

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. Zulkova, PhD

Prof. N.A. Tyuvina, MD

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)

д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)

д.м.н., Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н., В.В. Захаров (Москва)

д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)

д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)

к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фолякин (Москва)

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)

Prof. G.N. Bel'skaya, 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. Gavrilo, 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. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)

Prof. E.V. Oshepkova, 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)

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

Спецвыпуск №1, 2017: ЭПИЛЕПСИЯ

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СПЕЦВЫПУСКА

д.м.н., проф. Т.Т. Батышева (Москва)

д.м.н. Д.В. Дмитренко (Красноярск)

д.м.н., проф. С.Н. Зырянов (Москва)

д.м.н., проф. В.А. Карлов (Москва)

д.м.н. А.С. Котов (Москва)

д.м.н. Л.В. Липатова (Санкт-Петербург)

д.м.н., проф. Р.В. Магжанов (Уфа)

д.м.н., проф. И.Е. Повереннова (Самара)

д.м.н., проф. И.Г. Рудакова (Москва)

д.м.н., проф. Н.А. Шнайдер (Красноярск)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковский, президент Противозипелитической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Евжен Рузicka, 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, 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, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

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. 2017;(спецвыпуск 1):1–100.

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>

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Возжаев А.В.

Взаимозаменяемость препаратов — клиническая эффективность, безопасность	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

*Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., Филатова Н.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В.,
Зобова С.Н., Повереннова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А., Зырянов С.К., Тищенко И.Ф.*

Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода	11
---	----

*Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Горошкин А.Н.,
Томилина А.И., Власов П.Н., Сапронова М.Р.*

Российский регистр беременности и эпилепсии	21
---	----

Шилкина О.С., Шнайдер Н.А.

Эпидемиология юношеской миоклонической эпилепсии	26
--	----

*Анисимова Д.В., Магжанов Р.В., Власов П.Н., Петрухин В.А.,
Цевцивадзе Е.Б., Нурмухаметова С.Р.*

Анализ гормонально-зависимой патологии у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией	32
---	----

*Магжанов Р.В., Анисимова Д.В., Власов П.Н., Петрухин В.А.,
Цевцивадзе Е.Б., Нурмухаметова С.Р.*

Изменения в когнитивной и эмоциональной сферах у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией	39
---	----

Рудакова И.Г., Белова Ю.А.

Анализ опыта применения перампанела в клинической практике Московской области: эффективность, переносимость, индивидуальные приоритеты выбора	48
--	----

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

Интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией	54
--	----

Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М.

Гетерогенность больных эпилепсией по психологическим характеристикам, качеству жизни и реакции на противосудорожную терапию	58
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Карлов В.А., Илюшенко С.В., Новоселова Г.Б.

Анализ случая фармакорезистентной детской абсансной эпилепсии в сочетании с мизофобией	64
--	----

Котов А.С., Литвиненко М.А., Санду Е.А., Алакова М.А., Сорокина Е.К.

Суперрефрактерный эпилептический статус и ишемический инсульт: описание клинического случая	69
---	----

*Миронов М.Б., Бобылова М.Ю., Бурд С.Г., Красильщикова Т.М.,
Гунченко М.М., Саржина М.Н., Батышева Т.Т.*

Клинический случай эпилепсии у пациентки с двойной мутацией в генах <i>SCN2A</i> и <i>PCDH19</i>	74
--	----

ОБЗОРЫ

Парфенова Е.В., Ридер Ф.К., Герсамя А.Г.

Стигматизация пациентов с эпилепсией	78
--	----

Липатова Л.В., Капустина Т.В.

Обоснование тактики моно- или политерапии противосудорожными препаратами у больных эпилепсией	84
---	----

Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Строцкая И.Г., Кичкайло А.С., Зобова С.Н.

Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза	89
--	----

Гимбатгаджиева М.М.

Криптогенная (вероятно симптоматическая) эпилепсия	97
--	----

P H A R M A C O E C O N O M I C S

Zyryanov S.K., Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V.

Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety	4
--	----------

O R I G I N A L I N V E S T I G A T I O N S A N D M E T H O D S

*Vlasov P.N., Orekhova N.V., Antonyuk M.V., Filatova N.V., Schnaider N.A., Dmitrenko D.V.,
Zobova S.N., Poverennova I.E., Yakunina A.V., Kalinin V.A., Zyryanov S.K., Tishchenkova I.F.*

The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches	11
---	-----------

*Dmitrenko D.V., Schnaider N.A., Goroshkin A.N.,
Tomilina A.I., Vlasov P.N., Sapronova M.R.*

Russian Register of Pregnancy and Epilepsy	21
---	-----------

Shilkina O.S., Schnaider N.A.

Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy	26
--	-----------

*Anisimova D.V., Magzhanov R.V., Vlasov P.N., Petrukhin V.A.,
Tsevtivadze E.B., Nurmukhametova S.R.*

Analysis of hormone-dependent pathology in female patients with juvenile myoclonic epilepsy	32
--	-----------

*Magzhanov R.V., Anisimova D.V., Vlasov P.N., Petrukhin V.A.,
Tsevtivadze E.B., Nurmukhametova S.R.*

Cognitive and emotional changes in patients with juvenile myoclonic epilepsy	39
---	-----------

Rudakova I.G., Belova Yu.A.

Analysis of the clinical experience with perampanel in the Moscow Region: Efficacy, tolerability, individual choice priorities	48
---	-----------

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

Intellectual development of children born to mothers with epilepsy	54
---	-----------

Zorin R.A., Zhadnov V.A., Lapkin M.M.

The heterogeneity of patients with epilepsy in terms of psychological characteristics, quality of life, and a response to anticonvulsant therapy	58
---	-----------

C L I N I C A L O B S E R V A T I O N S

Karlov V.A., Ilyushenko S.V., Novoselova G.B.

Analysis of a case of drug-resistant childhood absence epilepsy concurrent with mysophobia	64
---	-----------

Kotov A.S., Litvinenko M.A., Sandu E.A., Alakova M.A., Sorokina E.K.

Super-refractory status epilepticus and ischemic stroke: A clinical case report	69
--	-----------

*Mironov M.B., Bobylova M.Yu., Burd S.G., Krasilshchikova T.M.,
Gunchenko M.M., Sarzhina M.N., Batysheva T.T.*

A clinical case of epilepsy in a female patient with double mutations in the <i>SCN2A</i> and <i>PCDH19</i> genes	74
--	-----------

R E V I E W S

Parfenova E.V., Rider F.K., Gersamia A.G.

Stigmatization of patients with epilepsy	78
---	-----------

Lipatova L.V., Kapustina T.V.

Rationale for mono- versus polytherapy with antiepileptic drugs for patients with epilepsy	84
---	-----------

Dmitrenko D.V., Shnaider N.A., Strotskaya I.G., Kichkaylo A.S., Zobova S.N.

Mechanisms of valproate-induced teratogenesis	89
--	-----------

Gimbatgadzhieva M.M.

Cryptogenic (probably symptomatic) epilepsy	97
--	-----------

Зырянов С.К.^{1,2}, Фитилев С.Б.¹, Шкробнева И.И.¹, Возжаев А.В.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²ГКБ №24 ДЗ г. Москвы, Москва, Россия
¹117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²127287 Москва, 4-й Вятский пер., 39

Взаимозаменяемость препаратов – клиническая эффективность, безопасность

Статья посвящена проблеме взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов. Обращаясь к официальной терминологии и нормативным документам, регулирующим регистрацию дженериков в нашей стране и за рубежом, авторы констатируют отсутствие согласованного подхода к оценке взаимозаменяемости препаратов и указывают на некоторые недостатки использования метода доказательства биоэквивалентности сравниваемых препаратов в качестве подтверждения их терапевтической эквивалентности, а также отмечают недостаточное внимание в сфере отечественного регулирования обращения лекарственных средств к вопросам надлежащего использования дженериков. Особенно остро проблема взаимозаменяемости стоит при назначении лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном, в частности противосудорожных препаратов. Результаты исследований, рассмотренных в статье, демонстрируют необходимость крайне осторожного подхода при назначении генерических препаратов в терапии эпилепсии в связи с возможным ухудшением течения заболевания. Авторы приходят к выводу, что далеко не всегда лечение более дешевыми дженериками оказывается более экономичным. Необходимо с осторожностью подходить к вопросу замены оригинального препарата на воспроизведенный, опираясь на данные надлежащим образом спланированных и проведенных исследований терапевтической эквивалентности.

Ключевые слова: оригинальный лекарственный препарат; воспроизведенный лекарственный препарат; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность; узкий терапевтический диапазон; противосудорожные препараты; эпилепсия.

Контакты: Сергей Кенсаринович Зырянов; sergey.k.zyryanov@gmail.com

Для ссылки: Зырянов СК, Фитилев СБ, Шкробнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов – клиническая эффективность, безопасность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):4–10.

Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety

Zyryanov S.K.^{1,2}, Fitilev S.B.¹, Shkrebnaya I.I.¹, Vozzhaev A.V.¹

¹RUDN University of Russia, Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198; ²39, Fourth Vyatsky Lane, Moscow 127287

The paper deals with the problem of the interchangeability of brand-name and generic drugs. Touching upon official terminology and the normative documents that govern the registration of generics in Russia and foreign countries, the authors state that there is no concerted approach to estimating drug interchangeability, indicate that there are some disadvantages of using a method for proving the bioequivalence of the compared drugs as evidence for their therapeutic equivalence, and point out that Russia's legal regulation of drug circulation lacks attention to the proper use of generics. The problem of interchangeability is particularly acute when prescribing narrow therapeutic range drugs, including anticonvulsant drugs. The results of the investigations discussed in the article demonstrate the need for a very cautious approach to using generic drugs in the therapy of epilepsy due to the fact that the disease may worsen. The authors come to the conclusion that treatment with less expensive generic drugs is far from always more economical. The change from a brand-name for a generic drug should be carefully approached, basing on the data of properly designed and conducted studies of therapeutic equivalence.

Keywords: brand-name drug; generic drug; bioequivalence; therapeutic equivalence; narrow therapeutic range; anticonvulsant drugs; epilepsy.

Contact: Sergey Kensarinovich Zyryanov; sergey.k.zyryanov@gmail.com

For reference: Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkrebnaya II, Vozzhaev AV. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):4–10.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10>

Вопрос взаимозаменяемости лекарственных средств – это один из наиболее сложных вопросов современного фармацевтического рынка, довольно активно обсуждаемый на самых разных уровнях как в нашей стране, так и за рубежом. Проблема взаимозаменяемости лекарственных средств все чаще начинает рассматриваться не только с традиционных и привычных позиций врачебной практики и приверженности пациентов лечению, но и с точки зрения экономических нюансов, возникающих при формировании государственного заказа и проведении конкурсов и аукционов. Правиль-

ное установление взаимозаменяемости лекарственных препаратов должно способствовать повышению не только эффективности и безопасности лекарственной терапии, но и конкуренции на рынке лекарственных средств, а также прозрачности процесса государственных закупок лекарственных средств.

Обсуждение проблемы взаимозаменяемости невозможно без дискуссии по вопросу «что такое дженерик (генерик)?», так как эти понятия неразрывно связаны между собой.

Истории этого вопроса уже более 150 лет. В 1862 г., в год отмены рабства, президент США Авраам Линкольн подписал акт, обязывающий проверять чистоту лекарственных препаратов. А одним из первых законов, регулирующих производство генерических препаратов, можно считать закон, принятый в 1938 г. также в США. Первое современное определение этого термина было предложено во Франции в 1986 г. При этом под дженериками понимались «копии оригинального лекарственного препарата, производство и сбыт которых возможны по истечении срока действия патента, защищающего инновационный препарат». Позже было введено уточнение: «препарат конкретного производителя, существенно схожий с оригинальным продуктом, представленный в той же лекарственной форме и имеющий тот же качественный и количественный состав активных ингредиентов и биоэквивалентность, как и оригинальный продукт» [1].

На настоящий момент отсутствует единое согласованное определение для данного термина. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дженерик — это лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика [2].

Согласно определению Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), дженерик — это лекарственный препарат, идентичный (или биоэквивалентный) оригинальному лекарственному препарату по лекарственной форме, безопасности, стабильности, пути введения, качеству, эффективности и показаниям к применению. Следует отметить, что в англоязычном варианте характеристики идентичности перечисляются именно в такой последовательности [3].

Эксперты Европейского медицинского агентства (ЕМЕА) определяют дженерик как препарат с тем же качественным и количественным составом действующего вещества и в той же фармацевтической форме, что и оригинальный препарат, демонстрирующий биоэквивалентность референтному (эталонному) лекарственному средству при проведении тестов на биодоступность [4].

Прочно вошедший в словарный запас российских врачей и пациентов термин «дженерик», тем не менее, не имеет официального «подтверждения» в нашей стране. На официальном уровне законодательно закреплён термин «воспроизведенный лекарственный препарат» — лекарственный препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ, в такой же лекарственной форме, что и «референтный лекарственный препарат», и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого «референтному лекарственному препарату» подтверждена соответствующими исследованиями [5].

Понятие «референтный лекарственный препарат» заменило ранее существовавший термин «оригинальный лекарственный препарат».

Официальная терминология, к сожалению, не вносит ясности в обсуждаемый вопрос. Приходится констатировать, что сложившееся в России регулирование в сфере обращения лекарственных средств недостаточно затрагивает проблему надлежащего использования дженериков, а значит, и проблему взаимозаменяемости.

Что же собственно означает термин «взаимозаменяемость лекарственных средств»? На практике трактовка этого понятия очень сильно зависит от мнения разных специалистов и опыта применения ими лекарственного средства. Если вновь обратиться к официальной терминологии, то взаимозаменяемый лекарственный препарат — это лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [5].

Взаимозаменяемость лекарственных препаратов определяется на основании следующих шести параметров:

- 1) эквивалентность качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций;
- 2) эквивалентность лекарственной формы;
- 3) эквивалентность или сопоставимость вспомогательных веществ;
- 4) идентичность способа введения и применения;
- 5) отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности;
- 6) соответствие производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice — GMP).

Сравнивая воспроизведенный и референтный лекарственные препараты, необходимо прежде всего установить их терапевтическую и биологическую эквивалентность, так как основное отличие первых в большинстве случаев состоит именно в отсутствии полученных в клинических исследованиях сведений о терапевтической эквивалентности и безопасности препарата [4].

Под биологической эквивалентностью понимается определение скорости всасывания и выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, а также количества лекарственного препарата, достигающего системного кровотока.

Под терапевтической эквивалентностью понимается выявление одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличие одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении [5].

Интересно, что на практике, как и в методических рекомендациях ВОЗ, доказательство биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов является наиболее подходящим методом для подтверждения терапевтической эквивалентности.

Однако понятие биоэквивалентности не исчерпывается только сходной биодоступностью сравниваемых лекарственных препаратов. В своих рекомендациях ВОЗ, FDA, ЕМЕА указывают, что биоэквивалентность можно доказать только в отношении фармацевтически эквивалентных препаратов. В свою очередь, лекарственные препараты считаются фармацевтически эквивалентными, если они производятся в соответствии с теми же или сравнимыми фармакопейными и другими стандартами, а также требованиями GMP. Кроме того, биоэквивалентные лекарственные препараты, для того чтобы считаться терапевтически эквивалентными, должны содержать безопасные вспомогательные

вещества с хорошо установленными свойствами, поскольку, как подчеркивается в руководстве Европейского союза (ЕС), посвященном проведению клинических исследований биоэквивалентности, подтверждение биоэквивалентности еще не свидетельствует о терапевтической эквивалентности сравниваемых препаратов. Например, это касается тех случаев, когда при производстве исследуемого препарата использованы вспомогательные вещества, которые могут изменить профиль его безопасности (при этом они могут не влиять на биодоступность активного ингредиента и, соответственно, на биоэквивалентность).

Любое изменение в составе вспомогательных веществ может существенно изменить не только его биодоступность, но и качество препарата, привести к токсическим или аллергическим явлениям. В связи с этим в клинической практике нередко встречается развитие тяжелых аллергических реакций при приеме дженерика у пациентов, которые прежде долгое время принимали референтный препарат без каких-либо побочных явлений. Большое влияние на качество лекарственных препаратов оказывают и упаковочные материалы, так как они непосредственно контактируют с лекарственным средством.

Одной из причин значительных (до 20%) колебаний фармакокинетических параметров у воспроизведенных лекарственных препаратов в сравнении с референтным брендом является различие в методах синтеза активных субстанций. Не секрет, что в целях снижения затрат и себестоимости некоторые производители предпочитают закупать недорогие субстанции, часто производимые в странах третьего мира, малодоступных для инспекционного контроля. Далеко не все препараты таких компаний успешно преодолевают и один из основных методов подтверждения фармацевтической эквивалентности — тест на растворимость, что также является следствием различий в производстве действующего вещества, приводящих к разному соотношению изомеров, кристаллических и аморфных форм.

В странах ЕС и Северной Америки в последние годы ужесточаются требования к регулированию состава, качества и количества вспомогательных веществ при производстве воспроизведенных лекарственных препаратов.

Кроме того, в США необходимая безопасность при работе с дженериками обеспечивается рекомендациями FDA, в соответствии с которыми не рекомендуется в качестве замены использовать лекарственные препараты с кодом «В» (данный код присваивается FDA). К категории препаратов с кодом «В» относятся лекарственные средства, которые на данный момент по разным причинам нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения. Код содержится в специальных ежегодных изданиях («Orange Book») в открытом доступе [6, 7].

В России такая классификация пока отсутствует. Однако, в соответствии с поправками в федеральное законодательство, с 1 января 2018 г. информация о взаимозаменяемости лекарственных препаратов подлежит обязательному включению в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [5].

