮМЭ в зависимости от эффективности терапии (в лютеиновую фазу цикла)*

Гормон	Ремиссия (n=6)	Миоклонии (n=8)	Миоклонии + ГСП (n=5)	ГСП (n=1)	Контрольная группа (n=15)
ПГ, нмоль/л	34,0±21,5*	35,18±21,46*	30,17±18,63*	11,41	55,08±14,06

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Таблица 8. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от режима терапии в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)*

Гормоны	Без терапии (n=2)	Монотерапия (n=39)	Битерапия (n=7)	Контрольная группа (n=15)
ФСГ, МЕ/л	4,97±1,73	5,38±1,67	5,42±1,26	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	4,72±2,21	6,71±7,44*	6,73±1,49*	3,53±1,51
Э ₂ , пмоль/л	374±254,56	254±125	295±193	237,27±99,97
Тестостерон, нмоль/л	2,26±0,56	1,55±1,10*	1,68±1,12**	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Таблица 9. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от режима терапии (в лютеиновую фазу цикла)*

Гормоны	Без терапии (n=2)	Монотерапия (n=15)	Битерапия (n=5)	Контрольная группа (n=15)
ПГ, нмоль/л	–	48,5±29,6*, **	21,0±13,7*, **	55,08±14,06

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05); ** – межгрупповые различия достоверны в подгруппах с ЮМЭ (p<0,05).

Таблица 10. *Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от принимаемого противоэпилептического препарата в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й дни)*

Гормоны	Без терапии (n=2)	ВК (n=29)	ВК+ЛЕВ (n=4)	ЛЕВ (n=5)	ТПМ (n=4)	ЛТД (n=1)	ВК+ЛТД (n=3)	Контрольная группа (n=15)
ФСГ, МЕ/л	4,97±1,73	5,47±1,72	5,58±1,01	4,95±1,90	4,77±0,90	7,31±0,00	5,22±1,76	5,39±1,25
ЛГ, МЕ/л	4,72±2,21	6,78±2,94	6,67±0,54*	4,30±0,71	4,90±0,34	23,80	6,82±2,50	3,53±1,51
Э ₂ , пмоль/л	374±254,56	275±132,23	234±159,57	209,40±47,29	187,50±109,28	129,00±40,50	375,67±237,77	237,27±99,97
Тестостерон, нмоль/л	2,26±0,56	1,72±1,16	1,17±0,41	1,30±1,03	0,87±0,34	0,69±0,00	2,37±1,50	0,98±0,62

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Исходя из данных табл. 6 и 7, гормональный статус пациенток независимо от течения заболевания характеризовался достоверным повышением уровня ЛГ и тестостерона в фолликулярную фазу цикла и снижением уровня ПГ по сравнению с группой контроля (p<0,05) в лютеиновую фазу. У пациентки с ГСП также была минимальной концентрация ПГ в лютеиновую фазу цикла, однако единичное наблюдение не позволяло оценить уровень достоверности в сравнении с показателями для других подгрупп пациенток с ЮМЭ. При сочетании ГСП и миоклонических приступов концентрация ПГ также была ниже по сравнению с пациентками, у которых продолжались только миоклонические приступы или наблюдалась ремиссия всех приступов. Таким

образом, прослеживается тенденция, указывающая на снижение уровня ПГ в большей степени при ГСП, несколько меньшее снижение при сочетании ГСП и миоклонических приступов и минимальное понижение концентрации ПГ при изолированных миоклонических приступах и у пациенток, находящихся в ремиссии.

Гормональный статус пациенток в зависимости от режима терапии представлен в табл. 8 и 9.

Пациентки из подгруппы, не получавшей терапию ПЭП, не показали достоверных отклонений гормональных концентраций, что, возможно, было связано с их малочисленностью. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ, находящихся как на моно-, так и на битерапии, характеризовался

Таблица 11. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ в зависимости от принимаемого противоэпилептического препарата (в лютеиновую фазу цикла)

Гормон	Без терапии (n=2)	ВК (n=13)	ВК+ЛЕВ (n=3)	ЛЕВ (n=1)	ТПМ (n=2)	ВК+ЛТД (n=1)	Контрольная группа (n=15)
ПГ, нмоль/л	–	27,5±12,4	46,2±33,4	6,7	30,4±0,6	15,7	55,08±14,06

Таблица 12. Частота гормональных отклонений у пациенток с ЮМЭ при терапии разными ПЭП, n (%)

Группа терапии	СПКЯ	Гипопрогестеронемия	Гиперандрогенемия	Гипогонадизм	Всего
Без терапии (n=2)	–	–	–	–	–
ВК (n=29)	5 (17,2)	6 (20,7)	4 (13,8)	9 (31)	24 (82,7)
ВК+ЛЕВ (n=4)	–	1 (25)	–	2 (50)	3 (75)
ЛЕВ (n=5)	1 (20)	–	–	–	1 (20)
ТПМ (n=4)	–	–	–	–	–
ЛТД (n=1)	–	–	–	1 (100)	1 (100)
ВК+ЛТД (n=3)	1 (33,3)	–	–	2 (66,7)	3 (100)
Всего (n=48)	7 (15,2)	7 (15,2)	4 (8,7)	14 (30,4)	32 (66,7)

Примечание. СПКЯ оценивался согласно Роттердамским критериям (2003) и характеризовался увеличением соотношения ЛГ/ФСГ более чем в 2,5 раза, повышением уровня тестостерона и снижением уровня ПГ; гипопрогестеронемия и гиперандрогенемия характеризовались изолированным снижением уровня ПГ и повышением уровня тестостерона; гипогонадизм сопровождался повышением уровней ЛГ и ФСГ в сочетании со снижением уровня Э.

достоверным повышением уровней ЛГ и тестостерона в фолликулярную фазу цикла и снижением уровня ПГ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) – в лютеиновую фазу. Данные различия были наиболее выражены при битерапии. При этом по средним количественным показателям уровень ПГ в группе пациенток, получающих битерапию, характеризовался снижением более чем в 2 раза по сравнению с пациентками, находящимися на монотерапии ($p < 0,05$).

Гормональный статус пациенток в зависимости от принимаемого препарата представлен в табл. 10 и 11.

Как видно из табл. 10 и 11, достоверных отклонений в концентрации пептидных гормонов передней доли гипофиза и стероидных половых гормонов в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла в зависимости от вида терапии выявлено не было. Исключение составили показатели ЛГ, которые оказались выше в 1,8 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) в подгруппе пациенток, принимавших комбинированную терапию ВК+ЛЕВ ($n=4$). Также высокий уровень ЛГ был выявлен при проведении монотерапии ЛТД, однако единичное наблюдение не позволило определить уровень достоверности.

Структура гормонально-зависимой патологии со стороны женской половой сферы у пациенток с ЮМЭ при терапии различными ПЭП представлена в табл. 12.

Обсуждение. Нарушения функции яичников были выявлены у 32 (66,7%) пациенток. Наиболее часто они встречались при приеме препаратов группы ВК ($n=24$) и комбинации ВК с ЛТД ($n=3$) либо ВК с ЛЕВ ($n=3$), однако выявлялись при монотерапии ЛЕВ ($n=1$) или ЛТД ($n=1$). У пациенток, не принимающих ПЭП ($n=2$), гормональных отклонений выявлено не было.

Препараты группы ВК принимало подавляющее большинство пациенток – 29 (63%). Среди них распространенность СПКЯ составила 17,2% ($n=5$), изолированная гипопрогестеронемия отмечена у 6 (20,7%) пациенток, гиперандрогенемия – в 4 (13,8%) случаях и гипогонадизм – у 9 (31%) пациенток. Следует отметить, что средняя дозировка препаратов группы ВК при СПКЯ составила $1200 \pm 447,21$ мг/сут, при гипогонадизме – $1361,1 \pm 282,60$ мг/сут, при изолированной гипопрогестеронемии – $1166,7 \pm 408,25$ мг/сут и при гиперандрогенемии – $1125 \pm 478,71$ мг/сут, т. е. во всех случаях превышала 1000 мг/сут.

Терапия ЛЕВ проводилась 5 (10,9%) пациенткам. СПКЯ в данной терапевтической подгруппе выявлен у одной пациентки (20%); других отклонений выявлено не было.

ЛТД принимала всего одна пациентка (2,7%), у которой был диагностирован гипогонадизм.

При приеме ТПМ (8,7%; $n=4$) гормонально-зависимых синдромов со стороны женской половой сферы выявлено не было.

При комбинированной терапии ВК+ЛТД у одной из трех пациенток диагностирован СПКЯ, у двух других выявлен гипогонадизм. При приеме препаратов группы ВК с ЛЕВ (8,7%; $n=4$) в одном случае выявлены признаки гипопрогестеронемии и в двух случаях – гипогонадизма.

Таким образом, гормональный статус пациенток, страдающих ЮМЭ, характеризовался достоверным повышением уровней ЛГ и тестостерона в фолликулярную фазу цикла и снижением уровня ПГ в лютеиновую фазу в сравнении с группой контроля. Данные различия оказались более выражены при длительности заболевания свыше 15 лет

(ЛГ), при возрасте дебюта заболевания до периода менархе (ЛГ), а также в период установления цикла (ЛГ, тестостерон), на фоне комбинированной терапии препаратами группы ВК с ЛЕВ (ЛГ) и не зависели от эффективности и режима терапии ($p < 0,05$).

Наличие ГСП в сочетании с миоклоническими приступами (тяжесть заболевания, прием двух ПЭП в 35,7% случаев), битерапия (это касалось влияния на уровень ПГ), а также дебют заболевания до менархе и в период установления цикла в большей степени способствовали развитию гормональных отклонений, нежели наличие у пациенток

лишь миоклонических приступов, монотерапия, а также дебют заболевания после установления цикла.

Применение ПЭП различных групп на частоту и характер гормональных отклонений влияло не достоверно, однако такие отклонения чаще встречались при приеме препаратов группы ВК ($n=24$) в средней дозировке, превышающей 1000 мг/сут. Отсутствие различий в терапевтических подгруппах, возможно, было обусловлено тем, что подавляющее большинство пациенток принимали ВК, а число пациенток, принимающих другие ПЭП, было несопоставимо низким, что требует дальнейшего набора материала и изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов ПН, Карлов ВА, Кушлинский НЕ. Фармако-гормональные взаимоотношения при применении карбамазепина и вальпроатной кислоты у больных эпилепсией женщин детородного возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;201(11):26-30 [Vlasov PN, Karlov VA, Kushlinskii NE. Pharmacohormonal relationship in the application of carbamazepine and valproic acid in patients with epilepsy, women of childbearing age. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;201(11):26-30 (In Russ.)].
2. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhen-shchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adult women and men. Manual for Physicians]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.].
3. Lofgren E. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav*. 2007;10:77. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.09.011
4. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*. 1996;39:579-84. doi: 10.1002/ana.410390506
5. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 4:11-20. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s4.2.x
6. Власов ПН, Серова ОФ, Дранко ДВ, Филатова НВ. Гормонально-зависимая патология женской половой сферы при монотерапии вальпроатами, карбамазепином и ламотригином. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1S):34-8 [Vlasov PN, Serova OF, Dranko DV, Filatova NV. Hormone-dependent abnormality of the female sexual sphere during monotherapy with valproate, carbamazepine, and lamotrigine. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1S):34-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2496
7. Betts T. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure*. 2003;12:323-9. doi: 10.1016/S1059-1311(03)00065-7
8. De Vries L, Karasik A, Landau Z, et al. Endocrine effect of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:470-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00953.x
9. Goldberg SH. 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.
10. Murialdo G. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21:52-8.
11. Краснополянский ВИ. Синдром поликистозных яичников: информационно-методическое письмо. Москва, 2005. 40 с. [Krasnopol'skii V.I. *Sindrom polikistoznykh yaichnikov: Informatsionno-metodicheskoe pis'mo* [Polycystic ovary syndrome: Information and methodical letter]. Moscow, 2005. 40 p.].
12. The Rotterdam ESHRE/FSRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098

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.

Захаров А.В., Куров М.В., Повереннова И.Е., Калинин В.А.

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

Клинико-инструментальная оценка факторов риска возникновения эпилептических припадков у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) продолжает оставаться значимой социальной и медицинской проблемой, а также фактором риска развития эпилептических припадков.

Пациенты и методы. Обследованы пациенты ($n=71$), у которых после ЧМТ развились эпилептические припадки. Среди них было 56 (79,9%) мужчин и 15 (21,1%) женщин, средний возраст больных этой группы составил $45,6 \pm 6,3$ года. Группу сравнения (без развития эпилептических припадков после перенесенной ЧМТ) составили 35 человек: 25 (71,4%) мужчин и 10 (28,6%) женщин, средний возраст — $44,4 \pm 9,3$ года. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, а также тяжести ЧМТ и срокам наблюдения после нее. При анализе факторов, влияющих на риск развития эпилептических припадков, использовалась непараметрическая корреляция Спирмана и многофакторный дисперсионный анализ.

Результаты и обсуждение. Среди множества симптомов статистически значимыми факторами риска развития эпилептических припадков оказались алкогольное опьянение в момент получения ЧМТ ($p < 0,01$), а также локализация очага поражения в височной доле головного мозга ($p < 0,02$). Установлено, что возрастание тяжести ЧМТ также приводит к увеличению риска возникновения эпилептических припадков ($p < 0,03$). Таким образом, тяжесть ЧМТ и отягощающие факторы значительно увеличивают риск возникновения эпилептических припадков.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; эпилептические припадки; факторы риска.

Контакты: Ирина Евгеньевна Повереннова; samaranevr@samtel.ru

Для ссылки: Захаров АВ, Куров МВ, Повереннова ИЕ, Калинин ВА. Клинико-инструментальная оценка факторов риска возникновения эпилептических припадков у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(специальный выпуск 1):31–34.

Clinical and instrumental assessment of risk factors for epileptic seizures in patients after brain injury

Zakharov A.V., Kurov M.V., Poverennova I.E., Kalinin V.A.

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

Brain injury (BI) continues to remain a sociomedical problem and a risk factor for epileptic seizures.

Patients and methods. Seventy-one patients in whom seizures began to further occur after BI were examined. Among them there were 56 (79.9%) men and 15 (21.1%) women; the mean age of the patients in this group was 45.6 ± 6.3 years. A comparison group of patients with no seizures after BI consisted of 35 people: 25 (71.4%) men and 10 (28.6%) women; their mean age was 44.4 ± 9.3 years. The patient groups were matched for gender, age, severity of BI, and a follow-up period after the latter. Spearman's rank correlation and multifactor analysis of variance were used to analyze the factors influencing the risk for seizure recurrence.

Results and discussion. Among a set of symptoms, there were statistically significant risk factors for seizures that encompassed alcohol intoxication at the moment of BI ($p < 0.01$) and an injury focus in the temporal lobe ($p < 0.02$). More severe BI was ascertained to result in a higher risk for seizures ($p < 0.03$). Thus, BI severity and confounding factors considerably increase the risk of seizures.

Keywords: brain injury; epileptic seizures; risk factors.

Contact: Irina Evgenyevna Poverennova; samaranevr@samtel.ru

For reference: Zakharov AV, Kurov MV, Poverennova IE, Kalinin VA. Clinical and instrumental assessment of risk factors for epileptic seizures in patients after brain injury. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016; (Special Issue 1):31–34.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-31-34>

Проблема черепно-мозговой травмы (ЧМТ) продолжает оставаться актуальной, поскольку по мере техногенного развития общества возрастает распространенность данной патологии [1]. В различные периоды после перенесенной ЧМТ возникают разнообразные осложнения [2–4], од-

но из которых — посттравматическая эпилепсия [5–7]. Эпилептические припадки могут возникать как сразу после ЧМТ, так и в дальнейшем, на протяжении довольно длительного времени [6, 7]. Разные сроки дебюта эпилептических приступов после ЧМТ могут свидетельствовать об их

различном патогенезе и разных возможностях реабилитации у таких пациентов [7, 8]. При возникновении приступов в течение первых 24 ч после ЧМТ их принято считать немедленными, в течение первой недели – ранними, в более поздние периоды – поздними, при этом сроки возникновения приступов после ЧМТ, по данным литературных источников, значительно различаются [9–11].

В клинической картине острого периода ЧМТ особую значимость имеют эпилептические приступы, возникающие в момент травмы или в первые 24 ч после нее. Генерализованные судорожные приступы в момент травмы чаще наблюдаются у детей, при этом возникший приступ не является прямым свидетельством тяжелой травмы [6, 12]. Ранние эпилептические приступы при ЧМТ развиваются у 2,6% детей и 1,8% взрослых. Вероятность возникновения ранних эпилептических приступов в остром периоде ЧМТ, по данным литературы, нарастает с уменьшением возраста пострадавших и с увеличением тяжести повреждений, присоединением ряда отягощающих или провоцирующих факторов (очаговый неврологический дефицит, линейные или вдавленные переломы черепа и др.). При тяжелых ЧМТ они встречаются примерно у 30% детей и 10% взрослых [13–15]. В целом появление ранних эпилептических приступов у больных с ЧМТ увеличивает риск развития эпилепсии в дальнейшем примерно с 3 до 25% и представляет несколько большую опасность для пострадавших старше 15 лет [15–17].

Цель исследования – выявление наиболее значимых факторов риска возникновения эпилептических приступов после перенесенной ЧМТ на основании комплексной клинико-инструментальной оценки.

Пациенты и методы. Проведен проспективно-ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, находившихся в нейрохирургическом отделении Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина по поводу острой ЧМТ в период 2010–2014 гг. Всего было исследовано 106 больных с ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести. У 71 пациента вследствие перенесенной ЧМТ отмечались эпилептические приступы, возникшие в различные сроки после травмы (группа I). Факт наличия эпилептических приступов у больного выявляли при телефонном контакте или на амбулаторном приеме. Данные о течении острого периода ЧМТ и результатах дополнительных методов исследования получали из историй болезни.

Среди больных группы I было 56 (78,9%) мужчин и 15 (21,1%) женщин. Средний возраст больных на момент проведения исследования составил $45,6 \pm 6,3$ года. Парциальные, генерализованные и вторично-генерализованные эпилептические приступы у этих больных возникли в различные сроки после ЧМТ. Оценивались факторы острого периода ЧМТ, которые могли оказать влияние на возникновение приступов. К ним относились особенности клинической картины травмы, данные неврологического статуса, результаты нейровизуализационного обследования – компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В исследование не включались пациенты с эпилептическими приступами до ЧМТ, с наличием определяемых при проведении КТ или МРТ признаков нетравматических поражений головного мозга (новообразования, пороки развития или другие сопутствующие заболевания центральной нервной системы – ЦНС).

В качестве группы сравнения (группа II) было обследовано 35 пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени, не имевших эпилептических приступов после ЧМТ. Среди них было 25 (71,4%) мужчин и 10 (28,6%) женщин, средний возраст пациентов составил $44,4 \pm 9,3$ года. Группы пациентов, таким образом, были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести ЧМТ, а также по срокам наблюдения.

При анализе факторов, влияющих на риск развития эпилептических приступов, использовали непараметрическую корреляцию Спирмана и многофакторный дисперсионный анализ. Для оценки отношения шансов возникновения приступов после ЧМТ сначала была проведена логистическая регрессия в одномерной модели (до тех пор, пока не была установлена многомерность модели). Переменные с одномерной $p=0,05$, были выбраны в качестве кандидатов в многомерном анализе. Данные методы проявили себя как надежные статистические инструменты изучения влияний различных независимых факторов на возникновение других заболеваний ЦНС [18, 19]. Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS для Windows (версия 15.0, SPSS, Chicago IL), значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты. Данные о статистической значимости клинических и инструментальных симптомов острого периода ЧМТ в группах исследуемых больных представлены в табл. 1.

Статистические различия отмечены по наличию алкогольного опьянения в момент получения ЧМТ.

По данным КТ и МРТ, все пациенты обеих групп имели зоны повреждения, характерные для ушиба головного мозга. В статистику исследования не вошли больные со множественными ушибами, т. е. с повреждением более чем одной доли головного мозга. Причиной этого было небольшое число наблюдений, недостаточное для проведения анализа, а также большое количество летальных исходов в этой группе больных.

Особого внимания заслуживает оценка влияния локализации повреждения на риск возникновения эпилептических приступов. Как видно из данных табл. 1, в обеих группах больных отмечались поражения всех долей полушарий большого мозга. Статистически значимое влияние локализации зоны ушиба головного мозга на риск возникновения эпилептических приступов было отмечено только для височной доли полушария большого мозга с достоверностью $p < 0,02$. При локализации зоны ушиба в других долях головного мозга различий между группами выявлено не было.

В анализ были включены такие признаки, как нахождение пациентов в ОРИТ, открытый или закрытый характер травмы (сохранность целостности оболочек головного мозга) и наличие посттравматического субарахноидального кровоизлияния, которые в значительной степени характеризуют тяжесть ЧМТ. Выяснилось, что их вклад в риск развития эпилептических приступов не однозначен. Так, в группе I большее число пациентов при поступлении находилось в ОРИТ – 52 (73,2%) против 11 (31%) в группе II, и это было статистически достоверно ($p < 0,01$), что свидетельствует о большей частоте тяжелой ЧМТ у пациентов I группы. Несмотря на это, длительность нахождения в ОРИТ у больных обеих групп статистически не различалась ($p < 0,21$). Статистически значимых различий также не отмечено в отношении травматического субарахноидального

Таблица 1. Клинические и инструментальные характеристики пациентов в остром периоде ЧМТ с развитием впоследствии эпилептических припадков (группа I) и без них (группа II)

Показатель	Группа I	Группа II	p
Возраст, годы, Me±SD	45,6±6,3	44,4±9,3	0,05
Пол, n (%): мужчины женщины	56 (79,9) 15 (21,1)	25 (71,4) 10 (28,6)	0,21
Алкогольное опьянение, n (%)	27 (38,0)	2 (5,7)	0,01
Число пациентов, находившихся в ОРИТ, n (%)	52 (73,2)	11 (31,4)	0,01
Длительность нахождения в ОРИТ, сут, Me±SD	9,7±4,1	6,8±2,3	0,21
Наличие зоны ушиба по данным КТ или МРТ, n (%): всего: лобная доля теменная доля височная доля затылочная доля	71 (100,0) 15 (21,1) 11 (15,5) 35 (49,3) 10 (14,1)	35 (100,0) 4 (11,4) 20 (57,1) 6 (17,1) 5 (14,3)	0,24 0,23 0,13 0,02 0,32
Открытая ЧМТ, n (%)	54 (76,1)	15 (42,9)	0,03
Субарахноидальное кровоизлияние, n (%)	23 (32,4)	10 (28,6)	0,24

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

кровоизлияния ($p < 0,24$). Что касается открытой ЧМТ, то она выявлена у 54 (76,1%) больных группы I по сравнению с 15 (42,9%) пациентами группы II ($p < 0,03$), что явилось статистически значимым.

Полученные результаты оценки факторов, оказывающих достоверное влияние на возникновение эпилептических припадков и развитие посттравматической эпилепсии, в оценке одномерной статистической модели в дальнейшем были подвергнуты множественному регрессионному анализу. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что из общего количества анализируемых факторов только локализация очага ушиба в височной доле [отношение шансов (ОШ) 6,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,33–36,3] и открытая ЧМТ (ОШ 4,7; 95% ДИ 0,97–23,3) достоверно связаны с возникновением эпилептических припадков (табл. 2).

Обсуждение. Проведенный анализ не показал влияния гендерного фактора на риск возникновения эпилептических припадков после ЧМТ, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии каких-либо дополнительных механизмов эпилептогенеза, различающихся соответственно полу. Алкогольное опьянение в момент получения ЧМТ является одним из независимых факторов, влияющих на возрастание вероятности возникновения эпилептических припадков после ЧМТ. Можно предположить, что алкогольное опьянение выступает в качестве фактора, увеличивающего тяжесть ЧМТ, а также фактора дополнительной «эпилептизации» мозга. Длительность нахождения в ОРИТ была одинаковой для обеих групп, что, вероятно, связано с наличием стандарта ведения пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени, подразумевающего проведение эффективной терапии и адекватной профилактики осложнений ЧМТ.

Анализ влияния локализации зоны повреждения на риск возникновения эпилептических припадков и посттравматической эпилепсии показывает, что наиболее опасной для возникновения эпилептических припадков является височная локализация ушиба мозга. Это обстоятельство подчеркивает важную роль структур височной доли в процессе эпилептогенеза и формирования эпилептической системы [20, 21].

В качестве факторов, отражающих тяжесть ЧМТ и влияющих на риск развития эпилептических припадков, значимыми оказались нахождение пациента после ЧМТ в ОРИТ, а также наличие открытой ЧМТ. Не было обнаружено достоверного влияния длительности нахождения пациента в ОРИТ и наличия травматического субарахноидального кровоизлияния на возникновение эпилептических припадков.

Таблица 2. Независимые факторы, связанные с возникновением эпилептических припадков после ЧМТ

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Локализация ушиба в височной доле мозга	6,8	1,33–36,3	0,001
Открытая ЧМТ	4,7	0,97–23,3	0,14

Таким образом, на возникновение эпилептических припадков после ЧМТ и формирование посттравматической эпилепсии в последующем может оказывать влияние целый ряд факторов. Ведущими из них оказались тяжесть полученной ЧМТ и локализация зоны ушиба в височной доле головного мозга. Риск развития эпилептических припадков повышался при наличии алкогольного опьянения в момент ЧМТ. Сочетание нескольких факторов, в частности, возрастание степени тяжести ЧМТ и височная локализация зоны ушиба головного мозга, в значительной степени ведет

к увеличению вероятности возникновения эпилептических припадков. Несмотря на целый ряд факторов риска возникновения эпилептических припадков после ЧМТ, рассмотренных в настоящем исследовании, вероятно, их значительно больше, что требует дальнейшей работы по их выявлению и оценке.