В недавнем прошлом допуск воспроизведенных препаратов на рынок осуществлялся на основе тезиса: «если состав и лекарственная форма воспроизведенного препарата весьма близки к референтному, то и терапевтические свойства также должны быть аналогичны» [1]. К счастью, дан-

ный подход с течением времени начал меняться и стали все более четко формулироваться требования подтверждения терапевтической и биологической эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств референтным, успешно прошедшим клиническую оценку.

Действующее федеральное законодательство при государственной регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов позволяет вместо отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований предоставлять обзор научных работ о результатах доклинических исследований референтного лекарственного препарата, а вместо клинических исследований в полном объеме — отчет о результатах исследования биоэквивалентности. Заявление о государственной регистрации воспроизведенных препаратов может быть подано по истечении 4 лет с даты государственной регистрации референтного лекарственного препарата. Вместе с тем использование для получения государственной регистрации информации о результатах доклинических и клинических исследований референтных лекарственных препаратов не допускается без согласия разработчика в течение 6 лет с даты государственной регистрации референтного лекарственного препарата [5].

Регистрация воспроизведенных лекарственных препаратов в США происходит с использованием сокращенной заявки на одобрение дженериков ANDA (Abbreviated New Drug Application). От заявителя не требуется включения в нее результатов собственных доклинических и клинических (в традиционном смысле) исследований. Терапевтическая эквивалентность препарату сравнения подтверждается результатами исследования биоэквивалентности *in vivo*.

Принцип представления сокращенной заявки (также без проведения доклинических и клинических исследований) для регистрации воспроизведенных препаратов признан также и в странах ЕС [8].

Одновременно с усилением внимания регулирующих органов к результатам исследований биоэквивалентности, все более актуальным становится вопрос надлежащего планирования и проведения таких исследований. Неправильно спланированное и проведенное исследование грозит дополнительными рисками как производителю (выпуск некачественной продукции), так и пациенту (прием некачественного лекарственного препарата, отсутствие эффекта или развитие нежелательных явлений) [9].

Несмотря на то что в разных странах используются различные методы оценки биоэквивалентности, в руководствах ВОЗ приводится общая рекомендация — включать в перекрестное исследование как минимум 12 клинически здоровых взрослых добровольцев в возрасте 18–55 лет с нормальной массой тела. На практике биоэквивалентность изучают в рандомизированных перекрестных двухэтапных исследованиях в группах из 18–24 клинически здоровых и относительно молодых добровольцев. Обычно однократную дозу воспроизведенного или референтного препарата принимают, соблюдая стандартные условия (с учетом характера питания, количества потребляемой жидкости, уровня физической нагрузки и времени приема препарата). Чтобы минимизировать вариабельность между субъектами, формируют стандартные выборки и используют стандартизированные протоколы, в результате чего любые возникающие отклонения, выходящие за рамки статистически допустимых, можно отнести на счет разницы прописей (регламен-

тированного состава лекарства), а не индивидуальных особенностей испытуемых. Поскольку одновременный прием пищи и пероральных лекарственных препаратов может повлиять на биоэквивалентность, рекомендуется (в случае лекарственных средств с пролонгированным действием) или даже требуется (в случае взаимодействия лекарственного средства и компонентов пищи) осуществлять дополнительное тестирование ингредиентов, входящих в состав стандартизированного набора продуктов питания.

Как правило, результаты исследований биоэквивалентности используются национальными органами здравоохранения для разработки регулирующих положений, однако публикуются крайне редко. Частично ограниченный доступ исключает возможность их легкого анализа и проверки широкой научной общественностью.

Выводы о биоэквивалентности тех или иных лекарств базируются, как уже было отмечено выше, в основном на результатах относительно небольших испытаний с приемом фиксированных доз препаратов, к которым привлекаются клинически здоровые добровольцы. Поэтому в ходе таких исследований не достигается равновесная концентрация лекарственных средств. Но в случае большинства хронических заболеваний для достижения терапевтического эффекта необходимо не просто достигнуть такой концентрации препарата, но и длительно поддерживать ее. Если пациент находится на поддерживающей терапии, то уровень лекарства в его крови обычно выше, чем после приема однократной дозы (порой в несколько раз). Таким образом, в ходе проведения исследований с привлечением клинически здоровых добровольцев получаемые данные не отражают реальных ситуаций, наблюдаемых в клинической практике. Это может вызвать определенные сложности, поскольку не исключено, что в процессе поддерживающей терапии фармакокинética препарата меняется под действием гипотетически инертных вспомогательных веществ (наполнителей) и примесей и/или в результате накопления активных метаболитов. Кроме того, характеристики однородной группы клинически здоровых добровольцев и выборки больных, скорее всего, будут различаться, и поэтому экстраполировать данные нельзя. Следовательно, нельзя сравнивать воздействие лекарственного вещества на здорового человека и эффекты того же самого препарата в повседневной клинической практике [10].

Установление биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности особенно важно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном (УТД), т. е. имеющих небольшую разницу между минимальной эффективной концентрацией и минимальной токсической концентрацией. К этой группе относятся противосудорожные препараты, иммунодепрессанты, сердечные гликозиды (дигоксин), антикоагулянты (варфарин) и др.

В 2011 г. FDA разработало рекомендации, касающиеся как клинических аспектов применения препаратов, обладающих УТД, так и проведения исследований биоэквивалентности [11].

Если для «обычных» воспроизведенных лекарственных препаратов биоэквивалентность может колебаться в пределах значений 80–125%, т. е. 90% значений фармакокинетических показателей (площадь под кривой — AUC, C_{max}) воспроизведенного не должны выходить за указанные пределы от тех же показателей у референтного препарата, то

для воспроизведенных препаратов УТД эти пределы установлены значительно жестче — 90,00–111,11% [12].

Большое беспокойство у специалистов, занимающихся лечением больных эпилепсией, вызывает замена одного лекарственного препарата на другой, даже в пределах одного международного непатентованного наименования (МНН), без явной клинической выгоды. В настоящее время эффективность противоэпилептической терапии определяется не только прекращением или снижением частоты эпилептических приступов, но и улучшением качества жизни больных эпилепсией. В лечении большинства хронических заболеваний (не только эпилепсии) часто невозможно добиться полного выздоровления, но обязательно следует стремиться достичь максимально возможных критериев ремиссии, т. е. повлиять на качество жизни. В связи с тем что больные эпилепсией вынуждены принимать противоэпилептические препараты ежедневно, как правило, несколько раз в день, в течение длительного времени (нередко на протяжении многих лет, а иногда и пожизненно), достижение ремиссии, т. е. отсутствие приступов в течение как минимум 12 мес, может сопровождаться появлением побочных эффектов, снижающих качество жизни пациентов, их социальную адаптацию, что сводит к минимуму терапевтическую ценность противоэпилептической терапии, снижает приверженность пациентов лечению, подрывает доверие к лечащему врачу.

Неоправданная замена референтного противосудорожного препарата на воспроизведенный (или даже воспроизведенного на референтный) иногда может мгновенно перечеркнуть многолетние усилия как врача, так и пациента. Отсутствие понимания основных принципов взаимозаменяемости противосудорожных препаратов может стать роковой ошибкой для специалиста.

Серьезность данной проблемы также отметили ведущие врачи неврологи-эпилептологи на заседании рабочей группы Российской противоэпилептической лиги 7 декабря 2016 г. Результатом данного заседания стала резолюция, одно из положений которой — рекомендация избегать неконтролируемой замены противоэпилептических лекарственных средств в рамках одного МНН и даже между разными лекарственными формами одного препарата [13].

Несмотря на то что воспроизведенные копии референтных противосудорожных препаратов обязательно проходят тесты на биоэквивалентность, результаты последних не всегда отражают терапевтическую эквивалентность с точки зрения клинической практики.

Еще большую опасность таит в себе переключение с одного воспроизведенного лекарственного препарата на другой при проведении противосудорожной терапии, так как сравнение биоэквивалентности между дженериками проводится крайне редко. Такое переключение может произойти при самостоятельной покупке пациентом лекарственного препарата через аптечную сеть, когда врач вообще не будет осведомлен о замене или узнает об этом значительно позднее, в случае развития нежелательных явлений или потери эффективности. Именно поэтому Американское общество эпилепсии настоятельно рекомендует пациентам производить замену лекарственного препарата (внутри одного МНН) только после консультации с лечащим врачом и под его наблюдением [14].