Увеличение количества рассматриваемых факторов риска и объема выборки больных будет способствовать получению более точных и более полных представлений о патогенетических механизмах развития симптоматической эпилепсии вследствие ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лихтерман ЛБ. Неврология черепно-мозговой травмы. Москва; 2009. 385 с. [Likhterman LB. *Nevrologiya cherepno-mozgovoi travmy* [Neurology traumatic brain injury]. Moscow, 2009: 385 p.]
2. Макаров АЮ. Последствия черепно-мозговой травмы и их классификация. Неврологический журнал. 2001;6(2):38-41. [Makarov AY. Effects of traumatic-brain injury and their classification. *Nevrologicheskii zhurnal = Journal of Neurology*. 2001;6(2):38-41 (In Russ.)].
3. Михайленко АА, Дыскин ДЕ, Бицадзе АН. Клинико-патогенетические варианты отдаленных последствий закрытой травмы головного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии. 1993;93(1):39-42 [Mikhaylenko AA, Dyskin DE, Bitsadze AN. Clinico-patogenetic options closed long-term effects of brain injury. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii*. 1993;93(1):39-42 (In Russ.)].
4. Одинак ММ, Емельянов АЮ. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговой травмы. Военно-медицинский журнал. 1998;(1):46-51 [Odinak MM, Emelyanov AY. Classification and clinical manifestations of the effects of head-brain injury. *Voenno-meditsinskii zhurnal = Military Medical Zhurnal*. 1998;(1):46-51 (In Russ.)].
5. Алексеенко ЮВ. Посттравматическая эпилепсия: проблемы диагностики, лечения и профилактики. Медицинские новости. 2006;(11):25-8 [Alexeenko YV. Post-traumatic epilepsy: problems of diagnosis, treatment and prevention. *Meditsinskie novosti = Journal of medical news*. 2006;(11):25-8 (In Russ.)].
6. Заваденко НН, Холин АА, Орлова ЕВ, Проскуряков КВ. Посттравматическая эпилепсия у детей и подростков. Фарматека. 2014;(1):18-22 [Zavadenko NN, Cholin AA, Orlova EV, Proskuryakov KV. Post-traumatic epilepsy in children and adolescents. *Farmateka*. 2014;(1):18-22 (In Russ.)].
7. Barry E, Krumholz A, Bergey GK. Posttraumatic seizure types vary with the interval after head injury. *Epilepsia*. 1997;(38):49-50.
8. Лобзин СВ, Василенко АВ. Посттравматическая эпилепсия: особенности клиники и диагностики. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(3):70-2 [Lobzin SV, Vasilenko AV. Posttraumatic epilepsy: clinical features and diagnosis. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States*. 2014;6(3):70-2 (In Russ.)].
9. Одинак ММ, Мансур ММ, Базилевич СН. Посттравматическая эпилепсия: современные аспекты диагностики и лечения. В кн.: Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. Нижний Новгород; 2012. С. 302 [Odinak MM, Mansour MM, Bazilevich SN. Post-traumatic epilepsy: modern aspects of diagnosis and treatment. In: *Materialy X Vserossiiskogo s'ezda nevrologov s mezhduнародnym uchastiem* [Proceedings of X All-Russian Congress of neurologists with international participation]. Nizhny Novgorod; 2012. P. 302].
10. D'Ambrosio R, Fairbanks JP, Fender JS, et al. Post-traumatic epilepsy following fluid percussion injury in the rat. *Brain*. 2004;127:304-14. doi: 10.1093/brain/awh038
11. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: An overview. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(5):433-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.09.001
12. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: A critical review. *Epilepsia*. 2003;44:11-7. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s10.4.x
13. Mani J, Barry E. Posttraumatic epilepsy. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. P. 521-4.
14. Posner E, Lorenzo N. Posttraumatic epilepsy. *Emedicine.com*. 2008;(07):30.
15. Annegers JF, Coan S. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure*. 2000;(9):453-7. doi: 10.1053/seiz.2000.0458
16. Черченко АП, Белоус АИ. Факторы риска «поздней» посттравматической эпилепсии. Украинский нейрохирургический журнал. 2003;(2):83-7 [Cherchenko AP, Belous AI. Risk Factors "late" post-traumatic epilepsy. *Ukrains'kii neirokhirurgichnyi zhurnal = Ukrainian neyrohirurgichny magazine*. 2003;(2):83-7 (In Russ.)].
17. Трифанов ИС, Талыпов АЭ, Пурас ЮВ. Эпилептические приступы у пострадавших с черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. 2012;(IV):340-1 [Trifanov IS, Talypov AE, Puras JV. Epileptic seizures in patients with craniocerebral injury of moderate and severe. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova = Russian Journal of Neurosurgery named after Professor AL Polenov*. 2012;(IV):340-1 (In Russ.)].
18. Антипов ОИ, Захаров АВ, Пятин ВФ, Антипова ТА. Повышение эффективности обнаружения иррадиационных воздействий от сетчатки глаза путем обработки электроэнцефалограмм методами нелинейной динамики. В кн.: Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия: Сборник материалов Международной научной конференции. Москва; 2013. С. 177-80 [Antipov OI, Zakharov AV, Pyatin VF, Antipova TA. Improving the efficiency of detection irradiation impacts from the retina by processing electroencephalograms methods of non-linear dynamics. In: *Klinicheskaya i profilakticheskaya meditsina: opyt i novye otkrytiya: Sbornik materialov Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* [Clinical and Preventive Medicine: experience and new discoveries collection of materials of the International Scientific Conference]. Moscow; 2013. P. 177-80].
19. Захаров АВ, Хивинцева ЕВ, Повереннова ИЕ и др. Оценка рисков трансформации монофокального клинически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(2-2):28-31 [Zakharov AV, Khivintseva EV, Poverennova IE, et al. Risk assessment of transformation monofocal clinically isolated syndrome clinically reliable multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakov = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(2-2):28-31 (In Russ.)].
20. Авакян ГН, Генералов ВО, Олейникова ОМ и др. Симптоматическая посттравматическая эпилепсия. В кн.: Гусев ЕИ, редактор. Клиника, диагностика, лечение: методические рекомендации. Москва: Поматур; 2004. 40 с. [Avakyan GN, Generalov VO, Oleinikova OM, et al. Symptomatic posttraumatic epilepsy. In.: Gusev EI, editor. *Klinika, diagnostika, lechenie: Metodicheskie rekomendatsii* [Clinic, diagnostics, treatment: Guidelines]. Moscow: Pomatur; 2004. 40 p.]
21. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Medicina; 2010. 720 p.]

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.

Гладов Б.П., Подгорная О.А., 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. Десятская, 20, стр. 1

Эпилептический статус: анализ рефрактерных случаев

Цель исследования — анализ рефрактерных случаев эпилептического статуса (ЭС).

Пациенты и методы. Комплексно с использованием длительного электроэнцефалографического мониторинга обследовано 15 пациентов с рефрактерным ЭС (все женщины) в возрасте от 21 года до 62 лет. Оценивалась эффективность схем лечения внутривенными формами противоэпилептических препаратов (ПЭП): диазепам (ДЗП); вальпроовой кислоты (ВК); левитирацетам (ЛЕВ); лакосамида и их комбинаций — на догоспитальном и госпитальном этапе, а также осложнения терапии ЭС, отмеченные только при введении средств для внутривенного наркоза (пропофол, тиопентал натрия).

Результаты и обсуждение. У 2 (13,3%) пациенток с острым симптоматическим статусом был зарегистрирован летальный исход вследствие полиорганной недостаточности, не связанной непосредственно с ЭС. В остальных 13 случаях ЭС купирован. Предварительные данные позволяют предположить целесообразность назначения ВК уже на догоспитальном этапе. Одновременное применение ВК и ДЗП существенно повышает эффективность терапии ЭС. При остром симптоматическом ЭС следует в первые часы назначать максимально допустимые дозы ПЭП с использованием всего доступного терапевтического арсенала.

Ключевые слова: эпилептический статус; фокальная эпилепсия; острый симптоматический статус; рефрактерный эпилептический статус; левитирацетам; лакосамид; вальпроовая кислота; диазепам.

Контакты: Борис Павлович Гладов; gladovboris@gmail.com

Для ссылки: Гладов БП, Подгорная ОА, Власов ПН. Эпилептический статус: анализ рефрактерных случаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(спецвыпуск 1):35–37.

Status epilepticus: Analysis of refractory cases

Gladov B.P., Podgornaya O.A., Vlasov P.N.

*Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, 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 analyze refractory status epilepticus (SE) cases.

Patients and methods. Fifteen female patients aged 21 to 62 years with refractory SE were comprehensively examined using long-term electroencephalography monitoring. The investigators evaluated the efficiency of treatment regimens with intravenous antiepileptic drugs (AEDs), such as diazepam (DZP); valproic acid (VPA); levetiracetam; and lacosamide and their combinations, at the prehospital and hospital stages, as well as SE therapy complications noted only in the intravenous administration of narcotics (propofol, sodium thiopental).

Results and discussion. A fatal outcome due to multiple organ dysfunction indirectly related to SE was recorded in 2 (13.3%) patients with acute symptomatic status. SE was abolished in the other 13 cases. The preliminary findings may suggest that it is appropriate to prescribe VPA just at the prehospital stage. The co-administration of VPA and DZP substantially enhances the efficiency of SE therapy. The maximum acceptable doses of AEDs using the whole available therapeutic arsenal should be administered within the first hours of acute symptomatic SE.

Keywords: status epilepticus; partial epilepsy; acute symptomatic status; refractory status epilepticus; levetiracetam; lacosamide; valproic acid; diazepam.

Contact: Boris Pavlovich Gladov; gladovboris@gmail.com

For reference: Gladov BP, Podgornaya OA, Vlasov PN. Status epilepticus: Analysis of refractory cases. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016; (Special Issue 1):35–37.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-35-37>

Введение

Эпилептический статус (ЭС) — одна из острых проблем в эпилептологии. Распространенность ЭС составляет от 15 до 20 случаев на 100 тыс. населения [1, 2], а смертность достигает 50%. ЭС может развиваться при остром поражении ЦНС, а также как осложнение любой формы эпилепсии или ее дебюта. В соответствии с эффективностью проводимой терапии выделяют рефрактерный и суперрефрактерный ЭС. В ситуации, когда статус развился на фоне

острого церебрального процесса метаболической, токсической, структурной, инфекционной или воспалительной природы либо при обострении хронического процесса, он квалифицируется как острый симптоматический ЭС [3].

Рефрактерный ЭС определяется как ЭС, продолжающийся вопреки лечению бензодиазепинами и одним противоэпилептическим препаратом (ПЭП) [4]; суперрефрактерный ЭС продолжается или рецидивировал в течение 24 ч и более после назначения внутривенного наркоза, включая

Таблица 1. Суточные дозы ПЭП при лечении ЭС

ПЭП	Монотерапия	Политерапия
ВК	1500 мг/сут	1000–3000 мг/сут
ЛЕВ	2000–3000 мг/сут	1500–2000 мг/сут
ДЗП	–	20–40 мг/сут
ЛСМ	–	400 мг/сут
Тиопентал натрия	–	1000–2000 мг/сут
Пропофол	–	400–800 мг/сут

Таблица 2. Зависимость исходов ЭС от терапии на догоспитальном этапе

Терапия на догоспитальном этапе	Число рефрактерных ЭС	Число суперрефрактерных ЭС
ДЗП	2	4
ВК	3	0
ВК+ДЗП	3	1

случаи повторного развития ЭС после снижения дозировки или отмены препаратов для общей анестезии [5].

В последние годы в России появилось три ПЭП: вальпроевая кислота (ВК); левитирацетам (ЛЕВ); лакосамид (ЛСМ) – для внутривенного использования, которые успешно применяются в терапии ЭС [6].

Цель исследования – анализ рефрактерных случаев ЭС.

Пациенты и методы. Обследовано 15 пациентов с ЭС (все женщины), в возрасте от 21 года до 62 лет. ЭС в трех случаях был острым симптоматическим (субарахноидальное кровоизлияние – 1, черепно-мозговая травма – 2), в остальных 12 случаях он выступал как осложнение эпилепсии (симптоматическая эпилепсия – 9, криптогенная – 3). Регистрировалась эпилептиформная активность по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ): лобная (n=4), лобно-височная (n=5), височно-теменная (n=1), полушарно-латерализованная (n=2), генерализованная (n=3). Провоцирующими факторами ЭС были: сочетание наследственности по эпилепсии и очаговых изменений головного мозга (n=3), декомпенсация соматической патологии (n=2), нарушение режима приема ПЭП (пропуск или снижение дозы; n=3; самостоятельная полная отмена ПЭП; n=3), ятрогения (n=1). Суперрефрактерный ЭС развился практически в половине случаев (n=7). Также у 7 пациентов ЭС регистрировался ранее. Терапия на догоспитальном этапе включала: диазепам (ДЗП; n=6), ВК (n=3), комбинацию ДЗП+ВПК (n=4). В двух случаях ЭС развился в стационаре; соответственно внутривенные формы ПЭП данные пациенты на догоспитальном этапе не получали. Исходная терапия проводилась:

карбамазепином (КБЗ; n=1), фенобарбиталом (ФБ; n=1), топираматом (ТПМ; n=5), ЛЕВ (n=1); ранее не получали ПЭП все пациенты с острым симптоматическим ЭС. Направления терапии ЭС были следующими: добавление к базовому ПЭП внутривенной формы ПЭП (ДЗП, ВК, ЛСМ, ЛЕВ) и средства для внутривенного наркоза (пропофол, тиопентал натрия) в режиме политерапии (табл. 1).

Результаты. У 2 (13,3%) пациентов с острым симптоматическим статусом был зарегистрирован летальный исход вследствие полиорганной недостаточности, не связанной непосредственно с ЭС. В остальных 13 случаях ЭС купирован. Длительность статуса составляла от 3 до 120 ч. Во время лечения в комбинации с пропофолом у 6 больных и в комбинации с тиопенталом натрия у 2 больных отмечалось угнетение дыхания, что привело к более длительному восстановлению.

Обсуждение. Нарушения комплаентности лечения остаются ведущей причиной провокации ЭС. Несмотря на достижения в терапии эпилепсии, сохраняется недостаток информированности/взаимопонимания в отношениях врач – пациент, что снижает приверженность пациента терапии, а в редких случаях врачебные ошибки приводят к ятрогении. В одном из проанализированных наблюдений пациентка была проконсультирована дистанционно специалистом из другой страны. При наличии миоклонических приступов в анамнезе ей был назначен КБЗ, что привело к отягощению и учащению припадков и послужило провоцирующим фактором развития ЭС.

Стоит отметить высокий риск ЭС при симптоматической фокальной (лобной, лобно-височной) эпилепсии (60%), что, вероятно, связано с ролью орбито-фронтальной коры в системе противозипилептической защиты [7].

Анализ терапии ЭС в настоящем исследовании показал преобладание назначения монотерапии ДЗП на догоспитальном этапе. При сравнении случаев рефрактерного и суперрефрактерного ЭС выявляется двукратное преобладание развития суперрефрактерного ЭС при стартовой терапии ДЗП. Использование комбинации ВК+ДЗП на раннем этапе оказалось более благоприятным в плане дальнейшего течения ЭС: при назначении ВК для внутривенного введения развития в дальнейшем суперрефрактерного ЭС ни в одном из случаев зарегистрировано не было (табл. 2). Результаты эффективного применения комбинации ВК+ДЗП в эксперименте и клинической практике публиковались ранее [8, 9].

Летальный исход наблюдался только при острых симптоматических ЭС (n=2) как результат выраженной полиорганной недостаточности, а не прогрессирования ЭС. В случае успешного купирования острого симптоматического ЭС для его терапии уже в первые часы были использованы максимально допустимые дозы ПЭП и применен весь доступный арсенал ПЭП до этапа введения внутривенного наркоза. Все нежелательные эффекты терапии ЭС (асптения, нарушение дыхания, в том числе синдром Ундины) возникали только в случаях применения препаратов для наркоза [10]. К сожалению, довольно часто особенности терапии такого угрожающего жизни состояния, как ЭС, зависят от наличия/отсутствия ПЭП в медузучреждении.

ЛИТЕРАТУРА

1. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond,

Virginia. *Neurology*. Apr 1996;46(4):1029-35. doi: 10.1212/WNL.46.4.1029

2. Rosenow F, Hamer HM, Knake S.

The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl. 8:82-4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01359.x

3. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
4. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2011;10:922-30. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70187-9
5. Shorvon S, Ferlisi M. The Treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(10):2802-18. doi: 10.1093/brain/awr215
6. Власов ПН. Внутривенные формы противоэпилептических препаратов в России. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1S):48-53 [Vlasov PN. Intravenous Antiepileptic Drugs in Russia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1S):48-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1S-48-53
7. Karlov VA. Mechanisms of Brain Antiepileptic Defense, (abstr). 20th International Epilepsy Congress, Oslo, Norway. *Epilepsia*. 1993;34 Suppl 2:47.
8. Rossetti F, de Araujo Furtado M, Pak T, et al. Combined diazepam and HDAC inhibitor treatment protects against seizures and neuronal damage caused by soman exposure. *Neurotoxicology*. 2012 Jun;33(3):500-11. doi: 10.1016/j.neuro.2012.02.010
9. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Medicina; 2010. 720 p.].
10. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014 Feb 25;82(8):656-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000000009

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., Иноземцева О.С.

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

Анализ взрослых больных эпилепсией в возрастном континууме

Цель исследования — изучить наличие коморбидных расстройств и исследовать качество жизни у пациентов с основными формами эпилепсии в зависимости от возраста.

Пациенты и методы. В исследование включено 150 пациентов в возрасте от 17 до 64 лет с идиопатической, криптогенной и симптоматической формами эпилепсии. Изучали наличие нарушений сна (с использованием анкет Сомнологического центра Минздрава России), наличие дневной сонливости по шкале Epworth, определяли уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале (HADS), тяжесть приступов оценивали по шкале NHS3. Качество жизни исследовали с использованием опросника Qolie-89. Был проведен кластерный анализ, в результате которого все пациенты были разделены на три возрастные группы (средний возраст — 27,3; 30,7; 37,7 года).

Результаты и обсуждение. Получена положительная связь некоторых показателей нарушений сна, уровня тревоги и возраста. Выявлены достоверные различия между указанными тремя возрастными группами по следующим показателям: нарушения сна, дневная сонливость, уровень тревожности, тяжесть приступов, значения опросника Qolie-89 ($p < 0,001$). Поскольку больные страдают разными базовыми формами эпилепсии: криптогенной, идиопатической и симптоматической, — полученные данные указывают на возраст как самостоятельный фактор, модифицирующий качество жизни больных эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия; коморбидные расстройства; возраст; качество жизни.

Контакты: Владимир Алексеевич Карлов; v_karlov@barnsly.ru

Для ссылки: Карлов ВА, Иноземцева ОС. Анализ взрослых больных эпилепсией в возрастном континууме. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(спецвыпуск 1):38–40.

Analysis of adult patients with epilepsy in the age continuum

Karlov V.A., Inozemtseva O.S.

*Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, 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 study the presence of comorbidities and to investigate quality of life in patients with main types of epilepsy in relation to age.

Patients and methods. The investigation enrolled 150 patients aged 17 to 64 years with idiopathic, cryptogenic, and symptomatic types of epilepsy. The investigators studied the presence of sleep disorders using the questionnaires designed by the Somnology Center, Ministry of Health of Russia, and that of daytime sleepiness by the Epworth Sleepiness Scale, determined the level of anxiety and depression by the Hospital Anxiety and Depression Scale, and assessed the severity of seizures by the National Hospital Seizure Severity Scale. Quality of life was investigated using the QOLIE-89 questionnaire. A cluster analysis was carried out to divide all the patients into three age groups (mean age, 27.3; 30.7; and 37.7 years).

Results and discussion. A positive relationship was obtained between some indicators of sleep disorders, level of anxiety, and age. There were significant differences between the above three age groups in the following indicators: sleep disorders; daytime sleepiness; level of anxiety, severity of seizures, and scores of the QOLIE-89 questionnaire ($p < 0.001$). Since the patients suffer from different basic types of epilepsy (cryptogenic, idiopathic, and symptomatic), the findings testify to age as an independent factor that modifies quality of life in epileptic patients.

Keywords: epilepsy; comorbidities; age; quality of life.

Contact: Vladimir Alekseevich Karlov; v_karlov@barnsly.ru

For reference: Karlov VA, Inozemtseva OS. Analysis of adult patients with epilepsy in the age continuum. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (Special Issue 1):38–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-38-40>

Интерес к эпилепсии в возрастном континууме не проходит, а, наоборот, возрастает. В частности, за последнее десятилетие все больший удельный вес приходится на эпилепсию пожилых и людей старческого возраста. Однако и в

других возрастных категориях выявляются новые факторы, представляющие интерес для дальнейшего исследования.

Пациенты и методы. Нами обследовано 150 взрослых пациентов (от 17 до 64 лет) с эпилепсией. По основной фор-

ме заболевания они были разделены на три группы: пациенты с криптогенной формой эпилепсии (КЭ; средний возраст – 33,3±11,3 года); с симптоматической формой эпилепсии (СЭ; средний возраст – 31,8±8,7 года); с идиопатической формой эпилепсии (ИЭ; средний возраст – 27,6±9,7 года). Дебют заболевания в группе КЭ пришелся на возраст 20,4 года; СЭ – 19,2 года; ИЭ – 17,1 года.

В методику исследования входило изучение нарушений сна с использованием анкет, разработанных Сомнологическим центром Минздрава России. Оценивалось наличие дневной сонливости в различных жизненных ситуациях по шкале *Erworth*. Определение уровня тревоги и депрессии проводилось по госпитальной шкале уровня тревоги и депрессии (*HADS*), тяжесть приступов оценивалась по *NHS3*. Качество жизни исследовалось с использованием опросника *QOLIE-89*.

Результаты. При анализе нарушений сна у пациентов при всех формах эпилепсии была получена положительная корреляция между такими показателями, как трудности поддержания сна, окончательное пробуждение, дневная сонливость и возраст больного. При оценке субъективной характеристики сна в баллах также получена прямая зависимость от возраста ($p < 0,005$).

Исследование уровня тревоги и депрессии показало, что пациенты с СЭ и ИЭ испытывают субклинически выраженную тревогу, пациенты с КЭ имеют клинически выраженные симптомы тревоги. Достоверно выраженных симптомов депрессии у пациентов во всех трех группах получено не было. Имеется прямая связь между уровнем тревожности и возрастом больного.

При проведении кластерного анализа все пациенты также были разделены на три возрастные группы. У пациентов в каждой группе показатели нарушения сна, дневной сонливости, уровня тревожности, тяжести приступов и значения опросника *Qolie-89* достоверно различались ($p < 0,001$). В первую группу вошли пациенты, средний возраст которых составил 27,3 года. У больных этой группы качественная оценка сна показала, что сон нормальный, однако они отмечают нарушение засыпания. У них отсутствуют выраженная дневная сонливость, клинические симптомы тревожности. Тяжесть приступов – 7,73 балла. Пациенты этой группы оценивают качество жизни по шкале *Qolie-89* по 20 пунктам от 61,26 до 98,16 балла, низкие показатели качества жизни по шкалам: работоспособность, эмоциональное благополучие, боязнь приступов, влияние препаратов, изменение состояния здоровья. Общее состояние здоровья в целом оценивалось в 83,24 балла (самое хорошее здоровье – 100; самое плохое – 0).

Вторая группа включала пациентов, средний возраст которых составлял 30,7 года. У больных в этой группе качественная оценка сна также показала, что сон нормальный; в этой группе отмечаются трудности поддержания сна. Пациенты испытывают выраженную дневную сонливость и субклинически выраженный уровень тревоги. Тяжесть приступов – 10,14 балла. Пациенты этой группы оценивают качество жизни по 20 пунктам шкалы *Qolie-89* от 54,29 до 91,21 балла. По сравнению с первой группой по каждой шкале показатели значительно ниже. Низкие показатели в шкалах: ухудшение здоровья, эмоциональное благополучие, боязнь приступов, влияние лекарств, изменение состояния здоровья. Общее состояние здоровья в целом – 69,57 балла.

В третьей группе средний возраст пациентов составил 37,7 года. Качественная характеристика сна показала пограничное состояние между «сон нарушен» и «сон нормальный»; отмечаются нарушение засыпания, трудности поддержания сна. Пациенты этой группы испытывают выраженную дневную сонливость и клинически выраженную тревогу. Тяжесть приступов – 11,37 балла. Пациенты этой группы оценивают качество жизни по 20 пунктам по шкалы *Qolie-89* от 31,95 до 79,72 балла. По сравнению с первой и второй группами по каждой шкале показатели качества жизни значительно ниже. Особенно низкие значения по шкалам: работоспособность/усталость, эмоциональное благополучие, ухудшение здоровья, боязнь приступов, влияние препаратов. Общее состояние здоровья в целом – 52,09 балла.

Обсуждение. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе большое внимание уделяется коморбидным состояниям у больных эпилепсией. Тревожность, депрессия, нарушение сна зачастую оказывают на пациентов большее влияние, чем частые и неконтролируемые приступы [1]. Эти факторы должны рассматриваться одновременно при оценке влияния лечения на качество жизни больных эпилепсией.

Однако следует отметить, что исследований, предметом которых были бы особенности начала и течения эпилепсии в разных возрастных группах, немного и изучены они недостаточно.

Так, показано, что чем старше пациент, страдающий эпилепсией, чем старше он был на момент дебюта приступов и чем дольше длится заболевание, тем негативнее эти показатели влияют на качество жизни [2]. Возраст обуславливает рост хронических проблем со здоровьем, снижение уровня физического и эмоционального функционирования. Продолжительное течение эпилепсии также оказывает существенное негативное влияние на память и способность к концентрации внимания, вызывает угасание когнитивных способностей [3, 4]. В то же время раннее начало заболевания может нарушать созревание мозга и влиять на когнитивные функции в долгосрочной перспективе. Однако в исследовании *M. Szafarski* и соавт. [5], в которое входили пациенты с фармакорезистентностью, значимого влияния возраста пациента на показатели *Qolie-89* отмечено не было, хотя авторы утверждают, что чем старше пациент на момент начала заболевания и чем меньше длительность эпилепсии, тем ниже значения показателей качества жизни. Это связано с разрушением созданной взрослым пациентом социальной, экономической и психологической составляющих его жизни.

В работе *В.А. Калинина* [6] были проанализированы особенности течения эпилепсии в разных возрастных группах. В результате математического моделирования автор выделил возрастной критерий поздней эпилепсии (29 лет), указав, что эпилепсия молодых является «эпилепсией незрелого мозга», а эпилепсия пожилых – «эпилепсией инволюционного мозга». В «младшей» возрастной группе чаще достигаются ремиссии и реже отмечается абсолютная резистентность, в то время как в «старшей» возрастной группе меньше число ремиссий и чаще встречается абсолютная и относительная резистентность и редкие приступы.

Наши данные показали, что чем старше пациент (группа со средним возрастом 30,7 года и группа со средним возрастом 37,7 года) и чем дольше он страдает эпилепсией,

тем чаще у него выявляются такие коморбидные расстройства, как нарушение сна и клинически выраженная тревожность, оказывающие негативное влияние на течение заболевания и качество жизни. Поскольку состояние больных

относится к разным базовым формам эпилепсии: КЭ, ИЭ и СЭ, — полученные данные указывают на возраст как самостоятельный значимый фактор, модифицирующий качество жизни больных эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kwan P, Yu E, Leung H, et al. Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1059-66. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01938.x
2. Edefonti V, Bravi F, Turner K, et al. Health-related quality of life in adults with epilepsy: the effect of age, age at onset and duration of epilepsy in a multicentre Italian study. *BMC Neurol*. 2011;11:33. Published online 2011 March 10. doi: 10.1186/1471-2377-11-33
3. Helmstaedter C, Witt JA. Unique and shared validity of the «Wechsler logical memory test», the «California verbal learning test», and the «verbal learning and memory test» in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009 Dec;87(2-3):203-12. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.09.002
4. Jokeit H, Ebner A. Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Prog Brain Res*. 2002;135:455-63. Review. doi: 10.1016/S0079-6123(02)35042-8
5. Szaflarski M, Meckler JM, Privitera MD, Szaflarski JP. Quality of life in medication-resistant epilepsy: the effects of patient's age, age at seizure onset, and disease duration. *Epilepsy Behav*. 2006 May;8(3):547-51. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.01.001
6. Калинин ВА. Клинико-электрофизиологические особенности и течение эпилепсии в различных возрастных группах. Автореферат дисс. докт. мед. наук. Саратов; 2014. 38 с. [Kalinin VA. *Kliniko-elektrofiziolicheskie osobennosti i techenie epilepsii v razlichnykh vozrastnykh gruppakh*. Avtoreferat diss. dokt. med. nauk [Clinical and electrophysiological features and epilepsy in different age groups. Abstract diss. doct. med. sci.]. Saratov; 2014. 38 p.]

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.

Лемешко И.Д.¹, Воронкова К.В.²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», университетская детская клиническая больница, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва, Россия

¹119435, Москва, ул. Б. Пироговская, 19, стр. 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Клинико-электроэнцефалографические характеристики отдельных форм эпилептических энцефалопатий у детей раннего возраста: данные собственных наблюдений в катамнезе

Цель исследования — изучить клинические симптомы и состояние электрической активности мозга новых форм детской эпилепсии, таких как злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (ЗМППМ), синдром Марканда–Блюме–Отахара (СМБО), и разработать критерии их дифференциальной диагностики для своевременного выбора тактики лечения и прогнозирования заболевания.

Пациенты и методы. Проведено обследование 38 детей в возрасте от 1,5 мес до 3 лет со ЗМППМ и СМБО. Изучались данные анамнеза, неврологического осмотра, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики, а также эффективность подобранной противосудорожной терапии.

Результаты и обсуждение. Были выявлены следующие характеристики данных форм: причины развития данных синдромов весьма различны и неспецифичны; в неврологическом статусе отмечались разнообразные симптомы с выраженной задержкой психо-речевого развития в сочетании с высокой частотой фокальных (при ЗМППМ) и генерализованных (при СМБО) эпилептических приступов статусного течения; на электроэнцефалограмме характерным признаком у детей с СМБО являлись паттерны MISF и «Iafa», в случае формы ЗМППМ — продолженные статусные фокальные иктальные паттерны мигрирующего характера. Данные формы эпилептических энцефалопатий крайне фармакорезистентны и характеризуются высоким риском летального исхода.

Ключевые слова: эпилепсия; эпилептические энцефалопатии; синдром Марканда–Блюме–Отахара; злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества.

Контакты: Ирина Дмитриевна Лемешко; lemeshkoneuro@mail.ru

Для ссылки: Лемешко ИД, Воронкова КВ. Клинико-электроэнцефалографические характеристики отдельных форм эпилептических энцефалопатий у детей раннего возраста: данные собственных наблюдений в катамнезе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;(спецвыпуск 1):41–46.

Clinical and electroencephalographic characteristics of some forms of epileptic encephalopathies in infants: The data of the authors' follow-up observations

Lemeshko I.D.¹, Voronkova K.V.²

¹University Children's Clinical Hospital, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹19, B. Pirogovskays St., Buld. 1, Moscow 119435; ²1, Ostrovityanov St. Moscow 117997

Objective: to study clinical symptoms and brain activity in new forms of infantile epilepsy, such as malignant migrating partial seizures in infancy (MMPSI) and Markand-Blume-Ohtahara syndrome (MBOS) and to elaborate their differential diagnostic criteria for the timely choice of treatment policy and for the prediction of the disease.