По данным различных исследований, проведенных в США, до 68% пациентов с эпилепсией испытывают клиническое ухудшение при переводе с референтного противосу-

Потенциальные проблемы, описанные при переключении пациентов, получающих противосудорожные препараты, с референтного лекарственного препарата на воспроизведенный

МНН	Описание проблемы	Источник
Карбамазепин	«Прорывные» судорожные припадки Отсутствие эффекта Токсичность и повышение уровня в сыворотке крови Побочные эффекты	Sachdeo R.G., Belendiuk G. [18]; Welty T.E. et al. [19]; Koch G., Allen J.P. [20]; Hartley R. et al. [21]; Berg M.J. et al. [22]; Hartley R. et al. [23] Meyer M.C. et al. [24]; Welty T.E. et al. [19]; Jain K. [25] Gliman J.T. et al. [26]; Jumao-as A. et al. [27]; Reunanen M. et al. [28] Neuvonen P.J. [29]; Hartley R. et al. [23]; Olling M. et al. [30], Garnett W.R. et al. [31]
Фенитоин	«Прорывные» судорожные припадки Токсичность и повышение уровня в сыворотке крови Побочные эффекты	Yamada M., Welty T.E. [32]; Berg M.J. et al. [22] Soryal I., Richens A. [33] Chen S.S. et al. [34]
Вальпроаты	«Прорывные» судорожные припадки Отсутствие эффекта Токсичность и повышение уровня в сыворотке крови Побочные эффекты	Berg M.J. et al. [22] Margolese H.C. et al. [35]; Sherr J.D., Kelly D.L. [36] Levine J. et al. [37] Margolese H.C. et al. [35]; Sherwood B.E. et al. [38]; Wassef A.A. et al. [39]; Zarate C.A. Jr. et al. [40]; Shwartz T.L. et al. [41]
Леветирацетам	«Прорывные» судорожные припадки Побочные эффекты	Armstrong T.S. et al. [42]; Fitzgerald C.L. and Jacobson M.P. [43]; Chaluvadi S. et al. [44] Chaluvadi S. et al. [44]
Топирамат	«Прорывные» судорожные припадки Побочные эффекты	Duh M.S. et al. [45] Pineyro-Lopez A. et al. [46]
Габапентин	«Прорывные» судорожные припадки	Berg M.J. et al. [22]
Фенобарбитал	Отсутствие эффекта	Bankstahl M. et al. [47]
Оскарбазепин	«Прорывные» судорожные припадки	Cook A. et al. [48]
Ламотриджин	«Прорывные» судорожные припадки Токсичность и повышение уровня в сыворотке крови Побочные эффекты	Makus K.G., McCormick J. [49]; Nielsen K.A. et al. [50] Srichaya A. et al. [51]; Sabroe T.P., Sabers A. [52]; Nielsen K.A. et al. [50] Andermann F. et al. [53]; Makus K.G., McCormick J. [49]
Примидон	«Прорывные» судорожные припадки	Wyllie E. et al. [54]
Зонисамид	«Прорывные» судорожные припадки	Berg M.J. et al. [22]

дорожного препарата на воспроизведенный и у 56% пациентов отмечается нарастание частоты побочных эффектов. При переключении с воспроизведенного препарата на воспроизведенный аналогичные показатели составляют 33 и 27% соответственно [15].

Британская комиссия по лекарственным препаратам для медицинского применения разделила противосудорожные препараты на три категории.

Категория 1 (противосудорожные препараты, при назначении которых пациенты должны строго соблюдать приверженность конкретному бренду) — фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон.

Категория 2 (замена бренда возможна только после тщательной клинической оценки текущего состояния пациента и после обсуждения с самим пациентом) — вальпроаты, ламотриджин, перампанел, ретигабин, руфинамид, клобазам, клоназепам, окскарбазепин, эсикарбазепин, зонисамид, топирамат.

Категория 3 (замена бренда не требует тщательного контроля) — леветирацетам, лакозамид, тиагабин, габапентин, прегабалин, этосуксимид, виgabатрин.

В отдельную рекомендацию выделено предупреждение фармацевтам о возможности производить замену бренда только после обсуждения с врачом и пациентом [16].

Первые публикации, рассматривающие клинические аспекты взаимозаменяемости противосудорожных препаратов, появились более 35 лет назад, и их число с каждым годом увеличивается (см. таблицу) [17].

R.N. Hansen и соавт. [55] провели крупномасштабное (9110 пациентов) исследование по типу «случай-контроль» для оценки риска рецидива эпилептических припадков при переключении с одного препарата на другой с тем же МНН и показали наличие взаимосвязи между этими фактами, причем вне зависимости от типа лекарственного препарата и метода переключения (референтный — воспроизведенный или воспроизведенный — воспроизведенный).

Российских исследований по изучению терапевтической эквивалентности воспроизведенных препаратов крайне мало в связи с рядом обстоятельств, главным из которых является нежелание компаний-производителей проводить подобные исследования. Однако и в тех немногочисленных исследованиях, которые проведены в нашей стране, под-

тверждается вывод о необходимости крайне осторожного подхода к осуществлению дженериковых замен.

Так, С.А. Громовым и С.Д. Табулиной [56] отмечено, что перевод больных эпилепсией с терапии референтным препаратом вальпроовой кислоты депакином на индийский воспроизведенный препарат энкорат зачастую сопровождается диспепсическими расстройствами, головокружением, сонливостью, общей слабостью. Этими же исследователями установлено (правда, в малочисленном нерандомизированном исследовании с историческим контролем, что ставит под некоторое сомнение достоверность полученных данных), что замена терапии депакином хроно (оригинальная пролонгированная форма вальпроатов) на энкорат хроно приводит к потере контроля течения эпилепсии почти у 3% больных. Резюмируя полученные данные, авторы исследования приходят к выводу о том, что назначение воспроизведенного препарата энкорат хроно возможно только при отсутствии оригинального препарата депакина.

Организация в нашей стране подобных исследований — с продуманным дизайном, сравнительных (при этом в качестве препарата сравнения обязательно должен выступать референтный препарат), по твердым конечным точкам (например, изучение качества жизни пациентов), с участием статистически обоснованного количества пациентов — позволит установить действительное соотношение терапевтической эквивалентности референтных и воспроизведенных лекарственных средств.

Совершенно очевидно, что проведение подобных исследований важно не только для пациентов, страдающих

эпилепсией, и врачей-эпилептологов, неврологов. Кардиологи, гастроэнтерологи, пульмонологи, урологи, ревматологи, нефрологи, врачи общей практики, педиатры — все практикующие врачи ежедневно и неоднократно делают выбор в пользу того или иного бренда (референтного препарата или воспроизведенного), а это значит, что доступность объективной информации о взаимозаменяемости лекарственных препаратов остается одним из самых острых вопросов практического здравоохранения.

Суммируя вышеизложенное, хотелось бы заключить следующее: несмотря на то что концепция использования более дешевых препаратов для снижения прямых расходов, связанных с использованием материальных ресурсов для лечения заболевания, лежит в основе финансирования лекарственного обеспечения в подавляющем большинстве стран мира, следует обязательно помнить, что бесконтрольное и неоправданное переключение пациентов с референтного препарата на воспроизведенный, равно как и между различными воспроизведенными препаратами и даже различными лекарственными формами в рамках одного МНН, может стремительно нивелировать весь ожидаемый экономический эффект вследствие значительного повышения не прямых расходов, обусловленных госпитализацией пациентов и увеличением количества дней нетрудоспособности по причине обострения заболевания или развития серьезных побочных эффектов. Желаемая экономия может быть достигнута только при условии использования воспроизведенных лекарственных препаратов с доказанной терапевтической эквивалентностью референтному препарату.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич КГ, Мешковский АП. Определение биоэквивалентности: сравнительный подход. Москва: Октябрь; 2001. Т. 2. С. 43 [Gurevich KG, Meshkovskii AP. *Opredelenie bioekvivalenosti: sravnitel'nyi podkhod* [Definition of bioequivalence: a comparative approach]. Moscow: Otktyabr'; 2001. Vol. 2. P. 43].
2. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. *WHO Technical Report Series*. 2006;937 Annex 7:347-90.
3. Available from: www.fda.gov
4. Батищева ГА, Мубаракшина ОА, Курбатова ЕИ. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов бисопролола. *Consilium Medicum*. 2016;10:50-4 [Batishcheva GA, Mubarakshina OA, Kurbatova EI. Original and reproduced drugs in cardiologists: problems of the interchangeability of bisoprolol preparations. *Consilium Medicum*. 2016;10:50-4 (In Russ.)].
5. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010 (ред. от 03.07.2016) [Federal Law «On the circulation of medicinal products» No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 03.07.2016)].
6. Зырянов СК, Белоусов ЮБ. Проблема качества генериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(4):314-20 [Zyryanov SK, Belousov YuB. Quality of Generic Drug Products and Equivalence to Original Drug Products. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2010;12(4):314-20 (In Russ.)].
7. Зырянов СК, Белоусов ЮБ. Оригинальные препараты или дженерики: как выбрать? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Эпилепсия. 2008;108(S2):43-8 [Zyryanov SK, Belousov YuB. Original drugs or generics: how to choose? *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;108(S2):43-8 (In Russ.)].
8. Мешковский АП. Зарубежный опыт упрощения выведения новых лекарств на рынок. *Фармацевтический вестник*. 2014 Июнь; №21 [Meshkovskii AP. Foreign experience of simplifying the introduction of new drugs on the market. *Farmatsevticheskii Vestnik*. 2014 June; №21 (In Russ.)].
9. Хохлов АЛ, Лилеева ЕГ. Анализ качества проведения исследований биоэквивалентности и фармакокинетики в России. *Качественная клиническая практика*. 2016;(2):64-70 [Khokhlov AL, Lileeva EG. Analysis of the quality of bioequivalence and pharmacokinetic studies in Russia. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2016;(2):64-70 (In Russ.)].
10. Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence of different amlodipine salt forms. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(9):2179-89. doi: 10.1185/03007990903116867
11. Yu LX, Li B, editors. FDA Bioequivalence Standards. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. Springer; 2014. 194 p.
12. Yu LX, Jiang W, Zhang X, et al. Novel bioequivalence approach for narrow therapeutic index drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(3):286-91. doi: 10.1002/cpt.28
13. Резолюция заседания рабочей группы Российской противозепилептической лиги. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;8(4):109-11 [Resolution of the meeting of the working group of the Russian antiepileptic league. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2016;8(4):109-11 (In Russ.)].
14. Hottinger M, Liang BA. Deficiencies of the FDA in evaluating generic formulations: addressing narrow therapeutic index drugs. *Amer J Law Med*. 2012;38:667-89. doi: 10.1177/009885881203800403
15. Sankar R, Glauser TA. Understanding therapeutic equivalence in epilepsy. *CNS Spectr*. 2010 Feb;15(2):112-23. doi: 10.1017/S1092852900027358
16. Antiepileptic drugs: new advice on switching between different manufacturers' products for a particular drug. Available from: www.gov.uk/
17. Atif M, Azeem M, Sarwar MR. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. *Springerplus*. 2016;5:182. doi: 10.1186/s40064-016-1824-2
18. Sachdeo RC, Belendiuk G. Generic versus branded carbamazepine. *Lancet*. 1987 Jun 20;1(8547):1432. doi: 10.1016/S0140-6736(87)90619-2