Patients and methods. Thirty-eight children aged 1.5 months to 3 years with MMPSI and MBOS were examined. Their medical history and neurological examination data, electroencephalographic and neuroimaging characteristics, and the efficiency of chosen anticonvulsant therapy were investigated.

Results and discussion. The investigators revealed the following characteristics of these forms: the causes of these syndromes were highly diverse and unspecific; the neurological status was characterized by a variety of symptoms with an obvious delay in psycho-prespeech development concurrent with a high rate of partial focal (in MMPSI) and generalized (in MBOS) status epilepticus; The EEC characteristic sign was MISF and «Iafa» patterns in the children with MBOS and continuous migrating partial ictal status epilepticus patterns in those with MMPSI. These forms of epileptic encephalopathies are extremely drug-resistant and characterized by a high risk for a fatal outcome.

Keywords: epilepsy; epileptic encephalopathies; Markand–Blume–Ohtahara syndrome; malignant migrating partial seizures in infancy.

Contact: Irina Dmitrievna Lemeshko; lemeshkoneuro@mail.ru

For reference: Lemeshko ID, Voronkova KV. Clinical and electroencephalographic characteristics of some forms of epileptic encephalopathies in infants: The data of the authors' follow-up observations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (Special Issue 1):41–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-41-46>

Ранний детский возраст характеризуется непрерывным процессом развития структур и совершенствования функций организма, в особенности центральной нервной системы (ЦНС), которая обеспечивает адаптацию ребенка к условиям внешней среды [1–3]. Нарушение развития мозга и перинатальные воздействия формируют особое эпилептическое состояние, обозначаемое как эпилептическая энцефалопатия, которая вызывает нарушение формирования высших психических функций и моторного развития. Важной характеристикой эпилептических энцефалопатий является возрастная эволюция клинических симптомов и эпилептиформных паттернов [4]. Возраст-зависимые формы эпилепсии наблюдаются только у детей, когда мозг еще развивается [5, 6].

В течение последних лет благодаря прогрессу в эпилептологии описаны новые формы детской эпилепсии, такие как злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (ЗМПМ), синдром Марканда–Блуме–Отахара (СМБО), а также атипичные микст-формы младенческих эпилептических энцефалопатий. Таксономическое положение описанных форм определено в группе эпилептических энцефалопатий [7], а также предлагается рассматривать их как мультифокальные формы эпилепсии с наличием так называемых псевдогенерализованных приступов [8]. В мире описано не более ста пациентов из группы ЗМПМ [9–11], однако реальные показатели, очевидно, выше приведенных значений. Это обусловлено в первую очередь трудностями их распознавания в амбулаторно-поликлинических условиях, так как для диагностики требуется высокотехнологичное оборудование.

В настоящее время критерии диагностики недостаточно разработаны, а возможности терапии очень ограничены. Достаточно часто у больных с ЗМПМ, СМБО и атипичными микст-формами ошибочно диагностируются синдром Веста и другие формы эпилепсии, однако терапевтические подходы различны, и в результате пациенты не получают адекватную терапию, что, в свою очередь, дополнительно утяжеляет течение энцефалопатии.

Таким образом, изучение форм детской эпилепсии, таких как ЗМПМ и СМБО, является актуальной проблемой эпилептологии. Необходимо как можно раньше распознавать и диагностировать ранние злокачественные энцефалопатии и своевременно назначать адекватную противоэпилептическую терапию [5, 12, 13].

Цель исследования – изучить клинические симптомы и состояние электрической активности мозга при новых формах детской эпилепсии, таких как ЗМПМ и СМБО, и разработать критерии их дифференциальной диагностики для своевременного выбора тактики лечения и прогнозирования заболевания.

Пациенты и методы. Объектом исследования явились дети (n=38) в возрасте от 1,5 мес до 3 лет с клиническими и электроэнцефалографическими (ЭЭГ) признаками эпилеп-

тических энцефалопатий раннего детского возраста. На момент исследования всем больным детям проводилась комплексная противоэпилептическая, ноотропная, метаболическая терапия в адекватных дозировках.

В 1-ю группу вошли 14 детей с ЗМПМ: 8 (57,14%) мальчиков и 6 (42,85%) девочек, а во 2-ю – 24 ребенка с СМБО: 12 (50%) мальчиков и 12 (50%) девочек.

Методы исследования включали: анализ анамнестических данных, соматического и неврологического статуса, оценку психомоторного развития, ЭЭГ-обследование (видео-ЭЭГ-мониторинг во время бодрствования и сна), нейровизуализационное обследование головного мозга, определение концентрации противоэпилептических препаратов в крови).

Результаты. Возраст дебюта. В 1-й группе (ЗМПМ) возраст дебюта варьировал от 1 дня постнатальной жизни до 6 мес. У 4 (28,57%) пациентов судороги отмечались с первых суток постнатальной жизни, еще у 4 (28,57%) пациентов – на 2–4-е сутки, у одного (7,14%) младенца – на 3-й неделе жизни, в 3 (21,4%) случаях – на 3-м месяце и по одному случаю (по 7,14%) – на 4-м и 6-м месяцах жизни.

При этом у 2 (14,28%) пациентов вслед за неонатальными судорогами, развившимися в 1-е и 3-и сутки жизни, отмечался период «ремиссии» с реактивацией клинических приступов в возрасте 5 и 7 мес.

Во 2-й группе (СМБО) возраст дебюта варьировал от 1 дня постнатальной жизни до 3,5 года; чаще это происходило на 1-м году жизни (у 18 пациентов – 75%).

Симптоматика. В 1-й группе (ЗМПМ) приступы характеризовались выраженным полиморфизмом, высокой частотой и практически являлись особой формой младенческого эпилептического статуса в виде мигрирующего мультифокального эпилептического статуса. У всех пациентов отмечалось 5 и более типов эпилептических приступов.

Наиболее частым приступом дебюта в представленной популяции пациентов с ЗМПМ были тонические спазмы (21,42%; n=3) и тонические версивные приступы (28,57%; n=4), а также приступы апноэ с цианозом (21,42%; n=3), в двух случаях (14,28%) отмечен дебют с миоклоническими приступами, в одном (7,14%) – с офтальмо-тонических приступов и в одном случае (7,14%) – с генерализованных тонико-клонических приступов.

Практически у половины детей (57,14%) был отмечен волнообразный тип течения заболевания (период тяжелого течения заболевания далее сменялся относительно благоприятным периодом, так называемым светлым промежутком), что создавало трудности в адекватной оценке эффективности проводимой противоэпилептической терапии.

В представленной группе облигатным типом приступов наряду с тоническими версивными и офтальмическими приступами были серийные эпилептические спазмы. У 8 (57,14%) из 14 наблюдаемых нами детей по мере течения заболевания возникли вторично-генерализованные тонико-клонические приступы.

В связи с тем, что данный тип эпилептической энцефалопатии практически представляет собой особую форму эпилептического статуса, были проанализированы типы эпилептических статусов у детей 1-й группы. У всех пациентов отмечался эпилептический статус малых моторных приступов, у 8 (57,14%) – статус тонических спазмов, у 4 (28,57%) – статус миоклонических приступов, у 5 (35,71%) – статус генерализованных тонико-клонических судорожных припадков и у 3 (21,42%) – гемиконвульсивный статус.

Во 2-й группе (СМБО) в клинической картине преобладали генерализованные приступы, в частности, у 87,5% – тонические спазмы, которые в большинстве случаев протекали серийно, у 13% – миоклонические и у 33,3% – диалептические приступы, также нередко отмечались фокальные адверсивные (29,1%), рефлекторные (29,1%) приступы и в единичных случаях (4,16%) – атонические, офтальмические и гемиконвульсивные приступы.

Этиология и данные нейровизуализации. В 1-й группе (ЗМПМ) у 3 (21,42%) детей не было выявлено структурных аномалий головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (криптогенные варианты), в 11 (78,58%) случаях – симптоматические. У большинства пациентов отмечался широкий спектр гипоксически-ишемических поражений ЦНС. Во всех случаях отмечалась задержка темпов миелинизации.

Ни у одного ребенка не было идентифицировано наследственных дефектов метаболизма, также не был отягощен по эпилепсии семейный анамнез.

Во 2-й группе причины развития СМБО очень вариабельны и неспецифичны; они включали хроническую внутриутробную гипоксию плода, внутриутробное инфицирование, синдром Прадера–Вилли, GM1- и GM2-ганглиозидозы, туберозный склероз, недостаточность биотинидазы.

Неврологический статус. В 1-й группе (ЗМПМ) у 9 (64,3%) пациентов отмечена повышенная степень стигматизации. У 6 (42,9%) пациентов была выявлена микроцефалия. У всех 14 детей отмечались разнообразные нарушения в неврологическом статусе. Тяжелые двигательные нарушения с формированием тетрапарезов сформировались у всех детей с ЗМПМ. Неврологические нарушения были выражены уже с момента рождения либо развивались при появлении приступов и были склонны к неуклонному прогрессированию. Для всех детей с ЗМПМ характерна выраженная задержка, вплоть до полной остановки моторного и психического развития.

Во 2-й группе (СМБО) у всех 24 детей отмечались нарушения психомоторного и речевого развития, но у одного ребенка – в незначительной степени. Важно отметить, что у большинства детей задержка психомоторного развития отмечалась после дебюта эпилептических при-

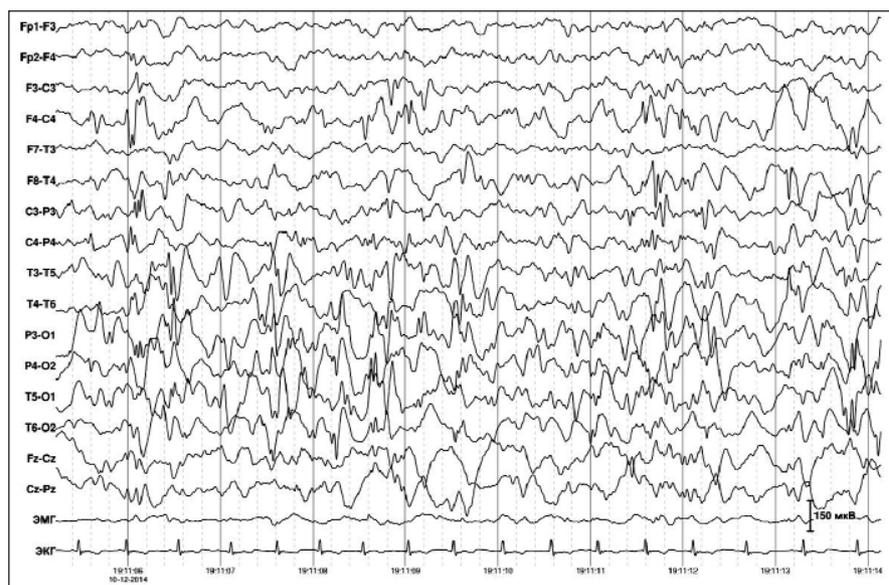


Рис. 1. Больной Н.К., 4,5 мес. ЗМПМ. Эпилептиформная мультирегионарная активность, исходящая из различных отделов головного мозга независимо в структуре регионарного замедления с преимущественным вовлечением задних отделов полушарий мозга (затылочно-задневисочные отделы, чаще слева, левая височная область, правая и левая заднелобно-центральная область, центрально-теменные отделы) с тенденцией к диффузному распространению или альтернации

ступов. Обращает на себя внимание высокий порог стигматизации, выявляемый у 7 (29,16%) детей, а также тяжелые двигательные нарушения у значительного числа больных – 23 (95,8%).

Электроэнцефалографическая характеристика. В 1-й группе (ЗМПМ) типичным являлось диффузное замедление основной активности фона в 100% случаев. На начальных стадиях заболевания в интериктальной записи отмечались регионарные или мультирегионарные эпилептиформные разряды с формированием в итоге паттерна множественных независимых фокусов спайков. Были выявлены следующие варианты иктальных паттернов у больных ЗМПМ: «пилообразная» активность альфа- и тета-диапазона, а также быстрые пробеги «lafa» являлись облигатными иктальными ЭЭГ-паттернами и отмечались у всех (100%) пациентов с ЗМПМ; пробеги быстрых регулярных спайк-волновых комплексов (≥ 4 Гц) имелись у 10 (71,42%) пациентов, пробеги медленных регулярных пик-волновых комплексов (< 3 Гц) – у 6 (42,85%), а также отмечались диффузные полиспайк-волновые разряды – у 8 (57,14%) пациентов с ЗМПМ (рис. 1).

Во 2-й группе (СМБО) облигатными ЭЭГ-признаками (100%) было наличие у пациентов не менее трех независимых фокусов, с наличием не менее чем одного очага в каждой из гемисфер (рис. 2) и паттерны тонических спазмов в виде генерализованных и диффузных пробежек быстрой эпилептиформной активности «lafa» на фоне изменений базовой электрической активности мозга различной степени выраженности.

В качестве иктальных ЭЭГ-паттернов отмечались паттерны миоклонических приступов – генерализованные и диффузные полиспайк-волновые разряды у 9 (37,5%) пациентов и фокальных приступов – у 8 (33,3%) в виде регионарно-акцентированных пробежек «lafa», спайков, острых

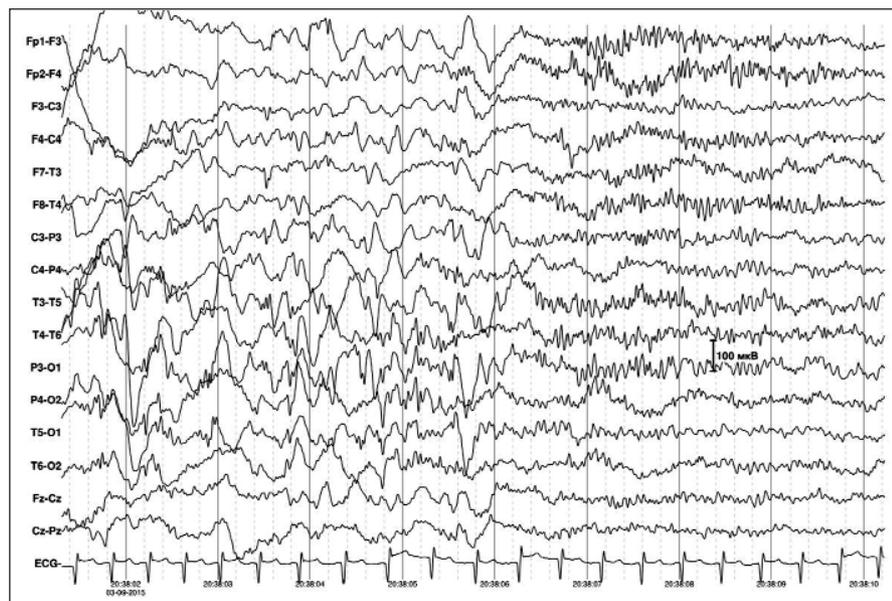


Рис. 2. Больная Р.М., 5 мес. СМБО. Паттерн MISF (несколько независимых очагов регионарной эпилептиформной активности, исходящих из нескольких отделов обоих полушарий) и паттерн «LFA» (пробеги быстрой низкоамплитудной эпилептиформной активности «low amplitude fast activity», с акцентом в лобно-центральных отделах полушарий, на фоне снижения амплитуды биоэлектрической активности — «electro-decrement event»)

волн и пилообразных альфа- и тета-пробегов. Супрессивно-взрывной паттерн был выявлен у 6 (25%) пациентов.

Лечение и эволюция. В 1-й группе (ЗМПМ) монотерапия не оказывала существенного эффекта на течение заболевания у всех пациентов с ЗМПМ (100%). Применение вальпроатов, барбитуратов, этосуксимида, гидантоинов, карбамазепина, ламотриджина у большинства детей не оказывало значимого эффекта. Наиболее эффективными оказались бензодиазепиновые производные, но их применение сопровождалось побочными эффектами в виде бульбарно-псевдобульбарных расстройств у всех пациентов. В одном случае при применении топирамата было достигнуто стойкое снижение частоты приступов более чем на 50%. Ламотриджин в сочетании с вальпроатами и леветирacetамом оказал положительный эффект у одного ребенка (7,14%).

Применение высоких доз витамина В₆ в 2 (14,28%) случаях было умеренно позитивным, неэффективным в одном (7,14%) и привело к учащению приступов в другом случае (7,14%).

Гормональная терапия вызывала умеренный временный положительный эффект в 8 (57,14%) случаях, была абсолютно неэффективной в 4 (28,57%) случаях и была ассоциирована с учащением приступов в одном случае (7,14%).

Ни одного пациента с ЗМПМ не удалось полностью избавить от эпилептических приступов. В 6 (42,85%) случаях ЗМПМ антиэпилептическая терапия была полностью неэффективной, снижение приступов более чем на 50% отмечалось у 6 (42,85%) пациентов, и у 2 (14,28%) пациентов отмечено снижение более чем на 75%.

В большинстве случаев (n=9; 64,28%) наблюдалась эволюция из СМБО, а в 5 (35,71%) случаях изначально отмечались фокальные формы эпилепсии с присоединением дополнительных очагов, появлением новых типов присту-

пов и учащением икталных явлений до эпилептического статуса.

Был установлен один нетипичный случай микст-формы, имеющей черты ранней миоклонической энцефалопатии и ЗМПМ, а также с хондродисплазией и синдромом множественных пороков развития.

В процессе катamnестического наблюдения было зарегистрировано три смертельных случая (на 14 пациентов) в связи с сердечно-сосудистой недостаточностью и присоединением интеркуррентной инфекции. Максимальный возраст пациента с ЗМПМ составляет 7,5 года.

Во 2-й группе (СМБО) также была отмечена фармакорезистентность практически ко всем противоэпилептическим препаратам.

Для данной формы заболевания наиболее эффективными комбинациями противоэпилептических препаратов оказались: вальпроат + бензодиазепин (n=6; 25%), вальпроат + барбитурат (n=6; 25%), вальпроат + этосуксимид (n=2; 8,33%), вальпроат + кортикостероиды (n=2;

8,33%), вальпроат + карбамазепин (n=2; 8,33%), вальпроат + ламотриджин (n=2; 8,33%).

В процессе катamnестического исследования была выявлена трансформация форм эпилептических энцефалопатий: из синдрома Отахара — у 6 (25%) пациентов, из синдрома Веста — у 9 (37,5%) пациентов.

Максимальный возраст наблюдаемых детей в данной группе в процессе катamnеза составил 9 лет.

Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения ЗМПМ и СМБО приведен в таблице.

Обсуждение. Таким образом, ЗМПМ являются третьим типом младенческой эпилептической энцефалопатии, наряду с ранними энцефалопатиями с супрессивно-взрывным паттерном (синдромы Айкарди и Отахара) и синдромом Веста, при котором кора головного мозга более склонна к генерации эпилептического возбуждения, мигрирующего от одной области коры к другой, без четкой межрегионарной организации. Данное состояние обусловлено возрастными особенностями младенческого мозга с гипервозбудимостью коры на определенном эволюционном этапе.

СМБО является одной из форм эпилептических энцефалопатий с дебютом в младенческом и раннем детском возрасте, нередко с транзиторной клинико-ЭЭГ-картиной синдромов Отахара, Веста и Леннокса–Гасто. Фактически именно СМБО, а не синдром Леннокса–Гасто, как считалось раньше, представляет собой конечную форму эволюции эпилептической энцефалопатии при сохранении клинических приступов. Причиной являются неспецифические пре- и перинатальные факторы поражения головного мозга плода и новорожденного. В структуре приступов ведущая роль принадлежит тоническим спазмам, а также могут отмечаться миоклонические, атонические приступы, атипичные абсансы и фокальные приступы. У детей с СМБО

Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения ЗМПМ и СМБО

Синдром /признак	ЗМПМ	СМБО
Этиология	Криптогенные случаи, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, реже – пороки развития	Вариабельна, преимущественно симптоматические случаи пре- и перинатальных факторов
Возраст дебюта	До 6 мес	Вариабелен, чаще до 3 лет
Приступ дебюта	Различные типы, чаще фокальные малые моторные	Различные типы, чаще тонические спазмы
Облигатный тип приступов	Эпилептический статус мигрирующих фокальных приступов	Тонические спазмы
Наиболее частые типы приступов	Фокальные адверсивные, офтальмические, фаринго-оральные, тонические спазмы	Тонические спазмы, миоклонические, фокальные адверсивные, офтальмические
Данные нейровизуализации	Неспецифические, прогрессирование атрофических изменений по мере развития заболевания	Неспецифические, вариабельные
Типичный ЭЭГ-паттерн	Продолженные иктальные ЭЭГ-паттерны, исходящие из разных областей, мигрирующего характера	MISF (множественные независимые фокусы спайков и спайк-волновых разрядов)
Эффективные комбинации препаратов	Крайняя фармакорезистентность, комбинация вальпроатов, бензодиазепинов и барбитуратов	Фармакорезистентность, комбинация вальпроатов, этосуксимида, бензодиазепинов, барбитуратов, левитирацетама, зонизамида, глюкокортикоидов
Эволюция	Неблагоприятный вариант эволюции симптоматических фокальных и мультифокальных форм (SE-MISF)	Конечная форма эволюции эпилептических энцефалопатий младенческого и раннего детского возраста

отмечается выраженная задержка психического, а при раннем дебюте – и моторного развития. Форма характеризуется выраженной фармакорезистентностью, хотя в единичных случаях возможны благоприятные исходы.

Терапия эпилептических энцефалопатий раннего детского возраста требует особого подхода, отличающегося от тактики ведения пациентов с различными формами фокальных эпилепсий более старшего возраста и взрослых, поэтому так важно более тщательно изучить патогенез данных тяжелых форм эпилепсии и разработать тактику ведения таких детей, чтобы минимизировать риски летального исхода и повысить качество жизни детей и их родителей.

Выводы

1. В структуре этиологических факторов у детей с СМБО преобладают симптоматические формы заболевания, преимущественно обусловленные перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга, а также наследственными заболеваниями (факоматозы, наследственные болезни обмена). Этиология ЗМПМ обусловлена последствиями перинатального поражения ЦНС и криптогенными формами. Таким образом, причины развития данных синдромов весьма различны и неспецифичны.

2. Для данных синдромов характерны разнообразные изменения в неврологическом статусе, преимущественно тяжелые – в виде тетрапареза, а также бульбарных и псевдобульбарных расстройств. У всех детей отмечаются выраженная задержка психомоторного и предречевого развития и повышенный порог стигматизации.

3. Характер приступов при ЗМПМ представляет собой мигрирующий статус фокальных приступов. В группе СМБО облигатным признаком являются генерализованные приступы в виде тонических спазмов и миоклонических приступов. Характерна высокая частота приступов с разви-

тием мигрирующего мультифокального эпилептического статуса во всех случаях.

4. На ЭЭГ у детей с ЗМПМ отмечаются продолженные статусные фокальные иктальные паттерны мигрирующего характера. В начале заболевания преобладают регионарные изменения, которые со временем трансформируются в паттерн множественных независимых фокусов спайков. В группе детей с СМБО облигатными ЭЭГ-признаками были наличие у пациентов паттерна MISF (не менее трех независимых фокусов, с наличием не менее чем одного очага в каждой из гемисфер) и паттерны тонических спазмов в виде генерализованных и диффузных пробежек быстрой эпилептиформной активности «lafa».

5. Комплексное клинико-ЭЭГ-нейрорадиологическое обследование детей с выделением дебютных, клинических, нейровизуализационных и ЭЭГ-признаков обеспечивает раннюю и эффективную диагностику форм эпилептических энцефалопатий. Видео-ЭЭГ-мониторинг – наиболее информативный метод дифференциальной диагностики эпилептических энцефалопатий младенческого и раннего детского возраста.

6. СМБО и ЗМПМ характеризовались фармакорезистентностью. Монотерапия не эффективна. При СМБО наиболее эффективна комбинация вальпроатов с барбитуратами, а также с бензодиазепиновыми препаратами.

7. У большинства детей в группе ЗМПМ заболевание эволюционировало из фокальных форм эпилепсии. При СМБО у части детей не было отмечено трансформации в другую форму эпилепсии, а самым частым явлением была трансформация из синдрома Веста и Отахара. СМБО является конечной формой эволюции большинства форм эпилептических энцефалопатий младенческого и раннего детского возраста.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Анохин П.К. Проблема центра и периферии в современной физиологии нервной деятельности. В кн.: Проблема центра и периферии в нервной деятельности. Горький; 1935. С. 9-70 [Anohin PK. The problem of centre and periphery in modern physiology of nervous activity. In: *Problema tsentra i periferii v nervnoi deyatel'nosti* [The problem of center and periphery in the neural activity]. Gor'kii; 1935. P. 9-70].
2. Аршавский ИА. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. Москва: Наука; 1982. 270 с. [Arshavsky IA. *Fiziologicheskie mekhanizmy i zakonmernosti individual'nogo razvitiya* [Physiological mechanisms and regularities of individual development]. Moscow: Nauka; 1982. P. 270].
3. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. Philadelphia; 1987.
4. Ohtahara Sh. Special Lecture. Evolution of Epilepsies and Epileptic Syndromes. Moscow, 1998.
5. Петрухин АС, Пылаева ОА, Воронкова КВ. Агравация эпилепсии под влиянием антиэпилептических препаратов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(3):26-30 [Petrukhin AS, Pylayeva OA, Voronkova KV. The aggravation of epilepsy under the influence of anti-epileptic drugs. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(3):26-30 (In Russ.)].
6. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых мужчин и женщин. Москва: Медицина; 2010. С.720 [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh muzhchin i zhenshchin* [Epilepsy in children and adult men and women]. Moscow: Medicina; 2010. P. 720].
7. Ohtahara Sh, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression - burst. *J Clin Neurophysiol*. 2003;20(6): 398-407. doi: 10.1097/00004691-200311000-00003
8. Мухин КЮ. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии. 2009;4(2):3-19 [Mukhin KYu. Idiopathic focal epilepsy with pseudogeneralisation attacks – a special form of epilepsy in childhood. *Russkii Zhurnal Detskoi Nevrologii = Russian Journal of Child Neurology*. 2009;4(2): 3-19 (In Russ.)].
9. Coppola G, Plouin P, Chiron C, et al. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*. 1995;36(10):1017-24. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb00961.x
10. Dulac O. Malignant migrating partial seizures in infancy. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4th ed. London: John Libbey Eurotext Ltd.; 2005. P. 73-6.
11. Matsumoto A, Miyazaki S, Hayakawa C, et al. Epilepsy in severe motor and intellectual disabilities syndrome (SMIDS) – a clinical and electroencephalographic study of epileptic syndromes. *Epilepsy Res*. 2007;77(2-3):120-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.09.006
12. Холин АА, Ильина ЕС, Колпакчи ЛМ и др. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Клиническое наблюдение 6 случаев. Русский журнал детской неврологии. 2007;II(2):25-38 [Kholin AA, Ilyina ES, Kolpakchi LM, et al. Malignant migrating partial seizures of infancy. Clinical observation of 6 cases. *Russkii Zhurnal Detskoi Nevrologii = Russian Journal of Child Neurology*. 2007;II(2):25-38 (In Russ.)].
13. Воронкова КВ. Эволюция эпилепсии и трансформация эпилептических приступов: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2007. 51 с. [Voronkova KV. *Evolyutsiya epilepsii i transformatsiya epilepticheskikh pristupov: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk* [Evolution of epilepsy and the transformation of epileptic seizures: Authoref. Diss. ... Doct. Med. Sci]. Moscow; 2007. 51 p.].
14. Холин АА, Михайлова СВ, Ильина ЕС и др. Эпилептический статус мигрирующих фокальных приступов при GM2-ганглиозидозе. Редкое клиническое наблюдение. Русский журнал детской неврологии. 2008;1(1):30-6 [Kholin AA, Mikhaylova SV, Ilyina ES, et al. Status epilepticus migrating focal seizures in GM2-gangliosidosis. A rare clinical observation. *Russkii Zhurnal Detskoi Nevrologii = Russian Journal of Child Neurology*. 2008;1(1):30-6 (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.

Гузева О.В., Гузева В.И., Гузева В.В., Максимова Н.Е., Чокмосов М.С., Разумовский М.А.
 Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Повышение качества медицинской помощи в детской неврологии на основе применения крауд-технологий

В здравоохранении краудсорсинг и краудфандинг надо рассматривать как нетрадиционный процесс собирания новых идей и материальных средств. Их эффективность связана с возможностью привлечения большого числа людей для применения их специфических знаний при решении сложных задач и проектов. По статистическим данным, ежегодная заболеваемость эпилепсией составляет в среднем 70 человек на 100 тыс. населения, и почти в половине случаев заболевание начинается в детском возрасте. Поэтому ранняя дифференциальная диагностика пароксизмальных состояний у детей на ранней стадии заболевания является необходимым условием для адекватной медикаментозной терапии.