19. Welty TE, Pickering PR, Hale BC, et al. Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine. *Ann Pharmacother.* 1992;26:775-7. doi: 10.1177/106002809202600605
20. Koch G, Allen JP. Untoward effects of generic carbamazepine therapy. *Arch Neurol.* 1987;44(6):578-9. doi: 10.1001/archneur.1987.00520180004003
21. Hartley R, Aleksandrowicz J, Bowmer CJ, et al. Dissolution and relative bioavailability of two carbamazepine preparations for children with epilepsy. *J Pharm Pharmacol.* 1991;43(2):117-9. doi: 10.1111/j.2042-7158.1991.tb06644.x
22. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology.* 2008;71(7):525-30. doi: 10.1212/01.wnl.0000319958.37502.8e
23. Hartley R, Aleksandrowicz J, Ng PC, et al. Breakthrough seizures with generic carbamazepine: a consequence of poorer bioavailability? *Br J Clin Pract.* 1990;44(7):270-3.
24. Meyer MC, Straughn AB, Jarvi EJ, et al. The bioequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. *Pharm Res.* 1992;9(12):1612-6. doi: 10.1023/A:1015872626887
25. Jain K. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *J R Soc Med.* 1993;86(3):133-6.
26. Gilman JT, Alvarez LA, Duchowny M. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology.* 1993;43(12):2696-7. doi: 10.1212/WNL.43.12.2696
27. Jumao-as A, Bella I, Craig B, et al. Comparison of steady-state blood levels of two carbamazepine formulations. *Epilepsia.* 1989;30(1):67-70. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05283.x
28. Reunanen M, Heinonen EH, Nyman L, Anttila M. Comparative bioavailability of carbamazepine from two slow-release preparations. *Epilepsy Res.* 1992;11(1):61-6. doi: 10.1016/0920-1211(92)90022-L
29. Neuvonen PJ. Bioavailability and central side effects of different carbamazepine tablets. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1985;23(4):226-32.
30. Olling M, Mensinga TT, Barends DM, et al. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharm Drug Dispos.* 1999;20(1):19-28. doi: 10.1002/(SICI)1099-081X(199901)20:1<19::AID-BDD152>3.0.CO;2-Q
31. Garnett WR, Gilbert TD, O'Connor P. Patterns of care, outcomes, and direct health plan costs of antiepileptic therapy: a pharmacoeconomic analysis of the available carbamazepine formulations. *Clin Ther.* 2005;27(7):1092-103. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.07.008
32. Yamada M, Welty TE. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *Ann Pharmacother.* 2011;45(11):1406-15. doi: 10.1345/aph.1Q349
33. Soryal I, Richens A. Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(8):688-91. doi: 10.1136/jnnp.55.8.688
34. Chen SS, Allen J, Oxley J, Richens A. Comparative bioavailability of phenytoin from generic formulations in the United Kingdom. *Epilepsia.* 1982;23(2):149-52. doi: 10.1111/j.1528-1157.1982.tb05062.x
35. Margolese HC, Wolf Y, Desmarais JE, Beauclair L. Loss of response after switching from brand name to generic formulations: three cases and a discussion of key clinical considerations when switching. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(3):180-2. doi: 10.1097/YIC.0b013e328337910b
36. Sherr JD, Kelly DL. Substitution of immediate-release valproic acid for divalproex sodium for adult psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv.* 1998;49(10):1355-7. doi: 10.1176/ps.49.10.1355
37. Levine J, Chengappa KN, Parepally H. Side effect profile of entericoated divalproex sodium versus valproic acid. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(9):680-1. doi: 10.4088/JCP.v61n0914h
38. Sherwood BE, Shellhorn E, Suppes T. Gastrointestinal side-effects after switch to generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31(3):114. doi: 10.1055/s-2007-979310
39. Wassef AA, Winkler DE, Roache AL, et al. Lower effectiveness of divalproex versus valproic acid in a prospective, quasi-experimental clinical trial involving 9,260 psychiatric admissions. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):330-9. doi: 10.1176/appi.ajp.162.2.330
40. Zarate CA Jr, Tohen M, Narendran R, et al. The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiology study. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(4):232-6. doi: 10.4088/JCP.v60n0405
41. Schwartz TL, Massa JL, Gupta S, et al. Divalproex sodium versus valproic acid in hospital treatment of psychotic disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000;2(2):45-8. doi: 10.4088/PCC.v02n0203
42. Armstrong TS, Choi S, Walker J, Gilbert MR. Seizure risk in brain tumor patients with conversion to generic levetiracetam. *J Neurooncol.* 2010;98(1):137-41. doi: 10.1007/s11060-009-0066-3
43. Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother.* 2011;45(5):e27. doi: 10.1345/aph.1P765
44. Chaluvadi S, Chiang S, Tran L, et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(4):810-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03025.x
45. Duh MS, Paradis PE, Latremouille-Viau D, et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology.* 2009;72(24):2122-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aa5300
46. Pineyro-Lopez A, Pineyro-Garza E, Gomez-Silva M, et al. Bioequivalence of single 100-mg doses of two oral formulations of topiramate: an open-label, randomized-sequence, two-period crossover study in healthy adult male Mexican volunteers. *Clin Ther.* 2009;31(2):411-7. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.02.001
47. Bankstahl M, Bankstahl JP, Löscher W. Is switching from brand name to generic formulations of phenobarbital associated with loss of antiepileptic efficacy? A pharmacokinetic study with two oral formulations (Luminal® vet, Phenoleptil®) in dogs. *BMC Vet Res.* 2013;9(1):202. doi: 10.1186/1746-6148-9-202
48. Cook A, Bensalem-Owen M, Owens-Acey T, et al. Pharmacokinetic variations and impact on seizures after brand to generic substitution of oxcarbazepine in adults with epilepsy. In: *Epilepsia*. Malden: Wiley-Blackwell Publishing, Inc.; 2009. P. 111.
49. Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clin Ther.* 2007;29(2):334-41. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.02.005
50. Nielsen KA, Dahl M, Tommerup E, Wolf P. Comparative daily profiles with different preparations of lamotrigine: a pilot investigation. *Epilepsy Behav.* 2008;13(1):127-30. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.02.020
51. Srichaiya A, Longchoopool C, Oo-Puthinan S, et al. Bioequivalence of generic lamotrigine 100-mg tablets in healthy Thai male volunteers: a randomized, single-dose, two-period, two-sequence crossover study. *Clin Ther.* 2008;30(10):1844-51. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.10.018
52. Sabroe TP, Sabers A. Progressive anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with change of drug product. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(6):428-31. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00976.x
53. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia.* 2007;48(3):464-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01007.x
54. Wyllie E, Pippenger CE, Rothner AD. Increased seizure frequency with generic primidone. *JAMA.* 1987;258(9):1216-7. doi: 10.1001/jama.1987.03400090100043
55. Hansen RN, Nguyen HP, Sullivan SD. Bioequivalent antiepileptic drug switching and the risk of seizure-related events. *Epilepsy Res.* 2013;106:237-43. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.04.010
56. Громов СА, Табулина СД. Использование вальпроатов-дженериков (энкорат-хроно) в лечении больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(4):22-6 [Gromov SA, Tabulina SD. The use of valproates-generics in the treatment of epileptic patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2005;105(4):22-6 (In Russ.)].

Поступила 11.04.2017

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.