Пациенты и методы. В период с 2007 по 2009 г. в Центре по диагностике и лечению эпилепсии и нарушений сна у детей и подростков при кафедре нервных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета обследовано 259 детей в возрасте от нескольких недель до 18 лет с пароксизмальными расстройствами сознания. Среди них число мальчиков составило 156 (60,23%), девочек — 103 (39,77%).

Результаты и обсуждение. На основе результатов, полученных при проведении комплексного обследования детей с видео-электроэнцефалографическим (ЭЭГ) мониторингом, уточнены диагнозы и в подавляющем большинстве случаев изменено лечение. Многие неэпилептические пароксизмы по внешним проявлениям напоминают эпилептические приступы, достаточно часто ошибочно считаются эпилептическими и лечатся как таковые. Только на основании комплексного обследования, включающего видео-ЭЭГ-мониторинг, можно избежать ошибочного диагноза у детей с разными формами эпилепсии и неэпилептическими пароксизмами. Видео-ЭЭГ сочетает в себе видеомониторинг больного с записью ЭЭГ и позволяет выявить эпилептическую активность во время приступа, сопоставить клиническую картину приступа с изменениями на ЭЭГ, определить положение эпилептогенного очага, отличить эпилептические припадки от неэпилептических приступов. Проведение эффективной диагностики пароксизмальных состояний в детском возрасте представляет сложную научную и социальную проблему, решение которой требует вложения со стороны государства больших материальных средств и может оказаться рациональным только при использовании крауд-технологий.

Ключевые слова: качество медицинской помощи; краудсорсинг; видео-ЭЭГ-мониторинг; эпилептические и неэпилептические пароксизмы.

Контакты: Валентина Ивановна Гузева; viktoryka@mail.ru

Для ссылки: Гузева ОВ, Гузева ВИ, Гузева ВВ и др. Повышение качества медицинской помощи в детской неврологии на основе применения крауд-технологий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(спецвыпуск 1):47–53.

Improvement of healthcare quality in pediatric neurology by crowd technologies

Guzeva O.V., Guzeva V.I., Guzeva V.V., Maksimova N.E., Chokmosov M.S., Razumovsky M.A.

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
 2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100*

Crowdsourcing and crowdfunding in public health should be considered as an untraditional process of gathering new ideas and assets. Their efficiency is associated with that a large number of people may be involved in using their specific knowledge to solve complex problems and projects. According to statistics, the annual incidence rate for epilepsy averages 70 per 100,000 population and the disease starts in childhood in nearly half of the cases. So the early differential diagnosis of paroxysmal states in children at the early stage of the disease is a necessary condition for adequate drug therapy.

Patients and methods. Only in the period from 2007 to 2009, the Center for Diagnosis and Treatment of Epilepsy and Sleep Disorders in Children and Adolescents, Department of Nervous System Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, examined 259 children aged several weeks to 18 years with paroxysmal disorders of consciousness. Among them, there were 156 (60.23%) boys and 103 (39.77%) girls.

Results and discussion. Based on the results obtained during the children's comprehensive examinations using video-EEG monitoring, the investigators specified diagnoses in all the examinees and changed treatment in the vast majority of cases. Many nonepileptic paroxysms with external manifestations resemble epileptic seizures; these are rather frequently qualified as erroneous and treated as such. Only the comprehensive examination involving video-EEG monitoring may avoid misdiagnosis in children with different epilepsy types and nonepileptic paroxysms.

Video-EEG combines the video monitoring recording of EEG readings and makes it possible to reveal epileptic activity during a seizure, to compare the clinical presentation of the latter with EEG changes, to locate an epileptogenic focus, and to differentiate epileptic seizures from nonepileptic ones. The effective diagnosis of paroxysmal states in childhood is a complex scientific and social problem, the solution of which requires that the government should invest a great deal of assets and may be rational only when crowd technologies are applied.

Keywords: healthcare quality; crowdsourcing; video-EEG monitoring; epileptic and nonepileptic paroxysms.

Contact: Oksana Valentinovna Guzeva; viktoryka@mail.ru

For reference: Guzeva OV, Guzeva VI, Guzeva VV et al. Improvement of healthcare quality in pediatric neurology by crowd technologies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (Special Issue 1):47–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-1S-47-53>

Введение. Решение сложных задач, возникающих перед обществом, все чаще осуществляется путем краудсорсинга (от англ. *crowd* – толпа, *sourcing* – использование ресурсов), т. е. мобилизации ресурсов людей и применения новейших информационных технологий.

Привлечение финансов для реализации масштабных проектов происходит в результате краудфандинга (от англ. *crowdfunding* – финансирование «толпой», народное финансирование) [1].

В здравоохранении краудсорсинг и краудфандинг выражаются в собирании идей, сервисов и капитала в обход традиционных источников. При этом возникают дополнительные возможности по привлечению сотрудников, обладающих специфическими знаниями и навыками, для решения возникающих проблем.

Для медицинских центров, осваивающих новые бизнес-модели, от возможности получать информацию о пациентах и врачах в предельно сжатые сроки зависит их конкурентоспособность. Воздействию краудсорсинга и краудфандинга подвергаются такие сферы деятельности учреждений, как транспортировка, содержание и питание пациентов, прием на работу врачей и медперсонала, затраты на медицинские услуги.

Благодаря краудфандингу – вкладам людей через Интернет – в Университете Тель-Авива завершен эксперимент по идентификации новых генных мутаций в качестве источников редких заболеваний (результаты опубликованы в *Journal of Genetics and Genomics*). В частности, анализ секвенирования ДНК трехлетней девочки и ее семьи выявил мутацию, вызывающую задержку умственного развития у детей.

По данным литературы, более 50% случаев детской инвалидности связаны с патологией нервной системы, а 70% из них появляются в период беременности и в первый месяц после рождения [2, 3].

Ежегодно регистрируется примерно 70 случаев заболевания эпилепсией на 100 тыс. человек. Чаще эпилепсия встречается у детей до 15 лет и у лиц старше 65 лет. В России эпилепсией страдают около 800 000 детей [2, 3].

Пароксизмальные расстройства сознания у детей отличаются большим разнообразием клинических и электрофизиологических проявлений и характеризуются рядом существенных и недостаточно изученных особенностей. Это осложняет их дифференциальную диагностику, приводит к неоправданному назначению противоэпилептических препаратов (ПЭП) детям с неэпилептическими расстройствами сознания и неадекватной терапии эпилепсии [4–6].

Ранняя дифференциальная диагностика эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний у детей является важным условием адекватной медикаментоз-

ной терапии. Видео-электроэнцефалография (ЭЭГ) сочетает в себе видеомониторинг больного с одновременной записью ЭЭГ и позволяет зафиксировать эпилептическую активность во время приступа, сопоставить клиническую картину приступа и изменения на ЭЭГ, определить местоположение эпилептогенного очага, а в неясных случаях – отличить эпилептические припадки от неэпилептических приступов [7–11].

Разработка новых эффективных методов диагностики взаимосвязана с появлением более совершенных электронных устройств, применяемых в медицине. Краудсорсинг может способствовать их разработке и рекламе на сайтах Indiegogo и Kickstarter. С его помощью, например, появился качественно новый прибор для записи ЭЭГ Sleep Shepherd, состоящий из встроенных в мягкую шапочку ЭЭГ-сенсоров и воздействующий на обследуемого специальными звуками для быстрого засыпания. При разработке прибора еще на начальном этапе было собрано более 30 тыс. долларов из необходимых 50 тыс.

Целью исследования является обоснование эффективности использования методов крауд-технологий для со-

Таблица 1. Основные диагнозы детей при поступлении в клинику нервных болезней СПбГПМУ

Диагнозы больных детей, поставленные до поступления в клинику нервных болезней	Число детей, n (%)
Идиопатическая генерализованная эпилепсия	4 (1,54)
Идиопатическая парциальная эпилепсия	2 (0,77)
Криптогенная парциальная эпилепсия?	6 (2,317)
Симптоматическая генерализованная эпилепсия	14 (5,41)
Симптоматическая парциальная эпилепсия	6 (2,32)
Синдром Ландау–Клеффнера	3 (1,16)
Эпилепсия?	172, (66,41)
Фебрильные судороги	9 (3,47)
Неэпилептические пароксизмы?	38 (14,67)
Нарушения сна – парасомнии	3 (1,16)
СДВГ	2 (0,77)
Всего	259 (100)

Примечание. СДВГ – синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

Таблица 2. *Диагнозы детей, поставленные на основе проведения комплексного обследования с видео-ЭЭГ-мониторингом*

Диагноз	Число детей, n (%)
Дети с эпилептическими пароксизмами	
Идиопатическая парциальная эпилепсия затылочная (синдром Гасто)	1 (0,61)
Идиопатическая генерализованная эпилепсия	9 (5,52)
Симптоматическая генерализованная эпилепсия	12 (7,36)
Симптоматическая генерализованная эпилепсия с неврозоподобными состояниями, органическим поражением головного мозга	3 (1,84)
Криптогенная генерализованная эпилепсия (ремиссия)	1 (0,61)
Симптоматическая парциальная эпилепсия лобная	8 (4,91)
Симптоматическая парциальная эпилепсия лобная со вторичной генерализацией	8 (4,91)
Симптоматическая парциальная эпилепсия лобная с неврозоподобными состояниями, органическим поражением головного мозга	1 (0,61)
Симптоматическая парциальная эпилепсия лобно-височная	14 (8,59)
Симптоматическая парциальная эпилепсия лобно-височная со вторичной генерализацией	7 (4,29)
Симптоматическая парциальная эпилепсия лобно-теменная со вторичной генерализацией	1 (0,61)
Симптоматическая парциальная эпилепсия лобно-височная с неврозоподобными состояниями, органическим поражением головного мозга	1 (0,61)
Симптоматическая парциальная эпилепсия лобно-теменная	1 (0,61)
Симптоматическая парциальная эпилепсия височная	12 (7,36)
Симптоматическая парциальная эпилепсия височная со вторичной генерализацией	4 (2,45)
Симптоматическая парциальная эпилепсия височно-затылочная	1 (0,61)
Симптоматическая парциальная эпилепсия височно-затылочная со вторичной генерализацией	1 (0,61)
Симптоматическая парциальная эпилепсия височно-теменная	3 (1,84)
Симптоматическая парциальная эпилепсия затылочная	2 (1,22)
Симптоматическая парциальная эпилепсия затылочная со вторичной генерализацией	1 (0,61)
Симптоматическая парциальная эпилепсия затылочно-теменная (1 ребенок)	1 (0,61)
Криптогенная парциальная эпилепсия, всего	68 (70, 83)
В том числе:	
криптогенная парциальная эпилепсия лобная	27 (16,56)
криптогенная парциальная эпилепсия лобная со вторичной генерализацией	14 (8,59)
криптогенная парциальная эпилепсия лобно-височная	4 (2,45)
криптогенная парциальная эпилепсия лобно-височная со вторичной генерализацией	6 (3,68)
криптогенная парциальная эпилепсия височная	12 (7,36)
криптогенная парциальная эпилепсия височная со вторичной генерализацией	2 (1,23)
криптогенная парциальная эпилепсия височно-теменная (1 ребенок)	1 (0,61)
криптогенная парциальная эпилепсия затылочная	2 (1,23)
Синдром Ландау–Клеффнера	3 (1,84)
Всего	163, (100)
Дети с неэпилептическими пароксизмами	
Нарушения сна – парасомнии (сомнамбулизм)	42 (43,75)
Нарушения сна – парасомнии с прочими неэпилептическими пароксизмами (мигрень с аурой)	2 (2,08)
Обмороки	2 (2,08)

Диагноз	Число детей, n (%)
Обмороки с прочими неэпилептическими пароксизмами (вегетососудистая дистония, обмороки; на ЭКГ – выраженная брадикардия)	2 (2,08)
Неврозоподобные состояния (тики, ночные страхи, беспокойный сон, энурез и др.)	21 (21,88)
Прочие неэпилептические пароксизмы (дисбактериоз)	26 (27,08)
СДВГ	1, (1,04)
Всего	96 (100)

Примечание. ЭКГ – электрокардиография.

Таблица 3. Методы терапии детей с эпилепсией до обращения в Клинику нервных болезней СПбГПМУ

Проводимое лечение	Число больных, n (%)
ВК (монотерапия)	52 (31,9)
КБЗ (монотерапия)	18 (11,04)
ТПМ (монотерапия)	8 (4,91)
Прочие ПЭП (монотерапия)	5 (3,07)
Политерапия	11 (6,75)
Без лечения	69 (42,33)
Всего	163 (100)

Примечание. ВК – препараты вальпроевой кислоты, КБЗ – карбамазепины, ТПМ – топамакс.

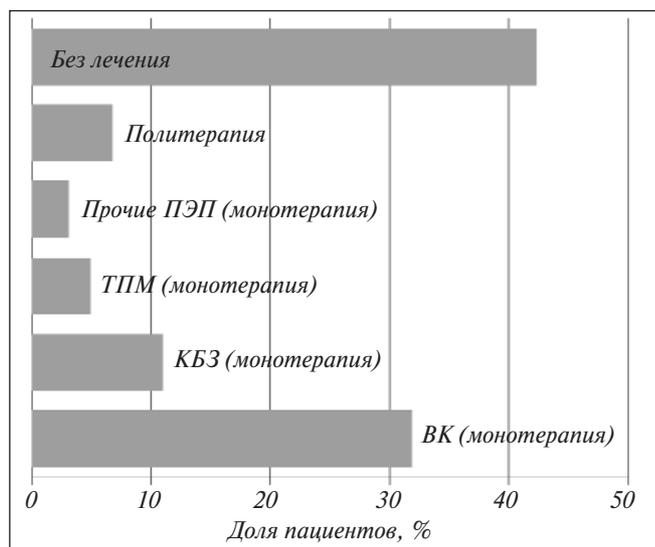


Рис. 1. Лечение детей с эпилептическими пароксизмами до проведения комплексного обследования с видео-ЭЭГ-мониторингом

вершенствования диагностики эпилептических и неэпилептических расстройств сознания у детей.

Краудсорсинг представляет собой специфическую технологию управления социально-экономическим развитием здравоохранения. В области детской неврологии можно выделить следующие приоритетные задачи его использования:

- привлечение инвестиций в сферу здравоохранения для проведения научных исследований по совершенствованию методов диагностики пароксизмальных расстройств сознания;

- разработка социально-экономической стратегии развития центров лечения и диагностики эпилепсии и неэпилептических расстройств сознания у детей;

- поддержка и развитие центров по лечению эпилепсии у детей в регионах;

- создание новых высокотехнологичных разработок для улучшения качества помощи детям с эпилепсией.

Актуальность этих задач подтверждена исследованиями, проведенными в Центре по диагностике и лечению эпилепсии и нарушений сна у детей и подростков при кафедре нервных болезней Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ).

Пациенты и методы. Только за период с 2007 по 2009 г. в Центре было обследовано 259 детей с пароксизмальными расстройствами сознания. Среди них мальчиков было 156 (60,23%), девочек – 103 (39,77%), соотношение мальчиков и девочек – 1,5:1. Возраст детей составлял от нескольких недель до 18 лет.

Все больные были направлены в Центр неврологами для уточнения диагноза, характера пароксизмального расстройства сознания, уточнения формы эпилепсии, подбора адекватного лечения. Основные диагнозы при поступлении представлены в табл. 1.

Результаты и обсуждение. В результате комплексного обследования больных детей с проведением видео-ЭЭГ-мониторинга обоснованы диагнозы, которые подробно указаны в табл. 2.

Таким образом, в результате комплексного обследования с учетом данных видео-ЭЭГ-мониторинга выявлено 163 больных эпилепсией со значительным преобладанием симптоматических форм, из которых у 66 (40,49%) оказалась парциальная форма, у 16 (9,82%) – генерализованная. У значительного числа детей диагностирована криптогенная парциальная эпилепсия – 68 (41,72%), только у 3 (1,84%) – синдром Ландау–Клеффнера и у относительно небольшой группы из 10 (6,13) пациентов – идиопатическая эпилепсия.

Уточненный диагноз «неэпилептические пароксизмы» поставлен 96 детям. Из них больше всего оказалось больных с нарушением сна (парасомнии) – 44 (45,83%), затем – с неврозоподобными состояниями – 21 (21,87%).

Терапия детей с эпилептическими пароксизмами до проведения комплексного обследования с видео-ЭЭГ-мо-

Таблица 4. Методы терапии детей с неэпилептическими пароксизмами до обращения в Клинику нервных болезней СПбГПМУ

Проводимое лечение	Число больных, n (%)
ВК (монотерапия)	14 (14,58)
КБЗ (монотерапия)	8 (8,33)
ТПМ (монотерапия)	2 (2,08)
Прочие ПЭП (монотерапия)	5 (5,21)
Политерапия	3 (3,13)
Без лечения	64 (66,67)
Всего	96 (100)

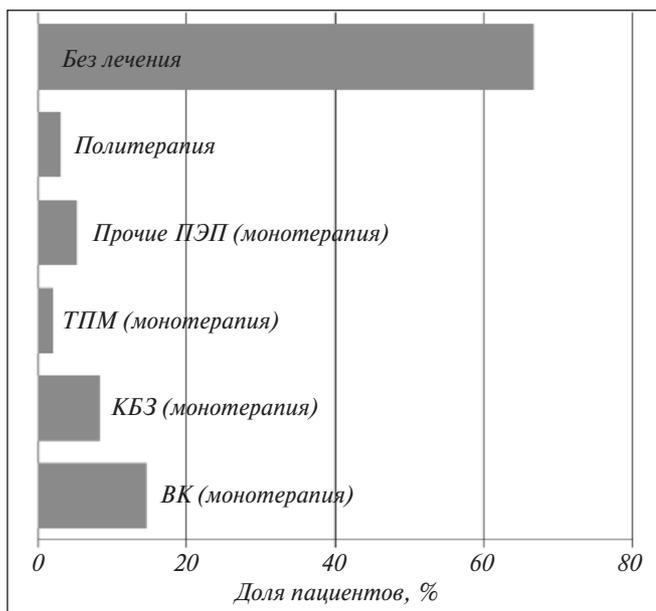


Рис. 2. Лечение детей с неэпилептическими пароксизмами до проведения комплексного обследования с видео-ЭЭГ-мониторингом

нитрингом в Клинике нервных болезней СПбГПМУ представлена в табл. 3 и на рис. 1.

Представленные данные по лечению детей с эпилептическими пароксизмами до обследования в Центре Клиники нервных болезней СПбГПМУ свидетельствуют о том, что значительная часть (31,90%) пациентов получали монотерапию препаратами ВК, реже – КБЗ (11,04%), ТПМ (4,91%) и другими ПЭП (3,07%), политерапия проводилась только у 6,75% больных. Без лечения с неясным диагнозом поступило 69 (42,33%) детей.

Лечение детей с неэпилептическими пароксизмами до обращения в Клинику нервных болезней СПбГПМУ проводилось в соответствии с данными, представленными в табл. 4 и на рис. 2.

Приводимые данные свидетельствуют о том, что 32 (33,33%) детям с неэпилептическими пароксизмами (диагноз уточнен в Клинике нервных болезней СПбГПМУ) не-

Таблица 5. Лечение детей с эпилептическими пароксизмами после проведения комплексного обследования с видео-ЭЭГ-мониторингом

Изменение лечения	Число больных, n (%)
Лечение без ПЭП	4 (2,46)
Отмена ПЭП	3 (1,84)
Снижение дозы препарата	5 (3,07)
Замена ПЭП	41 (25,15)
Назначение ПЭП	66 (40,49)
Увеличение дозы препарата	26 (15,95)
Лечение не менялось	18 (11,04)
Всего	163 (100)

Таблица 6. Лечение детей с неэпилептическими пароксизмами после проведения комплексного обследования с видео-ЭЭГ-мониторингом

Изменение лечения	Число больных, n (%)
Лечение без ПЭП	66 (68,75)
Отмена ПЭП	13 (13,54)
Отмена ПЭП, лечение без ПЭП	2 (2,08)
Снижение дозы препарата	4 (4,17)
Замена ПЭП	3 (3,13)
Назначение ПЭП	1 (1,04)
Замена политерапии на монотерапию	1 (1,04)
Лечение не менялось	6 (6,25)
Всего	96 (100)

обоснованно проводилось лечение ПЭП. Без лечения поступили 64 (66,67%) ребенка.

На основании результатов, полученных при проведении комплексного обследования детей с видео-ЭЭГ-мониторингом, всем обследованным детям уточнены диагнозы и в подавляющем большинстве случаев изменено лечение.

Основные данные об изменении лечения детей с эпилептическими пароксизмами представлены в табл. 5.

Таким образом, после уточнения диагноза проведена коррекция лечения у 145 (88,96%) детей с эпилептическими пароксизмами. Основные данные об изменении лечения детей с неэпилептическими пароксизмами представлены в табл. 6.

После уточнения диагноза лечение изменено у 90 (93,75%) детей с неэпилептическими пароксизмами. Необходимо подчеркнуть, что в этой группе детей на момент

подведения итогов противоэпилептическую терапию получили 9 (9,375%) детей.

Заключение. Многие неэпилептические пароксизмы по своим внешним проявлениям напоминают эпилептические приступы, достаточно часто ошибочно считаются эпилептическими и лечатся как таковые. Только на основании комплексного обследования, включающего видео-ЭЭГ-мониторинг, можно избежать ошибочного диагноза у детей с разными формами эпилепсии и неэпилептическими пароксизмами.

Наибольшие трудности у детей возникают при дифференциальной диагностике эпилепсии и пароксизмальных расстройств сна, доброкачественных миоклоний во время сна и др. В связи с этим продолжает оставаться актуальным поиск значимых электрофизиологических паттернов с помощью мониторинга и видео-ЭЭГ, позволяющих дифференцировать эти состояния. Особую диагностическую ценность приобретает изучение гипнограммы, благодаря которой можно установить особенности макро- и микроструктуры сна и выявить эпилептические изменения на ЭЭГ.

Своевременность проведения комплексного обследования всех детей с эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами, включающего проведение видео-ЭЭГ-мо-

нитинга, позволит на ранних сроках заболевания назначать адекватное лечение, улучшить результаты медицинской реабилитации и социальной адаптации этих больных.

Таким образом, имеется проблема обеспечения каждой детской больницы аппаратами для проведения видео-ЭЭГ-мониторинга — именно это исследование имеет определяющее значение для диагностики различных пароксизмальных состояний и нарушений у детей, и в первую очередь — для диагностики и дифференциальной диагностики эпилепсии.

Медицинская и социальная необходимость требуют максимально быстрого решения проблемы, которое может быть получено при использовании крауд-технологий. В узком смысле технология краудсорсинга представляет собой способ привлечения благотворительных средств в региональное управление, и краудфандинг является относительно новым методом финансирования проектов при помощи Интернета. В социальном отношении, для органов здравоохранения технологию краудсорсинга следует применять в целях повышения качества медицинской помощи, в частности, для существенного повышения эффективности диагностики эпилептических и неэпилептических пароксизмов у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доступно по ссылке: <http://crowdsourcing.ru> [Available from: <http://crowdsourcing.ru>].
2. Гузева ВИ. Руководство по детской неврологии. 3-е изд. Москва: Медицинское информационное агентство; 2009. 640 с. [Guzeva VI. *Rukovodstvo po detskoi nevrologii* [Manual of Pediatric Neurology]. 3rd ed. Moscow: Medical Information Agency; 2009. 640 p.].
3. Гузева ВИ. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. Москва: Медицинское информационное агентство; 2007. 568 с. [Guzeva VI. *Epilepsiya i neepilepticheskie parokszizmal'nye sostoyaniya u detei* [Epilepsy and non-epileptic paroxysmal states in children]. Moscow: Medical Information Agency; 2007. 568 p.].
4. Гузева ВИ, Гузева ОВ. Клинико-электрофизиологические диагностические критерии и оценка эффективности лечения эпилепсии у детей. В кн.: Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти И.Я. Раздольского, И.С. Васкина, А.В. Бондарчука. 6–10 апреля 2010 г. Санкт-Петербург; 2010. С. 309-10 [Guzeva VI, Guzeva OV. Clinical and electrophysiological diagnostic criteria and assessment of the effectiveness of the treatment of epilepsy in children. In: *Materialy IX Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi pamyati I.Ya. Razdol'skogo, I.S. Vaskina, A.V. Bondarchuka. 6–10 aprelya 2010 g.* [Proceedings of the IX All-Russian scientific-practical conference dedicated to the memory of I.Ya. Razdolsky, I.S. Waskin, A.V. Bondarchuk. 6–10 April 2010]. Saint-Petersburg; 2010. P. 309-10].
5. Гузева ОВ. Значение комплексного обследования в диагностике эпилептических и неэпилептических пароксизмов у детей. В кн.: Трудные и редкие клинические случаи. Диагностика и лечение эпилепсии: сборник докладов: Вып. VIII. Санкт-Петербург; 2013. С. 37-8 [Guzeva OV. Significance of complex examination in the diagnosis of epilepsy and epileptic paroxysms in children. In: *Trudnye i redkie klinicheskie sluchai. Diagnostika i lechenie epilepsii: Sbornik dokladov* [Difficult and rare clinical cases. Diagnosis and treatment of epilepsy: A collection of papers]. Vol. VIII. St. Petersburg; 2013. P. 37-8].
6. Niedermeyer E. Sleep and EEG. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. 4th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1998. P. 174-88.
7. Гузева ВВ, Гузева ОВ. Диагностическое значение показателей видео-ЭЭГ-мониторинга во сне у детей с эпилепсией. В кн.: Гузева ВИ, редактор. Второй Балтийский конгресс по детской неврологии в Санкт-Петербурге, 4–5 июня 2009: Тезисы. Санкт-Петербург; 2009. С. 29-30 [Guzeva VV, Guzeva OV. The diagnostic value of indicators for monitoring the video-EEG during sleep in children with epilepsy. In: Guzeva VI, editor. *Vtoroi Baltiiskii kongress po detskoi nevrologii v Sankt-Peterburge, 4-5 iyunya 2009: Tezisy* [Second Baltic Congress of Child Neurology in St. Petersburg, 4–5 June 2009: Abstracts]. St. Petersburg; 2009. P. 29-30].
8. Гузева ВИ, Гузева ОВ, Гузева ВВ. Роль видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010;2(3):12-9 [Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV. The role of video-EEG monitoring in the diagnosis of epileptic and not epileptic paroxysmal states in children. *Epilepsiya i parokszizmal'nye sostoyaniya*. 2010;2(3):12-9 (In Russ.)].
9. Гузева ВИ, Гузева ВВ, Гузева ОВ и др. Структура пароксизмальных расстройств сознания и особенности их диагностики по данным специализированного Центра по лечению эпилепсии и нарушений сна у детей и подростков педиатрической академии. В кн.: Первый Балтийский конгресс по детской неврологии, посвященный 75-летию кафедры нервных болезней СПбГПМА, 8–9 июня 2007: Материалы. Санкт-Петербург; 2007. С. 73-4 [Guzeva VI, Guzeva VV, Guzeva OV, et al. Structure of paroxysmal disorders of consciousness and especially their diagnosis according to a specialized center for the treatment of epilepsy and sleep disorders in children and adolescents Academy of Pediatrics. In: *Pervyi Baltiiskii kongress po detskoi nevrologii, posvyashchennyi 75-letiyu kafedry nervnykh boleznei SPbGPPMA, 8–9 iyunya 2007: Materialy* [First Baltic Congress of Child Neurology dedicated to the 75th Anniversary of the Department of Nervous Diseases Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, 8–9 June 2007: Proceedings]. St. Petersburg; 2007, P. 73-4].
10. Гузева ОВ. Значение видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике пароксизмальных расстройств сознания у детей. В кн.: Результаты научных исследований, проведенных в ВУЗах Северо-Западного федерального округа: Научно-практическая конференция 19–20 ноября 2009 г. Санкт-Петербург; 2009.

С. 47-9 [Guzeva OV. The value of monitoring the video-EEG in the diagnosis of paroxysmal disorders of consciousness in children. In: *Rezultaty nauchnykh issledovaniy, provedennykh v VUZakh Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga: Nauchno-prakticheskaya konferentsiya 19–20 noyabrya 2009 g* [The results of research conducted in the universities of the North-West

Federal District: Scientific-Practical Conference 19–20 November 2009] St. Petersburg; 2009. P. 47-9].

11. Гузева ОВ. Клинико-электроэнцефалографические критерии диагностики эпилептических и неэпилептических пароксизмальных расстройств сознания у детей. *Нейрохирургия и неврология детского воз-*

раста. 2010;(3-4):25-36 [Guzeva OV. Clinical and electroencephalographic criteria for the diagnosis of epileptic and epileptic paroxysmal disorders of consciousness in children. *Neirokhirurgiya i Nevrologiya Detskogo Vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology.* 2010;(3-4):25-36 (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.

Маруева Н.А.^{1,2}, Шнайдер Н.А.³, Шульмин А.В.³, Ширшов Ю.А.⁴, Гольтваница Г.А.¹,
Леонтьева Е.В.¹

¹Краевой противэпилептический центр ГУЗ «Краевая детская клиническая больница», Чита, Россия; ²ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия;

³Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

¹672027, Чита, ул. Новобульварная, 20; ²672090, Чита, ул. Горького, 9а;

³660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Эпидемиология афебрильных приступов в детской популяции Забайкальского края

Цель – исследование эпидемиологии афебрильных приступов (АП) в детской популяции Забайкальского края с 2004 по 2013 г.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных регистра пациентов с эпилепсией и судорожными синдромами детского возраста (фебрильные приступы и изолированный судорожный приступ) Забайкальского краевого противэпилептического центра (КПЭЦ) за 2004–2013 гг.

Результаты и обсуждение. Заболеваемость АП в Забайкальском крае со времени открытия КПЭЦ колебалась в пределах от 0,23 (64 случая в 2005 г.) до 0,49 (128 случаев в 2008 г.). Распространенность АП увеличилась с 1,37 (431 случай в 2004 г.) до 4,71 (1232 случая в 2013 г.) на 1000 детского населения. Распространенность и заболеваемость АП существенно не различались среди детей, проживающих в г. Чите и в районах Забайкальского края. Частота случаев АП в структуре регистра детей с эпилепсией и судорожными синдромами снизилась с 94,31% в 2004 г. до 83,19% в 2013 г. АП преобладали у детей в возрасте от 3 лет 1 мес до 7 лет. Соотношение частоты случаев АП среди мальчиков и девочек варьировало от 1:1,1 до 1,1:1.

Ключевые слова: дети; афебрильные приступы; эпидемиология; распространенность; заболеваемость; Забайкальский край.

Контакты: Наталья Александровна Маруева; maruevana@mail.ru

Для ссылки: Маруева НА, Шнайдер НА, Шульмин АВ и др. Эпидемиология афебрильных приступов в детской популяции Забайкальского края. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(спецвыпуск 1):54–58.

The epidemiology of afebrile seizures in the pediatric population of the Trans-Baikal Territory

Marueva N.A.^{1,2}, Shneider N.A.³, Shulmin A.V.³, Shirshov Yu.A.⁴, Goltvanitsa G.A.¹, Leontyeva E.V.¹

¹Territorial Antiepileptic Center, Territorial Children's Clinical Hospital, Chita, Russia; ²Chita State Medical Academy, Chita, Russia;

³Neurology Center for Epileptology, Neurogenetics, and Brain Study, University Clinic, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

¹20, Novobulvarnaya St., Chita 672027; ²39a, Gorky St., Chita 672090; ³1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

Objective: to study the epidemiology of afebrile seizures (ASs) in the pediatric population of the Trans-Baikal Territory in 2004 to 2013.

Patients and methods. The data available in the registry of patients with epilepsy and convulsive syndromes in childhood (febrile seizures and isolated convulsion) from the Trans-Baikal Territorial Antiepileptic Center (TAEC) over 2004–2015 were retrospectively analyzed.

Results and discussion. Since the time of setting up the TAEC, the incidence of ASs in the Trans-Baikal Territory ranged from 0.23% (64 cases in 2005) to 0.49 (128 cases in 2008). The prevalence rate for ASs increased from 1.37 (431 cases in 2004) to 4.71 (1232 cases in 2013) per 1,000 pediatric population. The prevalence and incidence of ASs did not substantially differ among the children living in Chita and in the areas of the Trans-Baikal Territory. The rate of AS cases in the structure of the registry of children with epilepsy and convulsive syndromes decreased from 94.31% in 2004 to 83.19% in 2013. ASs were prevalent in children aged 3 years and 1 month to

7 years. The AS rate ratio between the boys and girls varied from 1:1.1 to 1.1:1.

Keywords: children; afebrile seizures; epidemiology; prevalence; incidence; Trans-Baikal Territory.

Contact: Natalia Aleksandrivna Marueva; maruevana@mail.ru

For reference: Marueva NA, Shnaider NA, Shulmin AV et al. The epidemiology of afebrile seizures in the pediatric population of the Trans-Baikal Territory. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016; (Special Issue 1):54–58.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-54-58>

Введение. Эпилепсия определяется как состояние, характеризующееся рекуррентными (двумя и более) эпилептическими приступами, не спровоцированными непосредственной определенной причиной (ILAE, 1993). Лица с единичным неспровоцированным приступом обычно исключаются из этой категории [1]. Для больных, у которых наблюдался один афебрильный приступ (АП), распространенность эпилепсии была определена как 20,3 на 1000, а для тех, у кого отмечалось не менее двух АП, – как 16,7 на 1000. Распространенность активной эпилепсии (наличие приступов в течение двух последних лет) определялась как 5,3 на 1000 больных [2]. Распространенность

Материал и методы. Исследование выполнено на базе ГУЗ КДКБ г. Читы (главный врач – В.В. Комаров), Краевого противосудорожного центра (КПЭЦ; руководитель – Г.А. Гольтованица). Исследование одобрено локальной этической комиссией при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №15 от 16.09.2010). Работа проведена совместно с коллегами из ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России в рамках комплексных исследований по теме 210–16 «Эпидемиологические, генетические, нейрофизиологические аспек-

Динамика частоты случаев АП среди детей в Забайкальском крае (2004–2013)

Календарный год*	Частота случаев АП, n (%)
2004 (n=457)	431 (94,31)
2005 (n=640)	574 (89,69)
2006 (n=742)	657 (88,54)
2007 (n=858)	754 (87,88)
2008 (n=951)	814 (85,59)
2009 (n=1167)	989 (84,75)
2010 (n=1300)	1100 (84,62)
2011 (n=1337)	1124 (84,07)
2012 (n=1445)	1202 (83,18)
2013 (n=1481)	1232 (83,19)

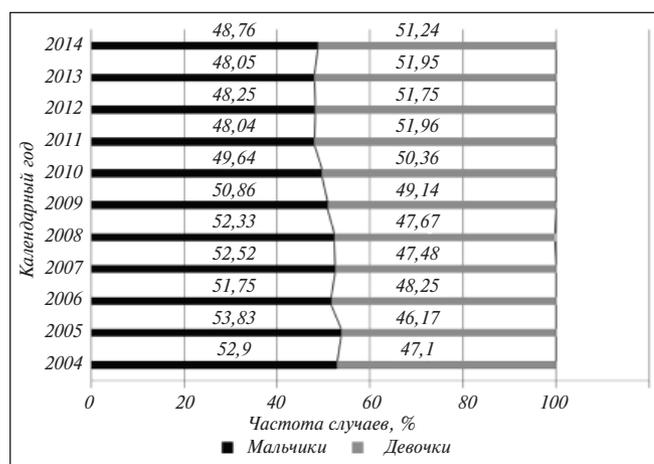


Рис. 1. Динамика частоты случаев АП у детей в зависимости от пола (2004–2014)

Примечание. * n – число детей с эпилепсией и судорожными синдромами.

эпилепсии в общей популяции большинства стран Европы составляет 5–10 случаев на 1000 населения, тогда как распространенность судорог – 17–20 на 1000 [3]. Стандартизированная по возрасту заболеваемость при всех неспровоцированных приступах варьировала от 41 на 100 тыс. человеко-лет в Нью-Йорке до 69 на 100 тыс. человеко-лет в Миннесоте [7].

В доступной нам литературе мы не нашли эпидемиологических данных о распространенности и заболеваемости АП в российской детской популяции, что делает исследование данного вопроса актуальным.

Цель работы – продолженное ретроспективное и проспективное исследование эпидемиологии АП в детской популяции Забайкальского края (2004–2013).

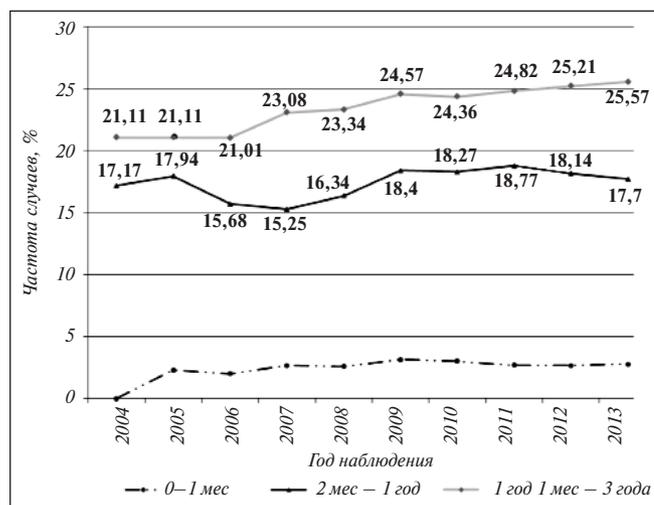


Рис. 2. Динамика частоты случаев АП у детей Забайкальского края в возрасте от 0 до 3 лет (2004–2013)

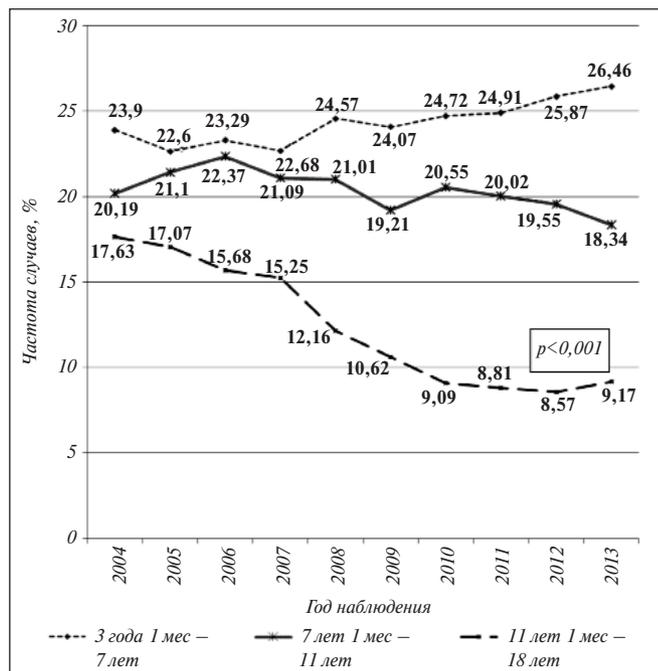


Рис. 3. Динамика частоты случаев АП у детей Забайкальского края в возрастных группах старше 3 лет (2004–2013)

ты заболеваний центральной, периферической, вегетативной нервной системы и превентивная медицина» (руководитель – д.м.н., проф. Н.А. Шнайдер), номер гос. регистрации 0120.0807480.

Забайкальский край образован 1 марта 2008 г. в результате объединения Читинской области и Агинского Бурятского автономного округа. Административный центр – г. Чита. Площадь территории края составляет 431,9 тыс. км². В состав края входит Агинский Бурятский округ (административный центр – пгт. Агинское). Насе-

ление края на 01.01.2014 г. составило 1090,3 тыс. человек, плотность населения – 2,5 человека на 1км² [4]. КПЭЦ создан в 2004 г. и располагается в Краевой детской клинической больнице г. Читы. Нами проведен ретроспективный и проспективный анализ данных регистра пациентов с эпилепсией и судорожными синдромами детского возраста КПЭЦ за период 2004–2013 гг. Объект исследования – совокупность детей (возраст до 18 лет), проживающих на территории Забайкальского края. Единица исследования – ребенок с АП. Критерии включения в исследование: 1) дети мужского и женского пола любой национальности с впервые возникшими однократными неспровоцированными судорогами и с эпилепсией; 2) регистрация на территории Забайкальского края. Критерии исключения: 1) возраст 18 лет и старше; 2) отсутствие регистрации на территории Забайкальского края; 3) острые симптоматические и фебрильные приступы.

Заболееваемость и распространенность являются мерой вклада эпилепсии при решении эпидемиологических задач. Нами оценивалась заболееваемость АП как медико-статистический показатель, определяющий число случаев заболеевания, впервые зарегистрированных за календарный год среди детского населения, проживающего на территории Забайкальского края. Под распространенностью понимают число пациентов с болеезью в определенный момент времени [5, 6]. Показатели заболееваемости и распространенности вычислялись нами согласно международному подходу в виде количества АП на 1000 детского населения. Описательные статистики представлены абсолютными значениями, интенсивными и экстенсивными коэффициентами. Значимость различий определялась с помощью критериев χ^2 и z при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. По данным нашего исследования, частота случаев АП в структуре эпилепсии и судорожных синдромов у детей Забайкальского края снизилась с 2004 по 2013 г. в 1,2 раза – с 94,31 до 82,3% соответственно (см. таблицу). Отмечена тенденция к увеличению частоты случаев АП среди девочек в 1,1 раза (с 47,1 до 51,24%) и к снижению среди мальчиков в 1,1 раза (с 52,9 до 48,76%), что не достигало статистической значимости ($p > 0,05$; рис. 1). В целом нами не найдено гендерных различий заболееваемости АП.

Распределение случаев АП в зависимости от возраста [6] заключалось в преобладании случаев заболеевания в возрастном периоде с 3 лет 1 мес до 7 лет. Отмечено статистически значимое снижение частоты случаев АП в старшей возрастной группе (от 11 лет 1 мес до 18 лет) – с 17,63 до 8,31% ($p < 0,001$; рис. 2, 3).

Анализ распространенности АП в зависимости от места проживания пациентов показал, что произошло увеличение числа случаев заболее-

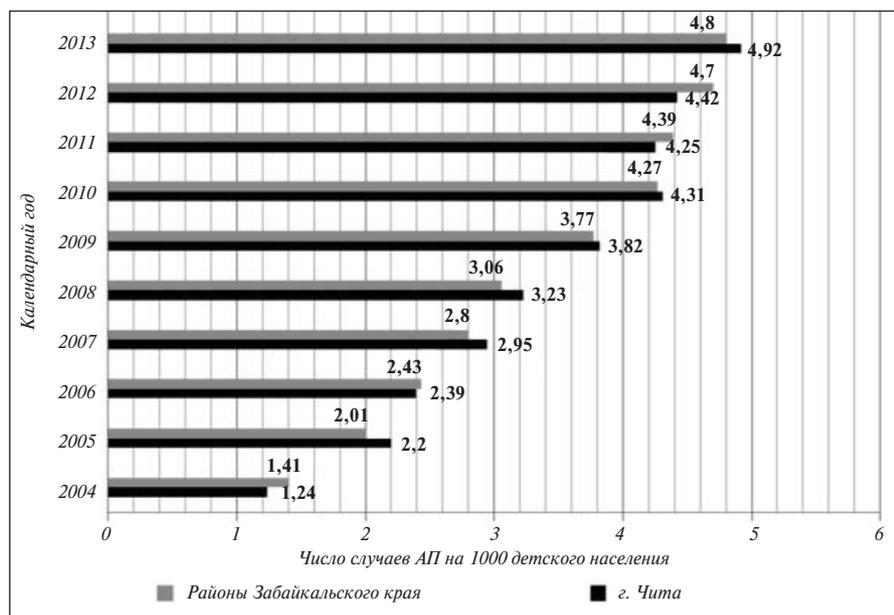


Рис. 4. Динамика распространенности АП в зависимости от места проживания детей в Забайкальском крае (на 1000 детского населения)

ния среди детей, проживающих как в г. Чите (с 1,24 до 4,2 на 1000 населения), так и в районах Забайкальского края (с 1,41 до 4,8 на 1000), – в 4 и 3,4 раза соответственно, но без статистически значимых региональных различий ($p>0,05$; рис. 4).

Аналогичная эпидемиологическая ситуация отмечена и при анализе заболеваемости – зарегистрированы незначительные колебания показателя среди детей, проживающих как в Чите (от 0,4 до 0,38 на 1000), так и в районах Забайкальского края (с 0,37 до 0,38 на 1000), но без статистически значимых региональных различий ($p>0,05$; рис. 5).

Распространенность АП на момент окончания исследования (декабрь 2013 г.) составила 4,71 на 1000 детского населения Забайкальского края (см. рис. 5). С момента организации КПЭЦ и начала ведения регистра произошло статистически значимое увеличение распространенности АП (в 3,4 раза, $p<0,001$) – с 1,37 в 2004 г. до 4,71 в 2013 г. на 1000 детского населения (рис. 6).

Выводы. Удельный вес случаев АП в структуре регистра эпилепсией и эпилептических синдромов Забайкальского КПЭЦ на декабрь 2013 г. составил 83,19%. Гендерных и региональных различий эпидемиологических показателей не выявлено. Наибольшая распространенность АП отмечена среди детей в возрастной группе от 3 лет 1 мес до 7 лет. Распространенность АП в детской популяции Забайкальского края на момент окончания исследования составила 4,71 на 1000 детей, а заболеваемость – 0,38 на 1000, что ниже мировых данных [2, 3, 6, 7] и, возможно, связано с отсутствием учета в нашем исследовании острых симптоматических АП. Полученные нами данные вносят вклад в эпидемиологические исследования АП в детской популяции Российской Федерации и в мире в целом [7–9].

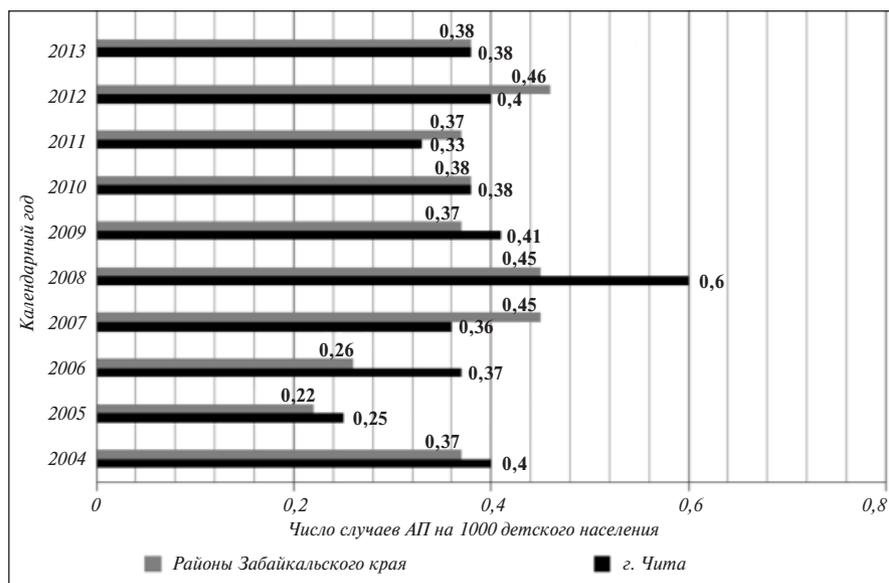


Рис. 5. Динамика заболеваемости АП в зависимости от места проживания детей – жителей г. Чита и районов Забайкальского края (на 1000 детского населения)

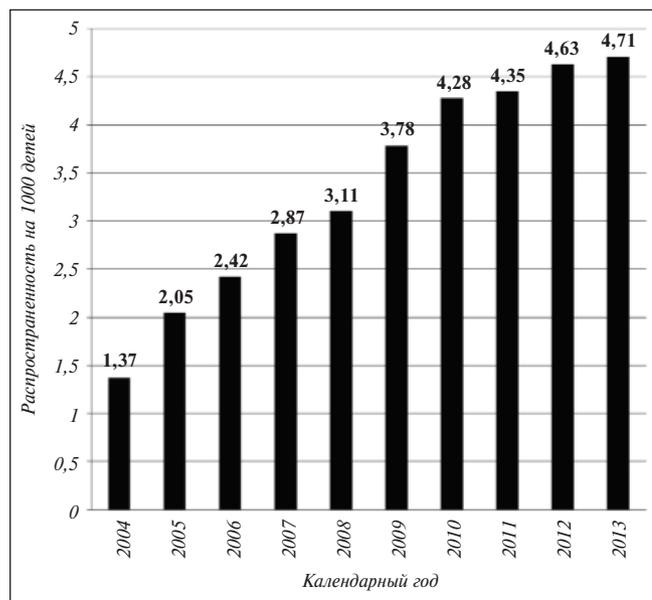


Рис. 6. Распространенность АП в детской популяции Забайкальского края

ЛИТЕРАТУРА

1. Шнайдер НА, Шаповалова ЕА, Дмитренко ДВ и др. Эпидемиология детской эпилепсии. Сибирское медицинское обозрение. 2012;74(2):44-50 [Shnaider NA, Sharovalova EA, Dmitrenko DV, et al. The epidemiology of childhood epilepsy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2012;74(2):44-50 (In Russ.)].
2. Петрухин АС, редактор. Эпилептология детского возраста: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2000. 624 с.

- [Petrukhin AS, editor. *Epileptologiya detskogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachei* [Epileptology Childhood: Manual for Physicians]. Moscow: Meditsina; 2000. 624 p.]
3. Темин ПА, Никанорова МЮ, редакторы. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Медицина; 1999. 656 с. [Temin PA, Nikanorova MYu, editors. *Epilepsiya i sudorozhnye sindromy u detei:*

- Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy and convulsive disorders in children: Manual for Physicians]. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 1999. 656 p.]
4. Распределение населения Забайкальского края по полу и возрасту: статистический сборник. Чита: Забайкалкрайстат; 2014. 57 с. [*Raspredelenie naseleniya Zabaikal'skogo kraja po polu i vozrastu: Statisticheskii sbornik* [Distribution of the population of Trans-Baikal Territory by age

and sex: Statistical Yearbook]. Chita: Zabaikalkraistat; 2014. 57 p.].

5. Петри А, Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Москва: ГОЭТАР-МЕД; 2003. 143 с. [Petri A, Sabin K. *Naglyadnaya meditsinskaya statistika*

[Transparent medical statistics]. Moscow: GOETAR-MED; 2003. 143 p.].

6. Сергеева КМ. Возрастные периоды детского возраста. Педиатрия: учебник. Санкт-Петербург; 2007. 544 с.

[Sergeeva KM. *Vozrastnye periody detskogo vozrasta. Pediatriya: uchebnyk* [The age periods of childhood. Pediatrics: textbook]. Sankt-Peterburg; 2007. 544 p.].

7. Хаузер ВА. Описательная эпидемиология эпилепсии. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Современная эпилептология: проблемы и решения. Москва: ООО «Буки-Веди»; 2015. 520 с. [Khauzer VA.

Descriptive epidemiology of epilepsy. In.: Gusev EI, Gekht AB, editors. *Sovremennaya epileptologiya: problemy i resheniya* [Modern Epileptology: Problems and solutions]. Moscow: ООО «Buki-Vedi»; 2015. 520 p.].

8. Маруева НА, Шнайдер НА, Шульмин АВ и др. Эпидемиология эпилепсии и судорожных синдромов в детской популяции Забайкальского края. Забайкальский медицинский вестник. 2015;(2):119-28

[Marueva NA, Shnaider NA, Shul'min AV, et al. The epidemiology of epilepsy and seizures in the pediatric population of Trans-Baikal Territory. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2015;(2):119-28 (In Russ.)].

9. Строганова МА, Шнайдер НА, Мартынова ГП, Дюжакова АВ. Эпидемиология фебрильных приступов у детей (обзор литературы). В мире научных открытий. 2014;56(8):216-31 [Stroganova MA, Shnaider NA, Martynova GP, Dyuzhakova AV. Epidemiology of febrile seizures in children (Review of the Literature). *V mire nauchnykh otkrytii*. 2014;56(8):216-31 (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.

Жидкова И.А.¹, Казначеева Т.В.², Демидова Е.Ю.¹, Берсенева В.В.²

¹Кафедра нервных болезней лечебного факультета и ²кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Молекулярные механизмы влияния антиэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани пациентов с эпилепсией

Противоэпилептические препараты (ПЭП) могут оказывать неблагоприятное влияние на костную ткань, повышая риск развития переломов у пациентов с эпилепсией по сравнению с общей популяцией. Во многих исследованиях показано снижение минеральной плотности костной ткани, увеличение риска развития остеопении и остеопороза у пациентов, получающих традиционные и новые ПЭП. Политерапия и длительность приема ПЭП связаны с наиболее значительным риском снижения минеральной плотности костной ткани. Тем не менее молекулярные механизмы воздействия различных ПЭП на костную ткань остаются малоизученными.

Ключевые слова: противоэпилептические препараты; эпилепсия; минеральная плотность кости; витамин D; кальций.

Контакты: Ирина Александровна Жидкова; irina.zhidkova@gmail.com

Для ссылки: Жидкова ИА, Казначеева ТВ, Демидова ЕЮ, Берсенева ВВ. Молекулярные механизмы влияния антиэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани пациентов с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(спецвыпуск 1):59–65.

Molecular mechanisms responsible for the impact of antiepileptic therapy on bone mineral density of epileptic patients

Zhidkova I.A.¹, Kaznacheeva T.V.², Demidova E.Yu.¹, Berseneva V.V.²

¹Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine and ²Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Additional Professional Education, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473

Antiepileptic drugs (AEDs) may have a negative effect on bone tissue, by increasing the risk of fractures in epileptic patients compared to the general population. Many investigations have shown lower bone mineral density and a higher risk for osteopenia and osteoporosis in patients taking traditional and novel AEDs. Multidrug therapy and the duration of AED intake are associated with the most significant risk for lower bone mineral density. Nevertheless, the molecular mechanisms of action of different AEDs on bone tissue remain little studied.

Keywords: antiepileptic drugs; epilepsy; bone mineral density; vitamin D, calcium.

Contact: Irina Aleksandrovna Zhidkova; irina.zhidkova@gmail.com

For reference: Zhidkova IA, Kaznacheeva TV, Demidova EYu, Berseneva VV. Molecular mechanisms responsible for the impact of antiepileptic therapy on bone mineral density of epileptic patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (Special Issue 1):59–65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-59-65>

В настоящее время в мировой эпилептологии накоплен научный материал, позволяющий поднять серьезную проблему влияния противоэпилептической терапии на минеральную плотность кости (МПК): отмечено, что пациенты с эпилепсией подвержены значительно более высокому риску возникновения переломов по сравнению с общей популяцией [1–3], а частота развития остеопороза (ОП) у данной категории больных в 1,7 раза выше по сравнению с общепопуляционной [4]. Данные изменения связывают с длительным применением противоэпилептических препаратов (ПЭП), типом ПЭП, политерапией и другими факторами [5–8]. Кроме того, высокая частота приступов, низкая физическая активность, снижение концентрации внимания,

координаторные нарушения, вызванные, помимо прочего, и приемом ПЭП, приводят к повышенной травматизации пациентов с эпилепсией [9, 10] и увеличению риска переломов, обусловленных ОП.

ОП определяется как хроническое системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета или клинический синдром при других заболеваниях, характеризующийся снижением плотности кости, нарушением микроархитектоники и повышением хрупкости костей вследствие нарушения баланса обмена костной ткани с преобладанием процессов рассасывания над процессами образования, понижением прочности кости и нарастающим риском переломов [9, 11]. Развитию ОП предшествует остеопения, которая

Таблица 1. Влияние «традиционных» ПЭП и ПЭП нового поколения на костную ткань и метаболизм кальция (по [19])

Тип ПЭП	МПК	25(OH)D	Ca/P	ПТГ	Показатели обмена костной ткани
Традиционные ПЭП					
Бензодиазепины	↓	↓	N	N	↑ BALP ↑ OC ↑ ICTP ↑ NTx
КБЗ	↓	↓	N	↑	↑ BALP ↑ OC ↑ ICTP ↑ NTx
ФТ	↓	↓	↓	↑	↑ BALP ↑ NTx
ФБ	↓	↓	N	–	↑ BALP ↑ ICTP
ПРМ	↓	↓	N	–	–
ВК	↓	N	N	N	↑ ALP ↑ OC
ПЭП нового поколения					
ГБП	↓	–	–	–	–
ЛТД	N	N	N	?	N
ЛЕВ	N	N	N	–	?
ОКС	↓	↓	N	↑	↑ BALP
ЗНС*	↓	–	–	–	↑ PYD

Примечание. ФТ – фенитоин, ФБ – фенобарбитал, ПРМ – примидон, ЛЕВ – леветирацетам, ЗНС – зонисамид. Ca/P – кальций/фосфор. BALP – костный изофермент щелочной фосфатазы (Bone Alkaline Phosphatase), OC – остеокальцин (Osteocalcin), ICTP – терминальные телопептиды коллагена I типа (C-Terminal Telopeptide Type I Collagen), NTx – N-концевой телопептид сыворотки крови (N-terminal telopeptide), ALP – щелочная фосфатаза (Alkaline Phosphatase), PYD – пиридинолин (pyridinoline). * – результаты получены в эксперименте на животных (крысах). N – норма, ↓ – снижение уровня, ↑ – повышение уровня.