Власов П.Н.¹, Орехова Н.В.¹, Антонюк М.В.¹, Филатова Н.В.¹, Шнайдер Н.А.², Дмитренко Д.В.², Зобова С.Н.^{2,3}, Повереннова И.Е.⁴, Якунина А.В.⁴, Калинин В.А.⁴, Зырянов С.К.⁵, Тищенко И.Ф.⁶

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; ⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
¹127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ²660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ³660036 Красноярск, ул. Академгородок, 50; ⁴443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁵117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ⁶117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода

Целью настоящего исследования явился анализ эффективности и переносимости вальпроата пролонгированного действия (ВК) у взрослых пациентов с фокальной или генерализованной эпилепсией в реальной клинической практике в трех регионах Российской Федерации (Красноярск, Москва, Самара).

Пациенты и методы. В исследование включены взрослые пациенты с фокальной ($n=63$) или генерализованной ($n=31$) эпилепсией, получающие не менее 1 года стабильную дозу препарата в монотерапии ($n=64$; 68%) либо в комбинации ($n=30$; 31,9%) с одним из противосудорожных препаратов (ПЭП): левитирацетам, ламотриджин, топирамат, перампанел. По торговым наименованиям препаратов частота применения оказалась следующей: Депакин® хроно (61,7%), Конвулекс® (16%), Депакин® хроносфера (9,6%), Вальпарин® ХР (8,5%) и Энкорат® хроно (4,3%).

Результаты. Ремиссия эпилептических приступов на период свыше 1 года в большинстве случаев достигалась при применении средних (1000 мг) и низких (<1000 мг) суточных доз ВК и составила в целом при фокальной эпилепсии (ФЭ) 49,2%, а при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) — 67,7%. Частота достижения медикаментозной ремиссии была максимальной при приеме препарата депакин хроносфера среди пациентов как с ФЭ, так и с ИГЭ и составила 100 и 75% соответственно. Эффективность терапии препаратами ВК как при ФЭ, так и при ИГЭ снижалась в ряду: депакин хроно, конвулекс, вальпарин ХР. При применении препарата энкорат хроно ни в одном случае клиническая ремиссия не была достигнута.

Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями (НПР) являлись: повышение массы тела, нарушение менструального цикла, тремор и выпадение волос, однако их суммарная частота (16%) оказалась существенно более низкой, чем считалось ранее. Побочные эффекты в половине случаев наблюдались на фоне приема суточной дозы ВК 1000 мг и более, в 50% случаев НПР отмечены на фоне комбинированной терапии препаратами ВК с топираматом ($n=5$) и ламотриджином ($n=2$). НПР чаще регистрировались у гетерозиготных носителей однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) CYP2C9*3 (27,3%) по сравнению с носителями распространённого («дикого») аллельного варианта CYP2C9*1, а у гетерозиготных носителей CYP2C9*3 и CYP2C9*2 НПР регистрировались преимущественно на фоне приема низких суточных доз ВК.

Частота встречаемости среди ОНП гена CYP2C9 оказалась максимальной: CYP2C9*1/*1 — у 68 (72,3%) пациентов, CYP2C9*2 — у 14 (14,9%), CYP2C9*3 — у 11 (11,7%). Компаунд-гетерозигота CYP2C9*2/*3 зарегистрирована в одном случае (1,06%).

Недостаточный эффект применения ПЭП требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), а для исключения НПР необходимо проведение фармакогенетического исследования до или на ранних этапах титрации ВК с определением стартовой дозировки ВК, скорости титрации и терапевтической дозы. ТЛМ и фармакогенетическое исследование позволяют оптимизировать индивидуальный подбор ПЭП.

Ключевые слова: вальпроат пролонгированного действия; вальпроевая кислота; фокальная эпилепсия; идиопатическая генерализованная эпилепсия; эффективность; переносимость; нежелательные побочные реакции; полиморфизм гена CYP2C9, CYP2C9*1/*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*2/*3.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(спецвыпуск 1):11–20.

The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches

Vlasov P.N.¹, Orekhova N.V.¹, Antonyuk M.V.¹, Filatova N.V.¹, Schnaider N.A.², Dmitrenko D.V.², Zobova S.N.^{2,3}, Poverennova I.E.⁴, Yakunina A.V.⁴, Kalinin V.A.⁴, Zyryanov S.K.⁵, Tishchenkova I.F.⁶

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ³Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences», Krasnoyarsk, Russia; ⁴Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia; ⁵RUDN University of Russia, Moscow, Russia; ⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ²1, Partisan Zheleznayak St., Krasnoyarsk 660022; ³50, Akademgorodok St., Krasnoyarsk 660036; ⁴89, Chapaevskaya St., Samara 443099; ⁵6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198; ⁶1, Ostrovityanov St., Moscow 119977

Objective: to analyze the efficacy and tolerability of sustained-release sodium valproate (SV) in adult patients with focal or generalized epilepsy in real clinical practice in three regions (Krasnoyarsk, Moscow, and Samara) of the Russian Federation.

Patients and methods. The investigation enrolled adult patients with focal (n=63) or generalized (n=31) epilepsy who had received a stable dose of the drug alone (n=64 (68%)) or in combination with one of the antiepileptic drugs (AEDs): levetiracetam, lamotrigine, topiramate, or perampanel (n=30 (31.9%)) for at least one year. According to the brand name of drugs, their use frequency was as follows: Depakine® Chrono (61.7%), Convulex® (16%), Depakine® Chronosphere (9.6%), Valparine® XP (8.5%), and Encorate® Chrono (4.3%).

Results. For a period of over one year, most patients with focal epilepsy (FE) (49.2%) and idiopathic generalized epilepsy (IGE) (67.7%) achieved a remission of seizures when they used moderate (1000 mg) and low (<1000 mg) daily doses of SV. Among the PE and IGE patients taking Depakine Chronosphere, the remission rate was highest, amounting to 100 and 75%, respectively. The efficacy of SV in both FE and IGE decreased in the following order: Depakine Chrono, Convulex, and Valparine XP. Clinical remission was achieved in none of the patients taking Encorate Chrono.

The most common unwanted side reactions (USRs) were weight gain, menstrual disorders, tremor, and hair loss; however, their total frequency (16%) proved to be substantially lower than previously considered. The side effects were observed in one-half of the patients receiving a daily SV dose of 1000 mg and more, USRs were noted during combination therapy with SV medications and topiramate (n=5) or lamotrigine (n=2). USRs were frequently observed in the heterozygous carriers of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) CYP2C9*3 (27.3%) versus those who had the common (wild-type) allele variant CYP2C9*1, but USRs were recorded mainly in the heterozygous carriers of CYP2C9*3 and CYP2C9*2 who received low daily doses of SV.

The frequency of the CYP2C9 gene among SNPs proved to be highest: CYP2C9*1/*1 in 68 (72.3%) patients, CYP2C9*2 in 14 (14.9%), and CYP2C9*3 in 11 (11.7%). The compound heterozygous CYP2C9*2/*3 genotype was recorded in one (1.06%) case.

The inadequate effect of AEDs requires therapeutic drug monitoring (TDM); and to rule out USRs calls for pharmacogenetic studies before or at the early stages of titration of SV, by determining its starting dosage, titration rate, and therapeutic dose. TDM and a pharmacogenetics study allow optimization of the personalized choice of AEDs.

Keywords: sustained-release sodium valproate; valproic acid; focal epilepsy; idiopathic generalized epilepsy; efficacy; tolerability; unwanted side reactions; CYP2C9, CYP2C9*1/*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*2/*3 polymorphisms.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled release of their active ingredient in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):11–20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20>

Введение. Вальпроевая кислота (ВК) и ее производные применяются для лечения эпилепсии уже более 50 лет, оставаясь препаратом первой группы выбора в терапии пациентов различных возрастных групп. Такие свойства ВК, как широта действия (эффективность в отношении различных типов припадков и форм эпилепсии), хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм, в том числе формы для внутривенного введения, благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль, делают ее препараты незаменимыми и в наше время [1, 2]. Существующие ограничения применения ВК минималь-

ны: препарат следует с осторожностью применять у женщин в I триместре беременности, у детей в первые месяцы жизни; он противопоказан в некоторых случаях митохондриальных энцефалопатий.

Известно, что эффективность фармакотерапии эпилепсии исходно зависит от формы заболевания (и типов эпилептических припадков в структуре конкретного эпилептического синдрома), применяемого противоэпилептического препарата (ПЭП), индивидуальной фармакокинетики и формы выпуска ПЭП. Индивидуальная фармакокинетика оказывает существенное влияние на эффективность/переносимость ПЭП, в частности — ВК с контролируемым высвобождением активного вещества. Среди мно-

жества фармакокинетических показателей (всасываемость, распределение, метаболизм, выведение) ведущим является метаболизм, который зависит от индивидуальной активности ферментных систем печени [3, 4]. Для ВК характерен печеночный путь биотрансформации (глюкуронизация, β -окисление в митохондриях, десатурация и гидроксирование при участии цитохрома P450) [3]. Около 10–20% ВК метаболизируется через систему цитохрома P450 [5] с образованием 4-ene-VPA и гидрокси-метаболитов [6]. Хотя цитохром-катализируемый метаболизм ВК количественно незначителен в сравнении с другими путями ее метаболизма, он, тем не менее, весьма интересен из-за развития явлений непереносимости и интоксикации вследствие образования ненасыщенных жирных кислот, являющихся промежуточными продуктами метаболизма ВК (4-ene-VPA, 4-ОН-VPA и 5-ОН-VPA), поскольку в последние годы убедительно показан их токсический эффект на организм человека [7, 8]. Основным катализатором гидроксирования и десатурации ВК до 4-ene-VPA является изофермент CYP2C9 и, в меньшей мере, изоферменты CYP2A6 и CYP2B6 [9]. В настоящее время описано до 30 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена CYP2C9 [10], частота встречаемости которых варьируется и зависит от этнической принадлежности пациента [11–14].

В литературе и рекомендациях эпилептологических обществ разных стран неоднократно обсуждалась проблема достижения/декомпенсации клинической ремиссии и появления нежелательных побочных реакций (НПР) при вынужденной замене препарата на лекарственное средство другого производителя и подчеркивалось, как важно избегать любой замены, особенно при достижении клинической ремиссии [15].

Цель настоящего исследования — анализ эффективности/переносимости ВК пролонгированного действия у взрослых пациентов с фокальной или генерализованной эпилепсией в реальной клинической практике в трех регионах Российской Федерации (Красноярск, Москва, Самара), получавших на протяжении не менее 1 года стабильную дозу препарата. Вальпроат использовался в качестве монотерапии либо в сочетании с другим ПЭП, не являющимся «ферментоиндуктором» микросомальных систем печени. Учитывалась частота применения конкретных торговых наименований препарата (Депакин® хроно или хроносфера, Конвулекс®, Вальпарин® ХР, Энкорат® хроно), используемые дозы, результаты терапевтического лекарственного мониторинга, данные фармакогенетического исследования и их влияние на эффективность терапии и частоту возникновения НПР при применении пролонгированной формы ВК.

Пациенты и методы. В исследование включали пациентов, более 12 мес применявших ВК пролонгированного действия, обращавшихся на прием к эпилептологу, преимущественно (55,3% случаев) при плановом посещении, во всех остальных случаях — при неполной компенсации заболевания или рецидиве эпилептических приступов. Критериями исключения являлись: тяжелая сопутствующая соматическая патология, онкологическое заболевание, прием сопутствующих фермент-индуцирующих ПЭП. В качестве сопутствующего ПЭП допускался прием леветиретама (ЛЕВ), ламотриджина (ЛТД), топирамата (ТПМ) и перампела (ПЕР). В виде монотерапии препарат получали

64 человека (68,1%), в комбинации — 30 (31,9%) пациентов. В ходе исследования была проанализирована группа пациентов ($n=94$) с диагнозом эпилепсия: 34 мужчины и 60 женщин, получавших препараты ВК. Средний возраст пациентов составил 33,7 года. В выборке преобладала симптоматическая фокальная эпилепсия (СФЭ) — 48,9% ($n=46$), преимущественно с височной ($n=22$) и лобной ($n=15$) локализацией эпилептического очага. На криптогенную фокальную эпилепсию (КФЭ) пришлось 18,1% ($n=17$), также с преимущественно височной ($n=7$) и лобной ($n=3$) локализацией очага. В 16 случаях (пациенты с КФЭ и СФЭ) идентификация эпилептического фокуса оказалась затруднительной из-за недостаточной информативности/противоречивости результатов нейровизуализационных методик и электроэнцефалографии (ЭЭГ) либо их неполного применения при сложности интерпретации клинических проявлений заболевания. В группе с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) ($n=31$; 33%) наибольшее число наблюдений было представлено ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) — 84% ($n=26$), всего 3 пациента (9,7%) имели ювенильную абсансную форму эпилепсии (ЮАЭ), 2 из них (6,3%) — с изолированными генерализованными судорожными припадками пробуждения (ГСП). В большинстве наблюдений длительность заболевания была более 10 лет — 46,8% ($n=44$), от 5 до 10 лет — 35,1% ($n=33$), и всего 18,1% пациентов ($n=17$) наблюдались по поводу эпилепсии менее 5 лет. При фокальной эпилепсии ($n=63$) исходно наиболее часто наблюдалось сочетание парциальных и вторично генерализованных эпилептических припадков — 42,9% ($n=27$), мономорфные вторично генерализованные припадки встречались в 25,4% случаев ($n=16$), парциальные припадки без вторичной генерализации отмечались у 31,7% пациентов ($n=20$). В сводной таблице (табл. 1) представлены основные характеристики проанализированного материала.

В табл. 2 представлена частота применения пролонгированных форм ВК в соответствии с торговыми наименованиями.

Показатель ремиссии (%) рассчитывался как отношение числа пациентов, находящихся в медикаментозной ремиссии на протяжении 12 мес, к общему числу пациентов, получающих данный препарат (100%). Сходным образом рассчитывалась частота (%) НПР.

Исследование концентрации пролонгированной формы (с контролируемым высвобождением) ВК осуществлялось двукратно: первый забор крови производился утром с 08.30 до 09.00 (через 12 ч после приема вечерней дозы ВК) из локтевой вены натощак и повторно через 2 ч после приема утренней дозы ВК. Концентрация препарата исследовалась при помощи методики высокоэффективной жидкостной хроматографии на базе кафедры клинической фармакологии Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Референсные значения концентрации ВК — 50–100 мкг/мл («нормальная» концентрация), низкая концентрация ВК — менее 50 мкг/мл, высокая концентрация ВК — более 100 мкг/мл. Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе межкафедральной лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Проводилось исследо-

Таблица 1. Клиническая характеристика эпилепсии

Показатель	Число наблюдений, n (%)
ФЭ, всего	63 (67)
КФЭ	17 (18,1)
СФЭ	46 (48,9)
ИГЭ, всего	31 (33)
ЮМЭ	26 (27,7)
ЮАЭ	3 (3,2)
ИГЭ с изолированными ГСП	2 (2,1)
Длительность заболевания:	
>10 лет	44 (46,8)
5–10 лет	33 (35,1)
<5 лет	17 (18,1)
Тип припадков при ФЭ (n=63):	
парциальные без вторичной генерализации	20 (31,7)
вторично генерализованные	16 (25,4)
сочетание парциальных и генерализованных	27 (42,9)
Эффективность лечения ФЭ (n=63), применение ВК >12 мес:	
медикаментозная ремиссия	31 (49,2)
снижение частоты >50%	24 (38,1)
недостаточная эффективность <50%	8 (12,7)
Эффективность лечения ИГЭ (n=31), применение ВК >12 мес:	
медикаментозная ремиссия	21 (67,7)
снижение частоты >50%	10 (32,3)
НПР при ФЭ (n=63), применение ВК >12 мес:	
повышение массы тела (на 10% и более), тремор, выпадение волос, нарушение менструального цикла*	11 (17,5)
НПР при ИГЭ (n=31), применение ВК >12 мес:	
повышение массы тела (на 10% и более), тремор, выпадение волос, нарушение менструального цикла*	4 (12,9)

Примечание. ФЭ — фокальные эпилепсии. * — процент НПР в группе пациентов с ФЭ и ИГЭ рассчитывался исходя из общего количества пациентов с данной формой заболевания без учета половой принадлежности. Более точные данные приведены в табл. 5.

вание ОНП маркеров гена *CYP2C9* на хромосоме 10q24.1–24.3:

- аллельный вариант «дикого» типа *CYP2C9*1*, без мутации;
- полиморфный аллельный вариант: *CYP2C9*2 (R144C, с.430 C > T* — замена цитозина на тимин в положении 430);
- полиморфный аллельный вариант *CYP2C9*3 (I359L, с.1075 A > C* — замена аденина на цитозин в положении 1075).

Таблица 2. Частота применения пролонгированных форм ВК в соответствии с торговым наименованием и распределение суточных дозировок ВК

ПЭП	Доза ВК, мг/сут			Всего, n (%)
	<1000	1000	>1000	
Депакин хроно	25	11	22	58 (61,7)
Депакин хроносфера	1	6	2	9 (9,6)
Вальпарин ХР	2	3	3	8 (8,5)
Энкорат хроно	1	—	3	4 (4,3)
Конвулекс	8	4	3	15 (16)
Всего	37	24	33	94 (100)

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы крови из кубитальной вены, собранные в вакутейнер с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) в объеме 5 мл. Выделение ДНК из лимфоцитов венозной крови проведено сорбционным методом с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (Applied Biosystems, США).

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием образцов олигонуклеотидных, меченных флюорофором агентов, технология TaqMan. Генотипы были определены в зависимости от наличия или отсутствия продукта амплификации с использованием двух ДНК-зондов (в двух направлениях полиморфизма *CYP2C9*), каждый из которых содержал флюоресцентный знак и супрессоры флюоресценции. Наличие того или иного полиморфизма (*CYP2C9*2* или *CYP2C9*3*) определяется наличием флюоресценции в амплифицированной смеси. Отрицательный контроль был включен в каждом эксперименте, где матрица ДНК для ПЦР была заменена на дистилли-

рованную воду (dH₂O). ПЦР проводили в усилителе Rotor-Gene 6000 (Corbet Life Science, Австралия).