трактруется как патологическое состояние, характеризующееся снижением массы костной ткани и МПК, без микроархитектонических повреждений [12]. Термины «остеопороз» и «остеопения» применяются для описания результатов денситометрии. Они не являются клиническим диагнозом и могут скрывать за собой любое заболевание костей, сопровождающееся снижением их плотности или других характеристик, связанных с риском переломов (ОП, остеомалация, несовершенный остеогенез и т. д.). Решение о назначении лечения принимается на основании оценки риска переломов у данного конкретного пациента.

К факторам риска ОП относят нарушение питания (недостаток кальция, витамина D, фосфора), недостаток солнечного света, низкую массу тела, расовую принадлежность (лица европеоидной и монголоидной рас чаще страдают ОП по сравнению с людьми из других расовых и этнических групп), женский пол, наследственную отягощенность, а также длительный прием ПЭП пациентами, страдающими эпилепсией.

Основной сферой применения ПЭП является фармакотерапия эпилепсии. ПЭП воздействуют на различные механизмы и молекулярные структуры, участвующие в регуляции возбудимости нейронов, которые включают в себя ингибирующую (ГАМКергическую) и возбуждающую (глутаматергическую) нейротрансмиссию, а также влияют на проводимость ионных каналов: натриевых, кальциевых, калиевых, хлоридных. За счет данных механизмов ПЭП могут участвовать в регуляции настроения и поведения (карбамазепин – КБЗ, препараты вальпроевой кислоты – ВК, ок-

скарбазепин – ОКС, ламотриджин – ЛТД), уровня тревоги (габапентин – ГБП, прегабалин, тиагабин и бензодиазепины). Поэтому многие ПЭП нашли свое применение в психиатрии, в частности в терапии биполярных расстройств [4, 13–15]. Кроме того, некоторые из них используются для лечения мигрени и хронических болевых синдромов [2, 14].

Основным субстратом для минерализации костной ткани является кальций (Ca), который играет значимую роль в формировании скелета. Физиологическая концентрация кальция в плазме достаточно стабильна, меняется в очень узких пределах и регулируется с высокой точностью. Снижение концентрации ионизированного кальция (Ca^{2+}) на 1–2% вызывает незамедлительное повышение уровня паратгормона (ПТГ) на 40–50% [16, 17]. Действие ПТГ направлено на сохранение кальция в организме и увеличение его концентрации в плазме крови. Эти эффекты ПТГ обусловлены стимуляцией резорбции Ca^{2+} из костей, увеличением абсорбции Ca^{2+} из клубочкового фильтрата и ускорением преобразования 25-гидроксихолекальциферола (25(OH)D) в 1,25-дигидроксихолекальциферол ($1,25(OH)_2D_3$) в проксимальных канальцах почечной коры при участии фермента 1α -гидроксилазы [18]. Регуляция синтеза $1,25(OH)_2D_3$ в почках является непосредственной функцией ПТГ. При отсутствии ПТГ $1,25(OH)_2D_3$ практически не образуется. Физиологическая роль $1,25(OH)_2D_3$ заключается в стимуляции всасывания кальция в кишечнике до уровня, необходимого для минерализации органического матрикса костной ткани. Об эффективности данного механизма свидетельствует тот факт, что без участия витамина D в кишечнике абсорбиру-

ются лишь 10–15% пищевого кальция и 60% фосфора. Взаимодействие между $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и рецепторами к витамину D повышает эффективность кишечной абсорбции ионизированного кальция (Ca^{2+}) до 30–40%, т. е. в 2–4 раза, а фосфора — до 80%.

В табл. 1 отражены основные изменения минерального обмена, статуса витамина D и метаболизма костной ткани у человека на фоне приема «традиционных» ПЭП и ПЭП препаратов нового поколения.

Известно, что ПЭП — индукторы микросомальных ферментов печени (цитохрома P450): ФБ, ФТ, КБЗ и др. — оказывают неблагоприятное влияние на МПК, приводя к развитию остеопении или ОП (табл. 2). Они увеличивают активность фермента 25-гидроксиовитамина- D_3 -24-гидроксилазы (CYP24) посредством активации прегнанового X-рецептора (PXR) [20]. Этот фермент катализирует превращение $25(\text{OH})\text{D}$ в его неактивный метаболит — 24, 25-дигидроксиовитамин D ($24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) [21]. Дефицит активного метаболита витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — вызывает нарушение всасывания кальция. Снижение уровня кальция в плазме крови и уменьшение уровня активного метаболита витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — в свою очередь вызывает пролиферацию клеток парасцитозидной железы и увеличение секреции ПТГ. Такой вторичный гиперпаратиреоз стимулирует резорбцию кости, что вызывает нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменение костной архитектуры, а следовательно, и повышает риск переломов [8, 22].

В более ранних работах рассматривались и другие механизмы воздействия фермент-индуцирующих ПЭП на костную ткань: ингибирование ФТ всасывания кальция в кишечнике [23, 24]; повышение активности остеокластов под влиянием ФТ [25]; ингибирование пролиферации остеобластов КБЗ или ФТ [6]; дефицит витамина К [26], дефицит кальцитонина [27]; увеличение уровня гомоцистеина [28]. Имеются противоречивые данные исследований о влиянии фермент-индуцирующих ПЭП на биохимические показатели костного метаболизма и МПК.

Во многих работах показано, что терапия КБЗ вызывает снижение МПК в поясничном отделе позвоночника [29–33], шейке бедра [6, 10, 31, 33], предплечье [33, 34] и пяточной кости [35].

L. Tjellesen и С. Christiansen [36] еще в 1982 г. одними из первых описали снижение уровня витамина D ($25(\text{OH})\text{D}$), кальция и повышение уровня щелочной фосфатазы у пациентов, принимающих КБЗ. Снижение уровня витамина D на фоне монотерапии КБЗ было описано в работах S. Kim и соавт. [35], S. Kumandas и соавт. [37], S. Mintzer и соавт. [3]. В исследовании A. Verrotti с соавт. [38] у пациентов, принимающих КБЗ, показано увеличение уровня щелочной фосфатазы с изменением других маркеров костного образования и резорбции, однако концентрация витамина D оставалась в пределах нормальных значений. В двух других параллельных исследованиях продемон-

Таблица 2. Классификация ПЭП по их влиянию на систему микросомальных ферментов печени — цитохром P450 (по 2011 [19])

Индукторы цитохрома P450	Ингибиторы цитохрома P450	Неиндуцирующие цитохром P450 ПЭП
• КБЗ	• ВК ³	• ГБП
• ОКС ¹		• ЛТД
• ФБ		• ЛЕВ
• ФТ		• ЗНС
• ТПМ ²		

Примечание. ТПМ — топирамат. ¹ — ОКС является индуктором цитохрома P450 в дозировке свыше 1200 мг; ² — ТПМ является индуктором цитохрома P450 в дозировке свыше 200 мг; ³ — ВК является мощным ингибитором уридин 5'-дифосфо-глюкурозилтрансферазы. В исследовании *in vitro* показана индукция изоферментов CYP3A4 и CYP24.

стрировано отсутствие корреляции между уровнем витамина D в сыворотке крови и снижением МПК при приеме КБЗ [10, 30]. В работе A. Verrotti и соавт. [39] показано повышение уровней сывороточных маркеров формирования костной ткани, таких как костный изофермент щелочной фосфатазы (BALP), остеокальцин (OC), и маркеров костной резорбции — терминальные телопептиды коллагена I типа (ICTP) и N-концевой телопептид сыворотки крови (NTx) — у пациентов, принимающих КБЗ, по сравнению с контрольной группой.

В современных отечественных исследованиях также было показано, что при приеме КБЗ чаще, чем при использовании других препаратов, наблюдается снижение МПК [40], что является неблагоприятным фактором, способствующим увеличению риска возникновения переломов у пациентов с эпилепсией. При оценке изменений минерального метаболизма у пациентов с эпилепсией, принимающих препараты «старого» поколения (барбитураты, ФТ) и КБЗ, было выявлено снижение в плазме крови уровней кальция у 51% и магния у 63% обследованных [41].

При изучении гендерных аспектов влияния энзим-индуцирующих ПЭП на МПК показано большее снижение последней и увеличение риска переломов у женщин в менопаузе [42–44], однако в работах, оценивающих влияние энзим-индуцирующих ПЭП у пациентов репродуктивного возраста, не выявлено гендерных различий [35, 40, 45].

В настоящее время известно, что неиндуцирующие или даже ингибирующие ПЭП также влияют на МПК. ВК является ингибитором микросомальных ферментов печени (см. табл. 2). В отдельных исследованиях показано уменьшение МПК и увеличение риска возникновения переломов на фоне терапии ВК [1, 32, 37, 46]. При оценке биохимических показателей костного метаболизма в большинстве исследований не выявлено статистически значимых различий в уровнях кальция [35, 37, 47]. Однако в других работах описано значительное снижение концентрации кальция в сыворотке крови [29, 30].

До настоящего времени не известен точный механизм действия ВК на МПК: предполагается, что она может увеличивать активность остеокластов, что приводит к дисбалансу между образованием костной ткани и ее резорбцией [1].

Большинство исследователей указывают на нормальные значения сывороточного уровня ПТГ как у детей, так и у пациентов репродуктивного возраста на фоне монотерапии ВК [29, 30, 32, 47, 48], однако в отдельных работах отмечено значимое повышение уровня ПТГ по сравнению с контрольной группой [35, 37].

В исследовании S. Kim и соавт. [35] у пациентов, принимающих ВК, показано значительное повышение уровня щелочной фосфатазы (ALP) по сравнению с контрольной группой, однако в работе E. Erbayat Altay и соавт. [48] продемонстрирован уровень остеокальцина на верхней границе нормы. Несмотря на то что ВК может снижать МПК с изменением биохимических маркеров костной ткани, в работе J. Elliott и соавт. [28] показано ее наименьшее негативное влияние на МПК по сравнению с КБЗ или ФБ. При оценке гендерных различий на фоне приема ВК не выявлено значительной разницы в изменении МПК и биохимических показателей костного метаболизма у мужчин и женщин [29, 47]. Однако исследования *in vitro* показали, что ВК может быть индуктором некоторых изоферментов системы цитохрома P450 (табл. 3), несмотря на это не было выявлено существенных изменений уровня витамина D в плазме крови как у мужчин, так и у женщин при монотерапии ВК [29, 32, 35, 37].

В начале 90-х гг. прошлого столетия появилось новое поколение ПЭП: ЛТД, ОКС, ТПМ, ЛЕВ, ЗНС и др. Ни один из них не является мощным индуктором фермента системы цитохрома P450, но у ОКС и ТПМ отмечен дозозависимый индуцирующий эффект (см. табл. 2, 3). Однако, как показали некоторые исследования, ПЭП нового поколения также могут воздействовать на костный метаболизм и приводить к снижению МПК. Так, ОКС является кетоаналогом КБЗ с сопоставимой эффективностью, но лучшей переносимостью и менее выраженными фермент-индуцирующими свойствами. В нескольких независимых исследованиях оценивалось влияние ОКС на МПК. В работах A. Babayigit и соавт. [47], A. Cansu и соавт. [49], S. Minters и соавт. [3] показано, что ОКС уменьшает уровень 25(OH)D и повышает уровень таких биомаркеров, как остеокальцин и щелочная фосфатаза, которые отражают увеличение костного метаболизма, что связано с индукцией системы CYP3A4 и CYP3A5. Однако не было зарегистрировано снижения МПК после одного года применения как у мужчин, так и у женщин, что, возможно, связано с коротким временным периодом на-

блюдения [51]. Авторы рекомендуют относиться с повышенным вниманием к пациентам с исходной остеопенией и отклонениями в биохимических показателях, отражающих костный метаболизм, а также контролировать МПК в динамике.

ТПМ – препарат нового поколения, обладающий разнонаправленным механизмом действия на эпилептогенез: он является блокатором вольтаж-зависимых натриевых каналов, усиливает ГАМК-трансмиссию, уменьшает влияние глутамата, является слабым ингибитором карбоангидразы и индуктором некоторых изоферментов цитохрома P450 в дозировке свыше 200 мг/сут (см. табл. 2, 3). Ингибирование карбоангидразы может привести к развитию метаболического ацидоза, который увеличивает активность остеокластов и таким образом приводит к снижению МПК [52]. Также при приеме ТПМ описано развитие гипергомоцистеинемии и дефицита витамина B₁₂ [53]. Гомоцистеин может оказывать неблагоприятное воздействие на костную ткань путем увеличения активности остеокластов и снижения активности остеобластов [53]. Сообщалось о повышении риска переломов в 2–4 раза у лиц с высоким уровнем гомоцистеина по сравнению с лицами с низкой его концентрацией. Этот риск не зависел от МПК и от других факторов риска. Неизменный синтез 1,25(OH)₂D₂ у пациентов, принимающих ТПМ, может поддерживать гомеостаз кальция за счет увеличения кишечной абсорбции и повышения мобилизации кальция в костную ткань, что может до определенной степени компенсировать низкие уровни кальция в сыворотке крови. В работе J. Zhang и соавт. [54] описаны изменение содержания в сыворотке крови кальция и фосфора и снижение МПК на фоне терапии ТПМ. При изучении гендерных аспектов влияния терапии ТПМ показано его большее воздействие на МПК у женщин в пременопаузе [55].

ЛЕВ – современный ПЭП, характеризующийся широким спектром терапевтической активности и низкой частотой серьезных нежелательных явлений [5, 56–58]. Основными механизмами его действия являются: регуляция выброса нейротрансмиттеров в синаптическую щель путем связывания с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащимся в сером веществе головного и спинного мозга; модуляция ГАМКергических и глициновых рецепторов, снижающих возбудимость нейрона [59]; блокирование эпилептических разрядов, вызванных бикукуллином и активацией NMDA-рецепторов [60].

Было проведено несколько исследований, оценивающих влияние терапии ЛЕВ на МПК. В работе H Ali и соавт. [61] не выявлено неблагоприятного влияния на МПК у 16 взрослых пациентов на фоне монотерапии ЛЕВ, что объяснялось отсутствием индуцирующего воздействия препарата на ферменты печени. Но экспериментальное исследование на крысах показало, что ЛЕВ может уменьшать прочность шейки бедренной кости без изменения костной массы [62]. В недавнем ретроспективном исследовании S. Beniczky и соавт. [63], в которое было включено 168 пациентов с эпилепсией на фоне монотера-

Таблица 3. Влияние энзим-индуцирующих ПЭП на различные изоферменты системы цитохром P450 (по [19])

ПЭП	Изоферменты системы цитохрома P450, индуцированные ПЭП
КБЗ	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP 24
ОКС	CYP3A4/5
ФБ	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP 24
ФТ	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP 3A11, CYP 3A4/5, CYP 24
ТПМ	CYP3A4/5
ВК	CYP2A6, CYP3A4, CYP 24

пии различными ПЭП, выявлено уменьшение МПК у пациентов, получающих ЛЕВ: из 17 пациентов с эпилепсией снижение МПК отмечалось у 14 (70%) больных, принимающих ЛЕВ. Однако недостатками данного исследования являются малое число наблюдений и отсутствие измерения МПК до начала приема ПЭП. В современных исследованиях, оценивающих влияние монотерапии ЛЕВ на МПК и маркеры костного метаболизма у крыс, отмечается снижение МПК в шейке бедра, уменьшение маркеров костного образования (остеопротегерина – OPG) и увеличение маркеров костной резорбции (С-терминального телопептида коллагена I типа – ICTP); остальные параметры, такие как уровень общего кальция, витамина D, не отличались от контрольной группы [64, 65].

Монотерапия габапентином может привести к потере костной массы в поясничном отделе позвоночника [10, 33]. При терапии ЛТД не описано значительного влияния на костный метаболизм [35, 66]. В экспериментальном исследовании А. Takahashi и соавт. [67] показано значительное снижение МПК в метафизе и диафизе большеберцовой кости и повышение уровня сывороточного пиридинолина (pyridinoline – PYD) на фоне приема ЗНС у крыс.

Доказано, что политерапия и длительность лечения ПЭП являются факторами риска снижения МПК [5, 35, 68, 69], увеличения риска развития переломов и других нежелательных явлений, которые негативно влияют на качество жизни больных эпилепсией [59, 70]. В исследовании G. El-Hajj Fuleihan и соавт. [33] показано снижение МПК на фоне политерапии, при этом наибольшая потеря костной ткани отмечена в случае использования ПЭП, являющихся индук-

кторами системы цитохрома P450. Однако отдельные авторы отмечают незначительное увеличение риска переломов у пациентов, использующих политерапию ПЭП, по сравнению с монотерапией [71]. Продолжительность лечения отрицательно влияет на МПК, являясь одним из факторов риска развития остеопении и ОП. P.C. Souverein и соавт. [72] указывают на то, что прием ПЭП более 12 лет значительно увеличивает риск переломов, который при длительном приеме был выше у женщин и не зависел от типа ПЭП: в равной степени отмечено снижение МПК при приеме как индукторов, так и ингибиторов системы цитохрома P450 [73].

По данным отечественных авторов, снижение МПК (остеопения и ОП) находится в прямой зависимости от длительности заболевания и проводимой противоэпилептической терапии. Применение индукторов системы цитохрома P450 и политерапии повышает риск развития костных потерь [5] и усугубляет нарушения кальциевого гомеостаза, приводя к вторичному гиперпаратиреозу и развитию остеопении [9].

Таким образом, проблема влияния ПЭП на МПК пациентов, страдающих эпилепсией, требует дальнейшего углубленного изучения с целью определения основных факторов риска снижения МПК, выделения групп риска для осуществления мониторинга биохимических маркеров костного метаболизма и своевременной коррекции противоэпилептической терапии, проведения превентивных мероприятий по минимизации негативного влияния ПЭП, снижения риска переломов у данного контингента больных, что, безусловно, будет способствовать улучшению качества и продолжительности жизни больных эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

- Sato Y, Kondo I, Ishida S, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology*. 2001;57:445-9. doi: 10.1212/WNL.57.3.445
- Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs*. 2007;67:1265-89. doi: 10.2165/00003495-200767090-00003
- Mintzer S, Voppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia*. 2006;47:510-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00460.x
- Ketter TA, Wang PW, Becker OV, et al. The diverse roles of anticonvulsants in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2003;15:95-108. doi: 10.3109/10401230309085675
- Антонюк МВ. Дифференцированный подход к диагностике и лечению эпилепсии у женщин в климактерии: Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2009 [Antonyuk MV. *Differentsirovannyi podkhod k diagnostike i lecheniyu epilepsii u zhenshchin v klimakterii*: Diss. ... dokt. med. nauk [Differentiated approach to the diagnosis and treatment of epilepsy in women in menopause: Diss. ... Doct. Med. Sci.]. Moscow; 2009].
- Feldkamp J, Becker A, Witte OW, et al. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density – evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108:37-43.
- Korinthenberg R, Bukart P, Woefle C, et al. Pharmacology, efficacy and tolerability of potassium bromide in childhood Epilepsy. *J Child Neurol*. 2007;22:414-8. doi: 10.1177/0883073807302758
- Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol*. 2005;57:252-7. doi: 10.1002/ana.20378
- Айламазян ЭК, редактор. Гинекология от пубертата до постменопаузы. Москва: МЕДпрессинформ; 2007. 495 с. [Ailamazyan EK, editor. *Ginekologiya ot pubertata do postmenopauzy* [Gynecology from puberty to menopause]. Moscow: MEDpressinform; 2007. 495 p.]
- Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol*. 2002;59:16-78. doi: 10.1001/archneur.59.5.781
- Зоткин ЕГ, Косульникова ЕН. Остеопороз: от организации помощи больным к лечению. Медлайн-Экспресс. 2007;1(190):56-9 [Zotkin EG, Kosul'nikova EN. Osteoporosis: from the organization of care for patients to treatment. *Medlain-Ekspress*. 2007;1(190):56-9 (In Russ.)].
- Campos LMA, Liphau BL, Silva CAA, et al. Osteoporosis in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(6):481-8. doi: 10.2223/jped.1107
- Kaufman KR, Kugler SL, Sachdeo RC. Tiagabine in the management of postencephalitic epilepsy and impulse control disorder. *Epilepsy Behav*. 2002;(3):190-4. doi: 10.1006/ebch.2002.0319
- Landmark CJ. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs*. 2008;22:27-47. doi: 10.2165/00023210-200822010-00003
- Sussman N, Ettinger AB. Psychotropic properties of antiepileptic drugs. In: Ettinger AB, Kanner AM, editors. *Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P. 67-82.
- Schacht E, Richey F, Reginster JY. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5(3):273-84.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D

- sufficiency, and calcium intake. *JAMA*. 2005;294(18):2336-41. doi: 10.1001/jama.294.18.2336
18. Holic MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D - new horizons for the 21 century. *Am J Clin Nutr*. 1994;60:610-30.
19. Pack AM. Treatment of epilepsy to optimize bone health. *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13(4):346-54. doi: 10.1007/s11940-011-0133-x
20. Pascucci JM, Robert A, Nguyen M, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest*. 2005;115:177-86. doi: 10.1172/JCI21867
21. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond)*. 2006;3:36. doi: 10.1186/1743-7075-3-36
22. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004;19:270-8. doi: 10.1359/jbmr.0301240
23. Koch HU, Kraft D, von Herrath D, Schaefer K. Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. *Epilepsia*. 1972;13:829. doi: 10.1111/j.1528-1157.1972.tb05167.x
24. Mosekilde L, Hansen HH, Christensen MS, et al. Fractional intestinal calcium absorption in epileptics on anticonvulsant therapy. Short-term effect of 1,25 dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol. *Acta Med Scand*. 1979;205:405. doi: 10.1111/j.0954-6820.1979.tb06073.x
25. Takahashi A, Onodera K, Shinoda H, Mayanagi H. Phenytoin and its metabolite, 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin, show bone resorption in cultured neonatal mouse calvaria. *Jpn J Pharmacol*. 2000;82:82. doi: 10.1254/jjp.82.82
26. Onodera K, Takahashi A, Sakurada S, Okano Y. Effects of phenytoin and/or vitamin K2 (menatetrenone) on bone mineral density in the tibiae of growing rats. *Life Sci*. 2002;70:15-33. doi: 10.1016/S0024-3205(01)01522-3
27. Vernillo AT, Rifkin BR, Hauschka PV. Phenytoin affects osteocalcin secretion from osteoblastic rat osteosarcoma 17/2.8 cells in culture. *Bone*. 1990;11:309. doi: 10.1016/8756-3282(90)90085-D
28. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Homocysteine and bone loss in epilepsy. *Seizure*. 2007;16:22. doi: 10.1016/j.seizure.2006.10.001
29. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term antiepileptic drug therapy. *Pediatr Int*. 2002;44:247-53. doi: 10.1046/j.1442-200X.2002.01561.x
30. Tekgul H, Serdaroglu G, Huseyinov A, Gökben S. Bone mineral status in pediatric outpatients on antiepileptic drug monotherapy. *J Child Neurol*. 2006;21:411-4.
31. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics and sedatives and risk of fractures: effects of half-life. *Calcif Tissue Int*. 2008;82: 34-43. doi: 10.1007/s00223-007-9095-0
32. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, et al. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology*. 2008;29:1586-93. doi: 10.1212/01.wnl.0000310981.44676.de
33. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, et al. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone*. 2008;43:149-55. doi: 10.1016/j.bone.2008.03.002
34. Petty SJ, Paton LM, O'Brien TJ, et al. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology*. 2005;65:1358-65. doi: 10.1212/01.wnl.0000180910.72487.18
35. Kim SH, Lee JW, Choi KG, et al. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav*. 2007;10:291-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.11.007
36. Tjellessen L, Christiansen C. Serum vitamin D metabolites in epileptic patients treated with 2 different anti-convulsants. *Acta Neurol Scand*. 1982;66:335-41. doi: 10.1111/j.1600-0404.1982.tb06853.x
37. Kumandas S, Koklu E, Gemes H, et al. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(4):529-34.
38. Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia*. 2002;43:1488-92. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.13002.x
39. Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in epileptic patients treated with carbamazepine. *Ann Neurol*. 2000;47(3):385-8. doi: 10.1002/1531-8249(200003)47:3<385::AID-ANA18>3.0.CO;2-W
40. Селютин ТВ. Состояние минеральной плотности костной ткани у больных эпилепсией: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2008 [Selyutina TV. *Sostoyanie mineral'noi plotnosti kostnoi tkani u bol'nykh epilepsiei: Diss. ... kand. med. nauk* [Features of mineral density in patients with epilepsy: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2008].
41. Заседателева ИЮ. Особенности минерального обмена и гормонального статуса у больных эпилепсией: Дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2005 [Zasedateleva IYu. *Osobennosti mineral'nogo obmena i gormonal'nogo statusa u bol'nykh epilepsiei: Diss. ... kand. med. nauk* [Features of mineral metabolism and hormonal status in patients with epilepsy: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. St. Petersburg; 2005].
42. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, et al. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res*. 1994;9:631-7.
43. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology*. 2004;62:2051-7. doi: 10.1212/01.WNL.0000125185.74276.D2
44. Stephen LJ, Sills GJ, Leach JP, et al. Sodium valproate versus lamotrigine: a randomized comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75:9122-9. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2007.04.009
45. Pack AM, Olarte LS, Morrell MJ, et al. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2003;4(2):169-74. doi: 10.1016/S1525-5050(03)00036-2
46. Boluk A, Guzelipek M, Savli H, et al. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacol Res*. 2004;50:93-7. doi: 10.1016/j.phrs.2003.11.011
47. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol*. 2006;35:177-81. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.03.004
48. Erbayat Altay E, Serdaroglu A, Tümer L, et al. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:33-9. doi: 10.1515/JPEM.2000.13.7.933
49. Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A, et al. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *Pediatr Neurol*. 2008;39:266-71. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.001
50. Andreasen AH, Brosen K, Damkier P. A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on cyp3a4. *Epilepsia*. 2007;48:490-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.00924.x
51. Cetinkaya Y, Kurtulmus YS, Tutkavul K, Tireli H. The effect of oxcarbazepine on bone metabolism. *Acta Neurol Scand*. 2009;120: 170-5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01148.x
52. Mirza N, Marson AG, Pirmohamed M. Effect of topiramate on acidbase balance: extent, mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:655-61. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03521.x
53. Vacek TP, Kalani A, Voor MJ, et al. The role of homocysteine in bone remodeling. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:579-90. doi: 10.1515/cclm-2012-0605
54. Zhang J, Wang KX, Wie Y, et al. Effect of topiramate and carbamazepine on bone metabolism in children with epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chin J Contemp Paediatr*. 2010;12:96-8 (In Chin.).
55. Heo K, Rhee Y, Lee HW, et al. The effect of topiramate monotherapy on bone mineral density and markers of bone and mineral metabolism in premenopausal women with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1884-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03131.x
56. Cereghino JJ, Biton Y, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial.

- Neurology*. 2000;55:236-42. doi: 10.1212/WNL.55.2.236
57. Карлов ВА, Власов ПН. Результаты двухлетнего применения кеппры для лечения эпилепсии у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(7):24-30 [Karlov VA, Vlasov PN. The results of the two-year use of Keppra in the treatment of epilepsy in adults. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(7):24-30 (In Russ.)].
58. Карлов ВА, Власов ПН, Комелькова ЕГ, Шахабасова ЗС. Длительная монотерапия левитирацетамом парциальной эпилепсии у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(2):15-20 [Karlov VA, Vlasov PN, Komel'kova EG, Shakhabasova ZS. Long-term monotherapy with levetiracetam partial epilepsy in adults. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;(2):15-20 (In Russ.)].
59. Dooley M, Plosker GL. Levetiracetam: a review of its adjunctive use in the management of partial onset seizures. *Drugs*. 2000;60:871-93. doi: 10.2165/00003495-200060040-00004
60. Blais L, Sheehy O, St Hilaire JM, et al. Economic evaluation of levetiracetam as an add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:493-503. doi: 10.2165/00019053-200523050-00008
61. Ali II, Horrigan T, Kellough L, Tietjen GE. Measurement of bone mineral density in patients on levetiracetam monotherapy. *Am Epilepsy Soc Abstr*. 2006;(2):150.
62. Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Tauboll E, et al. Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism. *Epilepsia*. 2007;48:1850-60. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01176.x
63. Beniczky SA, Viken J, Jensen LT, Andersen NB. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012;21:471-2. doi: 10.1016/j.seizure.2012.04.002
64. Fekete S, Simko J, Gradosova I, et al. The effect levetiracetam on rat bone mass, structure and metabolism. *Epilepsy Res*. 2013;13:217-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.08.012
65. Aksoy D, Atakli D, Apraci B, et al. Effect of oxcarbazepine and levetiracetam as a monotherapy on calcium and vitamin D metabolism. Abstract from the 11 European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden; Jun 29-Jul 3 2014. *Epilepsia*. 2014;55(Suppl 2):44.
66. Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2007;37:250-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.018
67. Takahashi A, Onodera K, Kamei J, et al. Effects of chronic administration of zonisamide, an antiepileptic drug, on bone mineral density and their prevention with alfacalcidol in growing rats. *J Pharmacol Sci*. 2003;91:313-8. doi: 10.1254/jphs.91.313
68. Morijiri Y, Sato T. Factors causing rickets in institutionalised handicapped children on anti-convulsant therapy. *Arch Dis Child*. 1981;56:446-9. doi: 10.1136/adsc.56.6.446
69. Phabphal K, Geater A, Leelawattana R, et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density and 25-hydroxyvitamin D status in young healthy epileptic adult patients in a tropical Asian country taking antiepileptic drug. *Bone*. 2009;45:232-7. doi: 10.1016/j.bone.2009.04.235
70. Воронкова КВ, Петрухин АС, Пылаева ОА, Холин АА. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия (руководство для врачей). Москва: БИНОМ; 2008. 191 с. [Voronkova KV, Petrukhin AS, Pylaeva OA, Kholin AA. *Ratsional'naya antiepilepticheskaya farmakoterapiya (rukovodstvo dlya vrachei)* [Rational antiepileptic pharmacotherapy (manual for physicians)]. Moscow: BINOM; 2008. 191 p.]
71. Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Tomson T. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43:768-72. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.15801.x
72. Sovereign PC, Webb DJ, Weil JG, et al. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology*. 2006;66:1318-24. doi: 10.1212/01.wnl.0000210503.89488.88
73. Blum D. Total impact of epilepsy: biological, psychological, social, and economic aspects. *Barrow Quarterly*. 1999;15:1-20.

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.

Романова Т.В., Якунина А.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Самара, Россия
443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Случай успешного лечения эпилепсии и миастении у молодой пациентки

Эпилепсия относится к заболеваниям, при которых отмечается высокий уровень коморбидности с другой патологией. Сложности ведения пациентов с наличием двух хронических болезней, требующих постоянного лечения, связаны с возможным влиянием терапии одного заболевания на течение другого, ухудшением общего прогноза и качества жизни больных. Данное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание двух самостоятельных неврологических заболеваний — эпилепсии и миастении. Лечение обоих заболеваний в данном случае оказалось успешным. Проводимое по поводу одного заболевания лечение не усугубило течение другого. В результате проведенной терапии удалось добиться полной ремиссии в отношении как эпилепсии, так и миастении.

Ключевые слова: эпилепсия; миастения; коморбидность; лечение.

Контакты: Татьяна Валентиновна Романова; tvrom63@mail.ru

Для ссылки: Романова ТВ, Якунина АВ. Случай успешного лечения эпилепсии и миастении у молодой пациентки. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(спецвыпуск 1):66–68.

A case of successful treatment for epilepsy and myasthenia in a young female patient

Romanova T.V., Yakunina A.V.

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

89, Chapaevskaya St., Samara 443099

Epilepsy belongs to the diseases that show the high rate of comorbidity with another abnormality. The complexities of management of patients with two chronic diseases who need continuous treatment are related to the possible impact of therapy for one disease on the course of the other, to worse overall prognosis, and to poorer quality of life in the patients. This clinical case demonstrates the concurrence of the two independent neurological diseases — epilepsy and myasthenia. The treatment of both diseases in this case has proven successful. The treatment performed for one disease has failed to aggravate the course of the other. The performed therapy could achieve a complete remission in both epilepsy and myasthenia.

Keywords: epilepsy; myasthenia; comorbidity; treatment.

Contact: Tatiana Valentinovna Romanova; tvrom63@mail.ru

For reference: Romanova TV, Yakunina AV. A case of successful treatment for epilepsy and myasthenia in a young female patient. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (Special Issue 1):66–68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-66-68>

Эпилепсия относится к заболеваниям, при которых отмечается высокий уровень коморбидности с другой патологией [1–4]. Результаты исследований показывают, что пациенты с эпилепсией в 2–5 раз чаще страдают мигренью, сахарным диабетом, переломами костей, цереброваскулярными и кардиоваскулярными заболеваниями, язвой желудка, желудочно-кишечными кровотечениями, болезнями легких, синдромом хронической усталости, депрессией, тревогой, расстройствами личности, прогрессирующими когнитивными расстройствами [2, 4]. Кроме того, клиническая ситуация может быть осложнена тем, что у пациента с эпилепсией могут возникнуть другие заболевания по принципу случайного совпадения. Эпилепсия, будучи достаточно распространенной патологией, может сочетаться и с редкими трудно курабельными заболеваниями, такими как миастения, боковой амиотрофический склероз и др. Непредвиденность данного обстоя-

тельства может создать дополнительные трудности в диагностике и тактике лечения. В нашем наблюдении эпилепсия сочеталась с генерализованной миастенией.

Миастения — это хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражаются нервно-мышечные синапсы [5]. В результате нарушения нервно-мышечной передачи у пациентов развиваются слабость и патологическая утомляемость поперечно-полосатых мышц. По мере прогрессирования болезни в патологический процесс вовлекается все больше мышечных групп, возникают не только затруднения общей двигательной активности, но и трудности глотания и жевания пищи, расстройства речи, дыхательные нарушения. Заболевание поражает лиц всех возрастных групп, часто встречается в молодом возрасте, носит прогрессирующий характер, может приводить к нарушению трудоспособности и способности к самообслуживанию [5, 6]. Миастения относится к редким заболеваниям, распространенность ко-

леблется от 14 до 24 случаев на 100 тыс. населения [7]. Тем не менее в последние годы во всем мире отмечается рост числа больных миастенией, что может быть связано с общим нарастанием аутоиммунной патологии, увеличением длительности жизни больных миастенией и улучшением диагностики данного заболевания [7, 8].

Наличие у пациентов миастении не исключает возможности развития у них и других сопутствующих заболеваний. Коморбидность миастении с другими аутоиммунными заболеваниями составляет 10–18% и чаще встречается у женщин с серопозитивной миастенией [5, 9, 10]. Сочетание миастении и эпилепсии описано в единичных исследованиях. В монографии Р.П. Лайсека и Р.Л. Барчи (1984) приводятся данные о двух больших выборках, где сочетание миастении и эпилепсии составило 2,3 и 3,5% [5]. В Самарском областном миастеническом центре наблюдаются три пациентки с сочетанием эпилепсии и миастении, что составляет 0,9% всех больных миастенией, состоящих на учете. Во всех трех случаях развитие эпилепсии предшествовало развитию миастении. С учетом того факта, что в популяции в целом эпилепсия развивается у 1% населения, такое сочетание можно считать случайным.

Сложности ведения пациентов с наличием двух хронических заболеваний, требующих постоянного лечения, связаны с возможным влиянием терапии одного заболевания на течение другого, ухудшением общего прогноза и качества жизни больных. Практикующие врачи испытывают сложности в диагностике, подборе терапии, оценке эффективности лечения при развитии второго, особенно редкого, заболевания на фоне уже существующей патологии.

Приводим случай успешного лечения эпилепсии и миастении у молодой женщины.

Пациентка К., 1981 года рождения. С июля 2006 г. наблюдается в Самарском противосудорожном центре по поводу криптогенной фокальной (височной) эпилепсии. Больна с 19 лет (2000 г.), когда впервые стали возникать вегетативно-висцеральные приступы в виде «накатывания» ощущения тошноты вне связи с приемом пищи, затем присоединились приступы с подобным началом и отключением сознания в течение 1–1,5 мин с постприступной спутанностью сознания. К неврологу пациентка обратилась в 2002 г., когда через 6 мес от начала заболевания у нее впервые в жизни развился вторично-генерализованный тонико-клонический судорожный приступ. Пациентке были проведены компьютерная томография (КТ) головного мозга (органической патологии не выявлено) и электроэнцефалография (ЭЭГ; выявлен фокус эпилептиформной активности в правой теменно-затылочной-височной области). Был поставлен диагноз височной эпилепсии и назначен финлепсин. На фоне приема низких доз финлепсина (200–300 мг/сут) у пациентки повторилось еще два вторично-генерализованных приступа, с более редкой частотой возникали и вегетативно-висцеральные припадки с переходом в сложные фокальные приступы. После увеличения дозы финлепсина до 600 мг/сут все виды приступов полностью были купированы.

К эпилептологу пациентка впервые обратилась, находясь уже в течение 4 лет в состоянии медикаментозной ремиссии эпилептических приступов. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга органической патологии не выявлено. На ЭЭГ головного мозга сохранялась эпилептиформная активность в правой височной области в виде единичных острых волн. Пациентке было рекомендовано

продолжить прием финлепсина-ретард в прежней дозировке 600 мг/сут с последующим ЭЭГ-контролем через 6–8 мес. К эпилептологу с тех пор активно не обращается в связи с отсутствием приступов.

В Самарском областном миастеническом центре больная наблюдается с марта 2010 г. с диагнозом «миастения, генерализованная форма с бульбарными нарушениями». Первые симптомы миастении возникли осенью 2009 г., когда появились слабость и утомляемость в мышцах рук и ног. В дальнейшем присоединился флюктуирующий птоз левого верхнего века, а также дисфония и дизартрия после речевой нагрузки (работа женщины связана с голосовой нагрузкой). На момент осмотра в Самарском областном миастеническом центре тяжесть проявлений миастении по шкале MGFA достигала степени 3В (средняя степень тяжести с бульбарными нарушениями). Прозериновая проба была положительной.

Исследование нервно-мышечной передачи (декремент-тест) проведено 22.03.2010. Заключение: выявлено нарушение нервно-мышечной передачи миастенического типа с проксимальных и дистальных мышц рук в виде наличия декремента М-ответа до 50% по амплитуде и до 66% по площади, с наличием феноменов посттетанического облегчения и истощения. После введения прозерина степень декремента уменьшилась до 18% по амплитуде и 23% по площади.

КТ средостения выполнена 21.05.2010. Заключение: признаки тимомы малых размеров.

Исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам иммуноферментным методом 21.10.2010: 24,55 нмоль/л (норма — до 0,45 нмоль/л).

Был назначен калимин в дозе 180 мг/сут с хорошим положительным эффектом, но без полной компенсации симптомов. В мае 2010 г. начат курс иммуносупрессивной терапии метилпреднизолоном в дозе 0,8 мг/кг с постепенным снижением в течение 6 мес. На фоне терапии метилпреднизолоном состояние улучшилось до степени 2А по шкале MGFA (легкая степень без бульбарных нарушений). Потребность в калимине уменьшилась до 90 мг/сут.

14.12.2010 в торакальном отделении Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина была проведена видеоторакоскопическая тимэктомия. Гистология: лимфоидная гиперплазия вилочковой железы. В предоперационном периоде пациентка была проконсультирована эпилептологом: эпилептические приступы не повторялись с 2002 г., пациентка самостоятельно снизила дозу финлепсина-ретард до 400 мг/сут.

После операции состояние постепенно улучшалось. Иммуносупрессивную терапию не получала. Калимин продолжала принимать около двух лет после операции в постепенно уменьшающейся дозе. Эффект операции можно охарактеризовать как существенное улучшение через 1 год после операции и как полную безмедикаментозную ремиссию через 3 года после операции.

Проведено повторное исследование уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам 12.11.2011 (1 год после операции): 20,20 нмоль/л.

В настоящее время женщина чувствует себя практически здоровой, успешно продолжает профессиональную деятельность, планирует беременность и роды. В течение последних 2 лет продолжала самостоятельно снижать дозу финлепсина, к моменту написания статьи не принимает противоэпилептический препарат свыше 2 мес.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание двух самостоятельных неврологических заболеваний — эпилепсии и миастении. Течение обоих заболеваний у женщины можно назвать благоприятным, взаимно неотягощенным. На фоне приема невысоких доз карбамазепина (финлепсин-ретард) у пациентки достаточно быстро была достигнута стой-

кая многолетняя (12 лет) медикаментозная ремиссия эпилептических приступов. К сожалению, не представилось возможным судить о полноте ремиссии в связи с нежеланием женщины проходить пролонгированное ЭЭГ-обследование. Ни дебютировавшая миастения, ни проводимое по поводу миастении лечение не усугубили течения эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян ЭГ, Гехт АБ. Влияние коморбидных расстройств на качество жизни больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(1):91-7 [Melikyan EG, Guecht AB. Effect of comorbidity on quality of life of patients with epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakov = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;(1):91-7 (In Russ.)].
2. Elliott JO, Lu B, Shneker B, et al. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;14(1):125-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.013
3. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2004;45(12):1613-22. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.17504.x
4. Strine TW, Kobau R, Chapman DR, et al. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among US adults with seizures. *Epilepsia*. 2005;46(7):1133-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.01605.x
5. Лайсек РП, Барчи РЛ. Миастения. Москва: Медицина; 1984. 272 с. [Laysek RP, Burch RL. *Miasteniya* [Myasthenia gravis]. Moscow: Medicine; 1984. 272 p].
6. Санадзе АГ. Миастения и миастенические синдромы. Москва: Литтерра; 2012. 255 с. [Sanadze AG. *Miasteniya i miastenicheskie sindromy* [Myasthenia gravis and myasthenic syndromes]. Moscow: Litterra; 2012. 255 p].
7. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010;10:46. doi: n 10.1186/1471-2377-10-46
8. Повереннова ИЕ, Романова ТВ. Организация помощи больным миастенией в условиях регионального центра. Аллергология и иммунология. 2012;13(1):87-8 [Poverennova IE, Romanova TV. Organization of care for patients with myasthenia gravis in a regional center. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*. 2012;13(1):87-8 (In Russ.)].
9. Kaminski HJ. Myasthenia gravis and related disorders. Springer Verlag; 2008. 310 p.
10. Mao ZF, Yang LX, Mo XA, et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *Int J Neurosci*. 2011;121(3):121-9. doi: 10.3109/00207454.2010.539307

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.

Левитина Е.В.¹, Лебедева Д.И.², Рахманина О.А.^{1,2}, Воронкова К.В.³

¹ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия; ²ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», Тюмень, Россия;

³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹625023, Тюмень, ул. Одесская, 54; ²625048, Тюмень, ул. Щорса, 9-а; ³2117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Многолетнее ведение пациентов с эпилепсией. Организация службы в Тюменской области

Эпилепсия — это хроническое заболевание головного мозга, требующее многолетнего или пожизненного наблюдения за пациентами. Факторы, влияющие на исход терапии, многообразны, при этом ключевыми из них являются организация помощи и режим наблюдения пациентов. Необходимость оптимизации оказания специализированной медицинской помощи данной категории больных подтверждается ухудшением качества жизни пациентов и их семей, а также более частым развитием психических расстройств и фармакорезистентных форм заболевания при неэффективной терапии. Эти и другие вопросы рассматриваются в данной статье с проекцией на конкретный регион — юг Тюменской области. Подчеркивается важность создания не только эпилептологических центров высокого уровня, но и целой сети, обеспечивающей доступность специализированной эпилептологической помощи. На сегодняшний день складывается впечатление, что вопросы по организации лечения больных эпилепсией целесообразнее решать на уровне административного региона, так как в этой государственной структуре заложены все необходимые условия для быстрой и рациональной реализации наиболее удачных разработок проведения специализированной помощи населению.

Ключевые слова: эпилепсия; организация помощи; эпилептологический центр.

Контакты: Елена Владиславовна Левитина; 401261@mail.ru

Для ссылки: Левитина ЕВ, Лебедева ДИ, Рахманина ОА, Воронкова КВ. Многолетнее ведение пациентов с эпилепсией. Организация службы в Тюменской области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(спецвыпуск 1):69–74.

Long-term management of patients with epilepsy. Organization of a service in the Tyumen Region

Levitina E.V.¹, Lebedeva D.I.², Rakhmanina O.A.^{1,2}, Voronkova K.V.³

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia; ²Regional Medical Rehabilitation Center, Tyumen, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹54, Odesskaya St., Tyumen 625023; ²9-a, Shchors St., Tyumen 625048; ³1, Ostrovityanov St. Moscow 117997

Epilepsy is a chronic brain disease that requires a long-term or lifelong follow-up of patients. The factors that influence the outcome of therapy are various; moreover, the key factors of them are the organization of care and the mode of patient follow-up. The necessity of optimizing the specialized health care to this category of patients stems from the poorer quality of life in the patients and their families and from the more frequent development of mental disorders and drug-resistant forms of the disease during ineffective therapy. These and other issues are considered in this paper with emphasis on the specific area — the south of the Tyumen Region. This underlines the importance of setting up not only high-level epileptologic centers, but also a whole network that provides access to specialized epileptologic care. It seems today that it is more appropriate to solve problems in the organization of management for epileptic patients at the level of an administrative region, for this state structure has all necessary conditions for rapidly and rationally implementing the most successful developments of specialized care to the population.

Key words: epilepsy; organization of care; epileptological center.

Contact: Elena Vladislavovna Levitina; 401261@mail.ru

For reference: Levitina EV, Lebedeva DI, Rakhmanina OA, Voronkova KV. Long-term management of patients with epilepsy. Organization of a service in the Tyumen Region. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psychosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (Special Issue 1):69–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-69-74>

Актуальность организации помощи пациентам с эпилепсией. Эпилепсия является распространенным заболеванием нервной системы. Как все хронические заболевания, она накладывает отпечаток на образ жизни [1], требует дли-

тельного (многолетнего или пожизненного) приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) и постоянного наблюдения за пациентами. В целом при эпилепсии сложно говорить об излечении, поскольку предрасположенность к

приступам сохраняется пожизненно. Тем не менее для возможности снятия диагноза Международной лигой борьбы с эпилепсией (ILAE) в 2013 г. введены критерии «разрешения эпилепсии», которые включают достижение определенного возраста пациентами с возраст-зависимым эпилептическим синдромом либо отсутствие эпилептических приступов в течение 10 лет (5 лет — на фоне приема ПЭП и 5 лет после их постепенной отмены). Несмотря на это, на сегодняшний день эпилепсия относится к одним из наиболее курабельных хронических заболеваний, так как имеется возможность полного контроля приступов на фоне приема ПЭП. Около 60% пациентов с вновь диагностированной эпилепсией при правильном лечении должны достигать долгосрочной ремиссии [2]. У остальных 30–40% ремиссия не возникает даже на фоне адекватной подобранной терапии, однако возможно сокращение числа приступов, а поиск новых стратегий лечения может принести желанную ремиссию в перспективе. И только около 10% пациентов являются «абсолютно некурабельными».

Основные факторы, влияющие на терапию эпилепсии, можно разделить на связанные с пациентом (заболевание; экономический аспект; комплаенс); связанные с врачом/медициной (квалификация; лечебно-диагностическая база; организация помощи, включая льготное обеспечение; организация ведения и наблюдение пациента); связанные с обществом (отношение к человеку с эпилепсией — стигматизация) [3]. Неоднократно проведенный анализ показывает, что сохраняется огромный разрыв в организации помощи больным эпилепсией в разных регионах мира [4]. Даже в странах Европы (которые характеризуются высоким уровнем финансирования и часто являются ориентиром по оказанию эпилептологической помощи) нет единых стандартов ведения пациентов [5]. ILAE признает необходимость дальнейшего совершенствования доказательных, специализированных для эпилепсии клинических практических руководств, и основы для этого существуют [6].

Большинство специалистов в Российской Федерации также отмечают отсутствие единого системного подхода в ведении пациентов с судорогами и эпилепсией. Однако в последние 15 лет важным сдвигом в организации помощи больным эпилепсией является создание городских и региональных эпилептологических центров [7–10]. Учитывая разность ресурсов, их организация осуществляется в рамках как государственной, так и частной медицины. В международных рекомендациях показано, что диагностикой и лечением эпилепсии должен заниматься человек, прошедший специальное обучение и специализирующийся на эпилепсии [11, 12], поэтому появление эпилептологических центров, несомненно, улучшает качество оказания помощи данной категории пациентов, конечно, при условии, что соответствующий специалист доступен для пациентов с эпилепсией [4, 12]. Также отмечается, что специализированная помощь для жителей мегаполисов, городов или пригородных районов почти вдвое превышает доступность данного лечения для сельского населения [12].



Томенская область

Европейские рекомендации, определяющие минимальный стандарт медицинской помощи (с учетом распространенности эпилепсии примерно 0,7%) указывают на необходимость организации по крайней мере одного эпилептологического центра на 1–2 млн человек с объемом обслуживания 2–4 тыс. пациентов [5]. Эти центры, в свою очередь, должны иметь доступ к магнитно-резонансным томографам высокого разрешения, долгосрочную стационарную запись видео-электроэнцефалографии (ЭЭГ) и многодисциплинарную команду, в которую должны также входить нейропсихологи и/или психиатры, специалисты в области генетического консультирования и др.

Комплексные эпилептологические центры с возможностью нейрохирургического лечения должны иметь возможность проводить инвазивную ЭЭГ, а оптимальная производительность такого центра должна составлять не менее 15 резекционных операций в год [5]. Например, основным вектором развития эпилептологической службы в США является увеличение количества центров с возможностями нейрохирургического лечения. Так, число центров третьего-четвертого уровня по классификации Национальной ассоциации эпилептологических центров (NAEC) увеличилось с 37 в 2003 г. до 189 в 2012 г. [13]. Интересно, что среди нейрохирургических вмешательств NAEC из года в год отмечает рост имплантаций стимулятора блуждающего нерва, которые даже превысили объем резективных операций в 2011–2012 гг. [13].

Определенные аспекты ведения пациентов с эпилепсией

В ведении пациентов с хроническим заболеванием и, в частности, с эпилепсией, много звеньев — от детального сбора жалоб, анамнеза, назначения дополнительных методов исследования для постановки правильного диагноза, определения целей терапии до выбора ПЭП или их комбинации и т. д. На сегодняшний день большинство этих аспектов четко регламентированы международными (ILAE/IBE — Международное бюро по эпилепсии) профессиональными организациями. Однако по многим практическим вопросам ведения пациентов рекомендации носят общий характер, зачастую ориентированный на организацию и нормативные акты конкретного региона/страны.

Одним из таких аспектов является частота визитов пациента к эпилептологу, для определения которой врачи, как правило, вынуждены использовать свой собственный, накопленный за годы работы опыт. При начале терапии ПЭП и в первый год наблюдения клиницисты руководствуются скоростью титрования препарата, необходимостью контроля переносимости и лабораторных показателей, частотой приступов у конкретного пациента и т. д. [3]. В дальнейшем, если удается достигнуть ремиссии, возникает необходимость ее удержания, так как состояние ремиссии взаимосвязано с обратным процессом — риском ее срыва [14]. В этот период одним из лидирующих факторов становится

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Таблица 1. Частота визитов к неврологу согласно стандартам первичной МСП Минздрава России от 2012 г.*

Парциальная и генерализованная эпилепсия	Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности предоставления (на 365 дней)
Фаза диагностики и подбора терапии	V01.023.001/ V01.023.002 первичный + повторный	Прием врача-невролога	1+5
Фаза ремиссии	V01.023.001/ V01.023.002 первичный + повторный	Прием врача-невролога	1+2

Примечание. *Стандарт первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии в фазе диагностики и подбора терапии. Приказ МЗ РФ 1404н 24.12.2012; Стандарт первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии в фазе ремиссии. Приказ МЗ РФ 1107н 20.12.2012; Стандарт первичной медико-санитарной помощи при генерализованной эпилепсии в фазе диагностики и подбора терапии. Приказ МЗ РФ 1439н 24.12.2012; Стандарт первичной медико-санитарной помощи при генерализованной эпилепсии в фазе ремиссии. Приказ МЗ РФ 1440н 24.12.2012.

Таблица 2. Проект режима наблюдения пациентов с эпилепсией в ЭЦ ТО

Период наблюдения	Частота визитов	Возможные основания
Визит после инициального назначения ПЭП	Через 4±2 нед	Стандарты Минздрава России 2012 г. Рекомендации С.Р. Panayotopoulos (2007) по медленному титрованию и лабораторным исследованиям.
Визиты в течение 1 года наблюдения/фармакорезистентных/срыв ремиссии	Вероятно, каждые 1–3 мес	Рекомендации по ведению больного в процессе приема ПЭП [18]. Частота приступов (необходимость оценки эффективности ПЭП в течение не менее 3–5 межприступных интервалов)
Визиты для пациентов в ремиссии	Не реже 1 раза в 6 мес	Комплаенс и другие аспекты

приверженность терапии. Показано, что в первый месяц лечения комплаентность составляет 79,4% [15]. Увеличение продолжительности лечения приводит к ухудшению комплаентности, которая существенно снижается через 12 мес лечения [15]. Американской академией неврологии (AAN) установлено, что пациенты, находящиеся в ремиссии, пропускают прием одной таблетки в сутки каждые 6 мес ремиссии [16]. Кроме того, приверженность терапии определяет не только число визитов к врачу, но и сложившиеся между врачом и пациентом взаимоотношения [15]. Руководством по ведению пациентов с эпилепсией Национального инсти-

тута здравоохранения и совершенства медицинской помощи (NICE) подчеркивается необходимость пациент-ориентированной/партнерской тактики ведения, что подразумевает не только учет специалистом эпилептического синдрома пациента, разнообразные нюансы здоровья и качества его жизни, но и тесное сотрудничество, совместное принятие решений с ним и/или его семьей/опекунами [11].

Помимо данных научной литературы, эффективное взаимодействие с организаторами здравоохранения невозможно без привлечения нормативной документации. Так, в 2012 г. Минздравом России утверждены стандарты первич-

Таблица 3. Распределение территорий ТО между медицинскими организациями, имеющими в своем составе эпилептологический кабинет/центр

Районы	Наименование медицинской организации	Число врачебных ставок/пациентов с эпилепсией, наблюдающихся в кабинете*
г. Тюмень, Ярково-Восточный район, Нижнетавдинский район	Областной ЭЦ ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр»	4,5/**
г. Тобольск, Тобольский район, Уватский район, Вагайский район	Эпилептологический кабинет ГБУЗ ТО «Областная больница №3» г. Тобольска	1/388 (взрослые – 266, дети – 122)
г. Ишим, Аромашевский район, Сорокинский район, Викуловский район, Абатский район, Сладковский район, Казанский район, Бердюжский район, Армизонский район, Голышмановский район, Ишимский район	Эпилептологический кабинет ГБУЗ ТО «Областная больница №4» г. Ишима	1/555 (взрослые – 389, дети – 166)
г. Ялуторовск, Упоровский район, Юргинский район, Заводоуковский район, Омутинский район, Ялуторовский район, Исетский район	Эпилептологический кабинет ГБУЗ ТО «Областная больница №23» г. Ялуторовска	1/548 (взрослые – 368, дети – 180)

Примечание. * – по состоянию на конец 2014 г.; ** – данные регистра Областного ЭЦ приведены в тексте.

ной медико-санитарной помощи (МСП) при эпилепсии (табл. 1). В стандартах рекомендуется достаточно высокая частота визитов пациента с эпилепсией к неврологу — 6 в первый год наблюдения (в среднем каждые 2 мес) и 3 в год после достижения ремиссии (в среднем каждые 4 мес). Однако это стандарт территориальных поликлиник, в связи с чем возникает вопрос: сколько из этих визитов должно приходиться на специализированный центр?

Резюмируя вышеизложенное, отметим, что в Эпилептологическом центре Тюменской области (ЭЦ ТО) также сложился определенный внутренний алгоритм частоты визитов пациентов. Его макет представлен в табл. 2 (что не исключает при необходимости индивидуального подхода к пациенту).

Организация помощи пациентам с эпилепсией на юге Тюменской области

Тюменская область (ТО) имеет сложное административное устройство. Внутри региона выделяют три округа — это юг ТО, Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа. Население юга ТО к 2015 г. составляло 1 млн 429 тыс. человек. Административный центр — город Тюмень, на территории расположено 22 муниципальных образования. Большая часть — это городское (64,7%), женское население (56,4%); взрослое население — 1 108 286, дети — 320 946. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность эпилепсии на юге ТО среди детей составляет 3,8, среди взрослых — 2,4 на 1000 населения; заболеваемость — 0,5 и 0,2 на 1000 соответственно. Эти показатели сопоставимы с общероссийскими — 2,98 [17], но, так же как и по большинству регионов Российской Федерации, ниже среднеевропейских — 7,0 на 1000 [5].

В 2015 г. был подготовлен и утвержден Департаментом здравоохранения ТО приказ №486 «Об организации специализированной медицинской помощи больным эпилепсией в Тюменской области». Данным приказом официально признано существование областного ЭЦ г. Тюмени на базе ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», а в его структуру включена детская служба. Кроме того, ключевым моментом приказа является необходимость выделить на местах, в так называемых межтерриториальных кабинетах, группу неврологов для приема пациентов с эпилепсией. Таким образом, в ТО сформирован не просто центр/кабинет для приема лиц с эпилепсией, а разработана система помощи данной категории пациентов, в том числе с учетом доступности для сельского населения [10]. В приказе были обозначены и созданы три межтерриториальных кабинета в городах Тобольске, Ишиме и Ялуторовске. К каждому кабинету прикреплены определенные районы (табл. 3) в зависимости от их зоны обслуживания и транспортной развязки. Неврологи этих кабинетов прошли стажировку по эпилептологии и функциональной диагностике в ЭЦ г. Тюмени. Маршрутизация помощи в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) осуществляется следующим образом: пациент обращается в территориальную поликлинику или непосредственно в межтерриториальный кабинет и далее при необходимости направляется в областной ЭЦ г. Тюмени. Также в пункте 4.4 приказа, с целью повышения доступности специализированной помощи и проведения методической работы, предусмотрена организация выездных бригад в составе эпилептолога и нейрофизиолога. За 2015 г. данные бригады посе-

тили Яркровский район, эпилептологические кабинеты Ялуторовска и Тобольска. В центре также проводятся школы для пациентов с эпилепсией, так как, согласно современным рекомендациям [11], пациенты с хроническим заболеванием должны быть информированы специалистом, представителями социальных организаций или через качественные печатные/электронные ресурсы обо всех аспектах заболевания и особенностях образа жизни при нем.

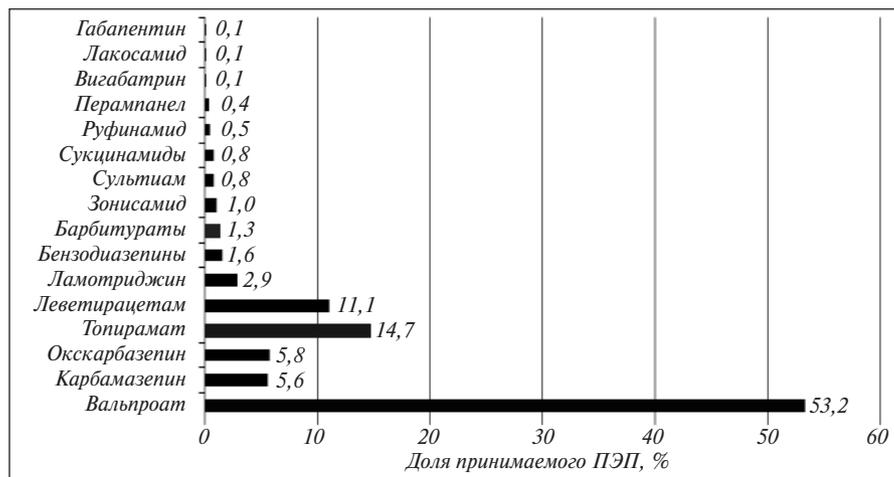
Лечебно-диагностическая база включает в себя экстренную и плановую стационарную помощь для детей с эпилепсией в детском неврологическом отделении ОКБ №1 (на 40 коек, из них 30% коечного фонда приходится на пациентов с эпилепсией). В г. Тюмени существуют возможности, в том числе в рамках ОМС, проведения практически всех необходимых при эпилепсии исследований: видео-ЭЭГ-мониторинга (включая инвазивный), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (1,5–3 Т), трактографии, магнитно-резонансной реконструкции, магнитно-резонансной спектроскопии, функциональной МРТ, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии. Часть этих исследований используются в рутинной практике эпилептолога, а часть — осуществляются благодаря расположенному в городе Федеральному центру нейрохирургии в рамках пред- и интраоперационной подготовки фармакорезистентных больных. С 2011 г. в центре пациентам с эпилепсией имплантировано 70 систем для VNS-терапии, проведено 48 резекционных операций (67% из них — при объемных образованиях головного мозга).

В Эпилептологическом центре также ведется регистр пациентов с эпилепсией, так как, по данным Всемирной организации здравоохранения, наличие информации об эпидемиологических характеристиках эпилепсии помогает устранить существенные недостатки в организации медицинской помощи [4]. При этом по взрослым пациентам регистр ведется с 2002 г. непрерывно, и число наблюдающихся пациентов составляет 2396 (в целом общий объем регистра составляет 4757 человек). Число детей значительно меньше (n=485), это связано с тем, что детский невролог-эпилептолог ведет прием в центре только с 2013 г. («детский» регистр велся с 2004 г. в другой клинике, но не был перенесен по техническим причинам). Несколько преобладают среди больных эпилепсией лица мужского пола (51,8%). Среди детей подавляющее большинство (88%) — это дети до 15 лет. У взрослых и детей лидирующими формами эпилепсии являются симптоматические и вероятно симптоматические — 75,4 и 56,1% соответственно. Нужно отметить, что создание межтерриториальных кабинетов значительно улучшило учет пациентов с эпилепсией «на местах» (см. табл. 3).

Важным звеном организации помощи больным с хроническими заболеваниями является лекарственное обеспечение [3–5, 18]. В ТО лидерами по льготному обеспечению пациентов с эпилепсией являются вальпроаты и карбамазепины. На примере данных детского регистра в целом показан спектр ПЭП, принимаемых пациентами с эпилепсией в г. Тюмени независимо от источника обеспечения (см. рисунок).

Заключение

Безусловно, в ТО еще много нерешенных вопросов. Например, это совершенствование диагностической базы



Спектр ПЭП, принимаемых детьми с эпилепсией, независимо от источника обеспечения (по данным регистра Областного ЭЦ на 2015 г.)

как с технической точки зрения (увеличение количества установок видео-ЭЭГ-мониторинга; МРТ по эпилептологической программе; подготовка и повышение квалификации соответствующих специалистов), так и с организационной. Например, терапевтический лекарственный мониторинг осуществляется в г. Тюмени только независимыми медицинскими лабораториями; крайне ограничены возможности проведения видео-ЭЭГ-мониторинга по программе ОМС в рамках амбулаторного звена. В городе нет возмож-

ности проведения фармакогенетических и молекулярно-генетических исследований (только при содействии независимых медицинских лабораторий других регионов). Сохраняются проблемы взаимодействия между различными службами в связи с их децентрализацией и расположением на базе разных лечебно-профилактических учреждений. При этом, учитывая наличие в городе команды неврологов-эпилептологов, нейрофизиологов, психиатров, реабилитационных центров, уровень диагностической базы с возможностями нейрохирургического лечения эпилепсии, Тюмень может стать перспективной площадкой для создания комплексного эпилептологического центра.

Таким образом, организация

помощи и разработка системы ведения пациентов с эпилепсией является крайне актуальной проблемой [19]. На сегодняшний день складывается впечатление, что эти вопросы по организации лечения больных эпилепсией целесообразнее решать на уровне административного региона, так как в этой государственной структуре заложены все необходимые условия для быстрой и рациональной реализации наиболее удачных разработок проведения специализированной помощи населению [8, 10].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балабанова АИ, Бавдурный АА, Больша МВ и др. Образ жизни и немедикаментозные методы лечения при эпилепсии. Медицинская наука и образование Урала. 2015;2(1):139-45 [Balabanova AI, Bavdurny AA, Bol'sha MV, et al. Lifestyle and non-drug treatments for epilepsy. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2015;2(1):139-45 (In Russ.)].
2. Kwan P, Sander J. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(10):1376-81. doi: 10.1136/jnnp.2004.045690
3. Воронкова КВ, Петрухин АС. Проблемы в лечении пациентов с эпилепсией и их решение. Эпилепсия. 2015;17(2):3-8 (In Russ.)]. [Voronkova KV, Petrukhin AS. Problems in the treatment of patients with epilepsy and solutions. *Epilepsiya*. 2015;17(2):3-8 (In Russ.)].
4. Dua T, de Boer HM, Prilipko LL, Saxena S. Epilepsy Care in the World: Results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy Survey. *Epilepsia*. 2006;47(7):1225-31. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00595.x
5. Baulac M, de Boer H, Elger C, et al. Epilepsy priorities in Europe: A report of the ILAE-IBE Epilepsy Advocacy Europe Task Force. *Epilepsia*. 2015;56(11):1687-95. doi: 10.1111/epi.13201
6. Sauro KM, Wiene S, Perucca E, et al. Developing clinical practice guidelines for epilepsy: A report from the ILAE Epilepsy Guidelines Working Group. *Epilepsia*. 2015;56(12):1859-69. doi: 10.1111/epi.13217
7. Агранович ОВ. К вопросу об организации специализированной эпилептологической помощи детям. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2009;(3):26-30 [Agranovich OV. On the question of the organization of specialized care for children epileptological. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2009;(3):26-30 (In Russ.)].
8. Волков ИВ, Калинина ОК. Опыт организации противоэпилептической помощи в Новосибирске. Вестник эпилептологии. 2004;1(02):15-7 [Volkov IV, Kalinina OK. Experience of antiepileptic assistance in Novosibirsk. *Vestnik Epileptologii = Bulletin of Epileptology*. 2004;1(02):15-7 (In Russ.)].
9. Зуева ГА, Дудкина НА. Организация специализированной помощи больным эпилепсией среди детского населения города Твери. В кн.: Сборник трудов конференции «Актуальные вопросы реабилитации в неврологии и психиатрии», Тверь, 27 февраля 2014. Тверь; 2014. С. 19-20 [Zueva GA, Dudkina NA. Organization of specialized care to patients with epilepsy among the child population of the city of Tver. In: *Sbornik trudov konferentsii «Aktual'nye voprosy reabilitatsii v nevrologii i psixiatrii», Tver', 27 fevralya 2014* [Proceedings of the conference «Actual problems of rehabilitation in neurology and psychiatry», Tver, 27 February 2014]. Tver'; 2014. P. 19-20].
10. Перунова НЮ. Опыт организации кон-
- сультативной помощи больным эпилепсией в Екатеринбурге. Вестник эпилептологии. 2003;(7):19-21 [Perunova NYu. Experience of counseling patients with epilepsy in Yekaterinburg. *Vestnik Epileptologii = Bulletin of Epileptology*. 2003;(7):19-21 (In Russ.)].
11. Epilepsies: diagnosis and management. NICE guidelines [CG137] Published date: January 2012 Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (дата обращения 9.01.2016)
12. Meyer AC, Dua T, Ma J, et al. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2010;88(4):260-6. doi: 10.2471/BLT.09.064147
13. Kaiboriboon K, Malkhachroum AM, Zrik A, et al. Epilepsy surgery in the United States: Analysis of data from the National Association of Epilepsy Centers. *Epilepsy Res*. 2015;116:105-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.07.007
14. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 718 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhen-shchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adult women and men: Guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 2010. 718 p.]
15. Eatock J, Baker GA. Managing patient adherence and quality of life in epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(1):117-31. doi: 10.2147/ndt.2007.3.1.117

16. Броун ТР, Холмс ГЛ. Эпилепсия. Клиническое руководство: Пер. с англ. Москва: Издательство БИНОМ; 2006. 288 с. [Browne TP, Holmes GL. *Epilepsiya. Klinicheskoe rukovodstvo* [Epilepsy. Clinical Guide]; Trans. from English. Moscow: Publishing house BINOM; 2006. 288 p.].

17. Гехт АБ, Мильчакова ЛЕ, Чурилин ЮЮ и др. Эпидемиология эпилепсии в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;(1):3-7 [Gekht AB, Mil'chakova LE, Churilin YuYu, et al. Epidemiology of epilepsy in Russia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;(1):3-7 (In Russ.)].

18. Современные проблемы диагностики и лечения эпилепсии у детей. Интервью с руководителем клиники детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки (Москва), главным редактором журнала «Вестник эпилептологии», профессором, д.м.н. Константином Юрьевичем Мухиным. Вестник эпилептологии. 2014;(1-2):2-4 [Current problems in the diagnosis and treatment of epilepsy in children. Interview with the head of the Clinic of Pediatric Neurology and Epilepsy them. St. Luke (Moscow), editor in chief of the journal «Bulletin of Epileptology», Professor, MD Konstantin Y. Mukhin. *Vesnik Epileptologii* = *Bulletin of Epileptology*. 2014;(1-2):2-4 (In Russ.)].

19. Гузева ВИ, редактор. Детская неврология. Клинические рекомендации. Москва; 2014. 328 с. [Guzeva VI, editor. *Detskaya nevrologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Pediatric Neurology. Clinical guidelines]. Moscow; 2014. 328 p.].

20. Воронкова КВ, Петрухин АС, Пылаева ОА, Холин АА. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия: руководство для врачей. Москва: БИНОМ; 2008. 192 с. [Voronkova KV, Petrukhin AS, Pylaeva OA, Kholin AA. *Ratsional'naya antiepilepticheskaya farmakoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachei* [Rational antiepileptic pharmacotherapy. Guide for Physicians]. Moscow: BINOM; 2008. 192 p.].

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.

ЮБИЛЕЙ

Владимир Алексеевич Карлов – поздравление с юбилеем

5 января 2016 г. многочисленные ученики Владимира Алексеевича Карлова поздравили его с 90-летием, а 19 января прошла грандиозная конференция, посвященная этому знаменательному событию!!! Программа научной конференции была очень разнообразной в связи с тем, что круг интересов юбиляра чрезвычайно широк и включает практически все направления клинической неврологии. Поздравить юбиляра пришли министр здравоохранения России В.И. Скворцова, ректор МГМСУ им. А.И. Евдокимова О.О. Янушевич. С докладами по основным проблемам современной неврологии выступили: председатель правления Всероссийского общества неврологов проф. Е.И. Гусев; президент Российского общества психиатров проф. Н.Г. Незнанов; директор Научно-исследовательского института им. академика Н.Н. Бурденко проф. А.Н. Коновалов; председатель Российской противоэпилептической лиги проф. Г.Н. Авакян; заведующий научно-исследовательским отделом неврологии ЦНИЛ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проф. Н.Н. Яхно; директор НИЦ неврологии РАН проф. М.А. Пирадов; главный внештатный специалист детский невролог Минздрава России проф. В.И. Гузева; главный внештатный специалист невролог Департамента здравоохранения г. Москвы проф. А.Б. Гехт; заведующий кафедрой нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова проф. И.Д. Стулин; заведующий кафедрой неврологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова проф. А.И. Федин; руководитель Центра патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы проф. В.М. Шкловский; председатель общественного объединения «Противоэпилептическая лига» Республики Беларусь проф. Т.В. Докукина; председатель Противоэпилептической лиги Узбекистана проф. Ё.Н. Малжидова; президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов» проф. А.С. Петрухин; заведующий кафедрой клинической генетики и нейрофизиологии ИПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого проф. Н.А. Шнайдер; заведующий кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проф. В.Л. Голубев, а также профессора Е.Д. Белоусова, П.Н. Власов, И.А. Жидкова, И.Ю. Ковалева, Е.П. Михаловска-Карлова, Я.Б. Скиба. Столь представительная конференция свидетельствует об истинном авторитете юбиляра. Еще одним показателем уважения к проф. В.А. Карлову и интереса к данной конференции с международным участием явилось большое количество слуша-



телей на протяжении всей конференции: несмотря на то что она длилась с небольшим перерывом 7 часов, число неврологов к окончанию конференции практически не уменьшилось.

Если в неврологическом коллективе задать вопрос: «Кто не знает профессора Владимира Алексеевича Карлова?», – то на всем постсоветском пространстве, неверное, не найдется ни одного невролога, нейрофизиолога или нейрохирурга, которому бы было незнакомо это имя! Вот уже более 60 лет Владимир Алексеевич является авторитетнейшим отечественным неврологом, ученым с мировым

именем, лектором — как в студенческой аудитории, так и на циклах усовершенствования врачей, где он передает свой колоссальный опыт врачам практического здравоохранения, проходящим усовершенствование на кафедре нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Приблизительный подсчет показал, что за это время В.А. Карлов обучил свыше 25 тысяч врачей!!! И это только очная аудитория, заочно на книгах профессора Карлова обучались практически все врачи на территории бывшего СССР.

Если проанализировать профессиональный путь В.А. Карлова с позиций преемственности отечественной школы неврологии, то Владимир Алексеевич является наследником в четвертом поколении школы Алексея Яковлевича Кожевникова, ближайшим учеником которого был Владимир Карлович Рот, а непосредственный учитель юбиляра — Евгений Константинович Сепп. Владимир Карлов во время обучения в 1-м МОЛМИ на протяжении нескольких лет был старостой неврологического кружка и присутствовал на приемах Е.К. Сеппа.

То, что профессор Карлов является одним из патриархов отечественной неврологии, — неоспоримый факт, так как несколько поколений врачей учились и учатся по его монографиям: «Эпилептический статус» (1974), «Невралгия тройничного нерва» (1980), «Неотложная помощь при судорожных состояниях» (1982), «Ультразвуковая и тепловизионная диагностика сосудистых поражений нервной системы» (1986, в соавторстве с И.Д. Стулиным и Ю.Н. Богинным), «Терапия нервных болезней» (1987), «Джексоновский приступ» (1988, в соавторстве с Н.М. Маджидовым и В.Е. Бовой), «Эпилепсия» (1990), «Неврология лица» (1991), «Терапия нервных болезней» (1996), «Неврология. Руководство для врачей», выдержавшее 4 издания, «Судорожный эпилептический статус» (2003), «Судорожный и бессудорожный эпилептический статус» (2007), «Абсансная эпилепсия у детей и взрослых» (2005, в соавторстве с В.В. Гнездицким), «Стимулсенситивная эпилепсия» (2006, в соавторстве с О.В. Андреевой), национальное руководство для врачей «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин» (2010), выпущенное к 100-летию Российской противозепилептической лиги. Отличительной особенностью монографий Владимира Алексеевича является его щепетильное отношение к семиологии и классификациям, патогенетический подход к проблеме и критический анализ самых современных диагностических и терапевтических подходов, возможности их использования в клинической практике.

Профессор Карлов является новатором здравоохранения: благодаря его активности в 1981 г. впервые в СССР на базе городской клинической больницы №6 г. Москвы было открыто отделение нейрореанимации. В 1971 г. юбиляр возглавил кафедру нервных болезней лечебного факультета ММСИ им. Н.А. Семашко (ныне — МГМСУ им. А.И. Евдокимова), которой руководил до 1999 г. В настоящее время В.А. Карлов является профессором этой же кафедры.

Не перестаешь удивляться колоссальной работоспособности Владимира Алексеевича: он использует любую «свободную» минуту — в перерыве между заседаниями ученого совета, в промежутке между лекциями, в самолете, в поезде... Эта нацеленность на восприятие всего самого нового, пластичность (усовершенствовал, а фактически за последние годы выучил английский язык, в возрасте старше 70 лет освоил работу с компьютером, а в настоящее время является «продвинутым» пользователем компьютера, активно использует в своей работе Интернет, новейшие методики исследований), его стеничность, высокая работоспособность позволяют юбиляру постоянно держаться в авангарде ведущих российских неврологов.

Пройден большой путь, и это не пустые слова: под руководством дорогого учителя подготовлено и защищено 12 докторских и 36 кандидатских диссертаций, многие ученики Владимира Алексеевича — уже пенсионеры, а он продолжает оставаться в строю. К Владимиру Алексеевичу всегда можно обратиться за помощью, проконсультироваться в трудных диагностических и терапевтических ситуациях.

Научный вклад юбиляра чрезвычайно велик. Перечисляя основные достижения В.А. Карлова, прежде всего хочется остановиться на эпилептологии. Им разработаны принципиально новые направления по проблеме «Эпилепсия и пароксизмальные состояния в неврологии»: выявлены конкретные гуморальные, биохимические и нейрофизиологические механизмы защиты при эпилепсии и эпилептическом статусе, включая префронтальную кору как ключевой элемент этой системы; разработана поэтапная терапия самого тяжелого осложнения эпилепсии — эпилептического статуса (благодаря внедрению этапности лечения статуса удалось снизить летальность у данного контингента больных с 25–33 до 7–10%); впервые описан синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания как проявление и потенциальная причина смертельного исхода при рефрактерном эпилептическом статусе и внедрена его терапия; 30 лет назад инициировано изучение проблемы эпилепсии у женщин, получившее затем мощное развитие. Профессором Карловым внесен крупный вклад в развитие проблемы лицевых невралгий, впервые выявлены центральные механизмы болевых пароксизмов.

Владимир Алексеевич очень активно участвует в работе неврологических конференций: практически ни один доклад не остается без вопросов юбиляра, что свидетельствует о глубоком знании проблемы и стремлении продвинуться в ее изучении. Профессор Карлов также постоянно отстаивает приоритетность российских исследований. Ввиду определенной изолированности, существовавшей при СССР, многие отечественные наработки не были известны за рубежом, несмотря на то, что российские открытия нередко опережали западные на десятилетия и были инновационными!

При перечислении регалий В.А. Карлова всегда остается сомнение: все ли перечислено? Владимир Алексеевич награжден орденами и медалями СССР и России, он — ветеран Великой Отечественной войны, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный доктор Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, член Королевского медицинского общества Великобритании, член Нью-Йоркской академии наук, заместитель председателя правления Российского общества неврологов, вице-президент Российской противозепилептической лиги, почетный президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов».

Мы желаем дорогому Владимиру Алексеевичу крепкого здоровья, творческого долголетия, оптимизма и еще долгих лет плодотворной совместной работы!!!

*Коллектив кафедры нервных болезней
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова*

Одним из чрезвычайно привлекательных качеств дорогого юбиляра является способность оценить и отметить достоинства и талант коллег по профессии. Согласитесь, подобная объективность присуща далеко не всем представителям врачебного сообщества. Способность радоваться успехам других, поддержать их не только в удачные, но и в трудные времена, отстаивать их интересы и приоритеты даже в непростых ситуациях, когда, к сожалению, порой преобладает пресловутый принцип «нет пророка в своем отечестве»... Именно в подобных случаях Владимир Алексеевич подчеркивал инновационность идей таких известных неврологов России, как А.М. Вейн, Я.Ю. Попелянский и др. Подобный неврологический патриотизм, на наш взгляд, делает честь не только самому юбиляру, но и многочисленным птенцам его клинической школы.

*Заведующий кафедрой нервных болезней лечебного
факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, профессор,
д.м.н. И.Д. Стулин*

Кем является для меня Владимир Алексеевич? Прежде всего, он мой учитель, так как еще задолго до очного знакомства с В.А. Карловым моими настольными книгами были «Терапия нервных болезней» (1987) и «Эпилепсия» (1990). Также ежегодно практически в каждом выпуске журнала «Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова» под номером 6 публиковалась его статья по эпилепсии с глубоким пато- и электрофизиологическим анализом. Очное знакомство многократно оправдало мои ожидания! Владимира Алексеевича отличает потрясающая работоспособность, он в любой обстановке не прекращает изучать литературу (в самолете, в перерыве заседания ученого совета...), постоянно в курсе всех новейших достижений. Он — Клиницист с большой буквы, практикующий врач, обладатель энциклопедических знаний. Клинические разборы профессора Карлова чрезвычайно глубоки — и одновременно лаконичны. Важнейшее качество юбиляра — отстаивание интересов российской неврологической науки, а последние международные политические события показывают, насколько он прав!!! Счастлив, что мне удалось на протяжении более четверти века работать с этим замечательным человеком! Дорогой Владимир Алексеевич, желаю Вам здоровья, творческого долголетия, оптимизма!!!

Профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н. П.Н. Власов

Какой он — Владимир Алексеевич Карлов?

Это уникальный человек, в котором сочетаются энциклопедические знания и человечность, профессионализм и доброта, целеустремленность и юмор; это неутомимый труженик и жизнелюб.

Профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н. И.А. Жидкова

Владимир Алексеевич — замечательный человек и педагог. Будучи студенткой, я посещала два кружка: кружок факультетской терапии и нервных болезней. Каким образом он узнал об этом, мне не известно. Но меня поразили его слова: «Определись, подумай. Не разбрасывайся!» И я выбрала неврологию. Люблю свою специальность, люблю студентов.

Спасибо ему большое!

Доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, к.м.н. Г.А. Коваленко

Впервые я увидел Владимира Алексеевича Карлова 35 лет назад, будучи еще студентом, на лекциях для студентов по неврологии. С первых слов он мог захватить аудиторию не только прекрасной речью, но и глубоким анализом всех аспектов диагностики и этиологии болезней нервной системы. Это поселило во многих моих сокурсниках желание стать неврологами, глубже постичь секреты профессии врача. Еще большее удивление во мне, начинающем неврологе, вызвало внимание Владимира Алексеевича к пациентам: он всегда уточнял анамнестические данные и полностью осматривал неврологический статус, при этом не создавалось ощущения недоверия к лечащему врачу, а воспринималось это как стремление к совместному поиску «истины». Его убежденность в необходимости полного сбора анамнеза и полного неврологического осмотра — продолжение классической русской неврологической школы — позволила заложить крепкий фундамент для дальнейшего строительства кафедры нервных болезней МГМСУ. Уже в последующем, когда я стал сотрудником кафедры, можно было понять секреты Владимира Алексеевича: он всегда стремился разобраться во всех новинках медицины. Все

это постоянно меняло содержание лекционного материала, позволяя держать учебный процесс на столь высоком профессиональном уровне.

Доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, к.м.н. А.О. Мнушкин

Глубокоуважаемый Владимир Алексеевич!

Сказать, что я ценю Вас за Ваши обширнейшие познания не только в неврологии, но и во всей медицине, — значит ничего не сказать. Обратите Ваше внимание, что своим учителем считают Вас не только Ваши прямые ученики (аспиранты, докторанты), но и многие из тех, кому посчастливилось работать рядом с Вами. Мне в этом повезло. Спасибо Вам, и пусть нам доведется совместно работать как можно дольше. Учиться никогда не поздно.

С уважением к Вам, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Р.С. Мусин

Владимир Алексеевич — человек энциклопедических знаний, непревзойденный клиницист и, что не менее важно, обаятельный и галантный джентльмен! Желаю ему еще долгих и плодотворных лет на неврологическом поприще на благо его пациентов и учеников!

Доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, к.м.н. А.Г. Сазонова

Владимир Алексеевич Карлов — выдающийся ученый, замечательный врач, чудесный человек, личность с большой, порой нелегкой, но очень интересной судьбой. Для меня Владимир Алексеевич — Учитель! М. Монтень сказал: «Научить другого требуется больше ума, чем чтобы научиться самому». Я горжусь тем, что одним из моих учителей является профессор Карлов! Учиться профессии, отношению к делу, человеческому общению у такого Учителя — дорогого стоит! Его талант, интеллигентность, любознательность и глубочайшие знания в сочетании с достоинством, чуткостью и тонким чувством юмора — пример на каждом участке жизненного пути! Мне повезло, как до сих пор везет докторам, избравшим своей стезей изучение необыкновенно интересной науки — неврологии: мы — ученики Владимира Алексеевича Карлова!

Ассистент кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, к.м.н. М.Т. Мацкеллишвили

Владимир Алексеевич Карлов, великолепный клиницист и выдающийся ученый, один из корифеев московской неврологической школы и отечественной эпилептологии, замечательный педагог и руководитель, во многом определил для нас, молодых специалистов, выбор направления профессионального развития. У него мы учились клиническому подходу на осмотрах в неврологическом отделении и при клинических разборах; тщательный и углубленный анализ каждого случая помогал нам развивать собственное клиническое мышление. Педагогический талант Владимира Алексеевича позволяет не только донести до слушателей суть проблемы, но и увлечь их анализом, логикой, широтой охвата материала. В аспирантуре, приступая к научной работе, я всегда имел перед собой его пример классического научного подхода к решению исследовательских задач.

Ассистент кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, к.м.н. С.А. Труханов