Результаты

Эффективность терапии. Как следует из табл. 1, 49,2% пациентов с ФЭ и 66,7% с ИГЭ находились в состоянии медикаментозной ремиссии заболевания. Распределение суточных дозировок ВК при достижении медикаментозной ремиссии ФЭ представлено в табл. 3.

При ФЭ медикаментозная ремиссия была достигнута у 31 (49,2%) пациента: на фоне монотерапии ВК — в 24 случаях, на фоне терапии двумя препаратами (ВК+ЛЕВ; ВК+ЛТД; ВК+ТПМ) — в 7 наблюдениях. Таким образом, распределение эффективности пролонгированных форм ВК в соответствии с торговым наименованием получилось следующим: при использовании депакина хроно медикаментозная ремиссия была достигнута в 21 случае (55,3%); депакина хроносферы — во всех 5 случаях (100%); депакина хроно + депакина хроносферы — у 26 пациентов (60,5%); при применении конвулекса — у 3 из 7 (42,9%); вальпарина ХР — в 2 случаях из 6 (33,3%). При приеме энкората ни в одном случае медикаментозная ремиссия не была достигнута.

При ИГЭ медикаментозная ремиссия (табл. 4) была достигнута при использовании депакина хроно в 14 случаях (70,0%); депакина хроносферы — в 3 из 4 случаев; при применении депакина хроно + депакина хроносферы доля ремиссии составила 75% (n=18); конвулекса — 50% (n=4). При приеме лекарственной формы вальпарина ХР ни в одном случае медикаментозная ремиссия не была достигнута. Энкорат хроно при ИГЭ не использовался. Пациенты в ремиссии получали ВК в качестве монотерапии в 18 случаях, а в трех наблюдениях ремиссия была достигнута на фоне терапии двумя ПЭП, из них в двух наблюдениях — ВК+ЛТД и в одном — ВК+ТПМ.

Нежелательные побочные реакции. НПР (набор массы тела, выпадение волос, тремор, нарушение менструального цикла) были зафиксированы у 15 (16%) пациентов и не были достоверно связаны с дозой и концентрацией ВК в крови, так как несколько чаще (у 8 из 15 пациентов) отмечались при приеме препарата в суточной дозе до 1000 мг/сут и на фоне концентрации ВК крови в референсных значениях. В табл. 5 представлены все НПР, выявленные при применении ВК пролонгированного действия.

Как следует из табл. 5, наиболее частыми НПР при приеме пролонгированной формы ВК были повышение массы тела и нарушение менструального цикла. В меньшей степени наблюдались выпадение волос и тремор. Случаи единичной кровоточивости из десен не были отнесены к побочным проявлениям приема ВК, так как во всех трех

Таблица 3. *Распределение суточных дозировок ВК при достижении медикаментозной ремиссии у пациентов с ФЭ (n=63)*

ПЭП	Доза ВК, мг/сут			Всего в ремиссии	Всего получали данную форму ПЭП
	<1000	1000	>1000		
Депакин хроно	10	3	8	21	38
Депакин хроносфера	1	4	—	5	5
Вальпарин ХР	—	—	2	2	6
Энкорат хроно	—	—	—	—	4
Конвулекс	—	2	1	3	7
Всего	11	9	11	31	

Таблица 4. *Распределение суточных дозировок ВК при достижении медикаментозной ремиссии у пациентов с ИГЭ (n=31)*

ПЭП	Доза ВК, мг/сут			Всего	Всего получали данную форму ПЭП
	<1000	1000	>1000		
Депакин хроно	8	2	4	14	20
Депакин хроносфера	—	1	2	3	4
Вальпарин ХР	—	—	—	—	2
Энкорат хроно	—	—	—	—	—
Конвулекс	4	—	—	4	8
Всего	12	3	6	21	

случаях уровень тромбоцитов в крови был нормальным. У 7 пациентов были выявлены НПР на фоне комбинированной терапии ВК в сочетании с ТПМ и ЛТД.

Результаты терапевтического лекарственного мониторинга. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) ВК в крови при ФЭ показало, что из 23 пациентов, имеющих фоновые (до приема очередной дозы ВК) концентрации ВК <50 мкг/мл, 15 находились в медикаментозной ремиссии. Концентрация ВК в пределах референсного коридора (50–100 мкг/мл) зарегистрирована у 35 пациентов, из них в ремиссии находилось 16 (45,7%). Концентрация ВК, превышающая референсные значения, зарегистрирована у 5 пациентов, при этом ни один из них не находился в ремиссии (рис. 1). При ИГЭ соотношение общего количества пациентов и количества ремиссий в группах с концентрациями ВК низкой и в пределах референсных значений оказалось несколько выше в ремиссии и было следующим: в группе с концентрацией <50 мкг/мл 10 из 12 (83,3%) пациентов находились в ремиссии, среди пациентов с нормальной концентрацией ВК — 11 из 19 (57,9%). При этом у пациентов с ИГЭ в состоянии ремиссии ни в одном случае не была зарегистрирована концентрация выше 100 мкг/мл (рис. 2).

Соотношение концентрации и эффективности терапии при ФЭ и при ИГЭ представлены на рис. 1 и 2.

Частота встречаемости ОНП гена CYP2C9. Частота встречаемости ОНП гена CYP2C9 в анализируемой выборке

Таблица 5. НПП при приеме ВК пролонгированного действия

ПЭП (торговое наименование)	Суточная доза ВК (мг/сут) + сопутствующий ПЭП (мг/сут)	Форма эпилепсии (возраст, пол)	Концентрация ВК (минимальная и через 2 ч), мкг/мл	ОНП гена CYP2C9
Повышение массы тела на 10% и более				
Депакин хроносфера	750	ЮАЭ (25, ж)	62–78,4	CYP2C9*1
Депакин хроно	600+ТПМ 100	КФЭ (57, ж)	59–71,8	CYP2C9*2
Депакин хроно	1800	КФЭ (21, м)	Нет – 79,4	CYP2C9*1
Конвулекс	1000	КФЭ (29, ж)	41,7–63,4	CYP2C9*1
Конвулекс	750	КФЭ (37, ж)	63,4–76,5	CYP2C9*3
Вальпарин ХР	1000+ТПМ 50	СФЭ (27, ж)	Нет	CYP2C9*3
Повышение массы тела + выпадение волос				
Депакин хроно	300	КФЭ (30, ж)	11–12,4	CYP2C9*3
Повышение массы тела + нарушение менструального цикла				
Депакин хроносфера	500+ТПМ 50	ЮМЭ (25)	54–55,3	CYP2C9*1
Тремор				
Конвулекс	1000+ТПМ 50	СФЭ (48, ж)	56,5–78,1	CYP2C9*1
Депакин хроносфера	750+ЛТД 100	СФЭ (23, м)	Нет	CYP2C9*1
Тремор + выпадение волос				
Депакин хроносфера	750	СФЭ (25, ж)	57,1–68,3	CYP2C9*3
Депакин хроно	600	ЮМЭ (27, ж)	31,7–41,6	CYP2C9*1
Нарушения менструального цикла				
Депакин хроно	800+ТПМ 50	ЮМЭ (28)	25,4–32,1	CYP2C9*1
Конвулекс	1000	КФЭ (31)	51,1–66,3	CYP2C9*1
Нарушения менструального цикла + выпадение волос				
Депакин хроносфера	1000+ЛТД 200	СФЭ (23)	74,9–106,2	CYP2C9*1

Примечание. Нарушения менструального цикла были выявлены у 4 пациенток, что составило 6,67% от общего количества женщин.

оказалась следующей: носительство распространенного гомозиготного ОНП CYP2C9*1/*1 зарегистрировано у 68 (72,3%) пациентов, гетерозиготного ОНП CYP2C9*2 – выявлено у 14 (14,9%) пациентов, гетерозиготного ОНП

CYP2C9*3 – у 11 (11,7%). Компаунд-гетерозигота CYP2C9*2/*3 зарегистрирована в одном случае (1,06%) – у пациента с фокальной криптогенной эпилепсией и продолжающимися приступами на фоне низкой концентрации

ВК в крови. Секторная диаграмма отражает частоту встречаемости ОНП гена CYP2C9 (рис. 3) в исследуемой выборке.

Взаимозависимость эффекта терапии, НПП, суточной дозы, концентрации ВК и носительства ОНП гена CYP2C9. У носителей распространенного генотипа CYP2C9*1 в 52,9% случаев (36 из 68) зарегистрирована медикаментозная ремиссия на момент исследования. В 38,8% случаев (14 из 68) клиническая ремиссия была достигнута на фоне концентрации ВК в крови, не достигающей референсных значений. Эпилептические приступы сохранялись у 47% (32 из 68) пациентов, в том числе у 11 пациентов – на фоне низкой концентрации ВК в

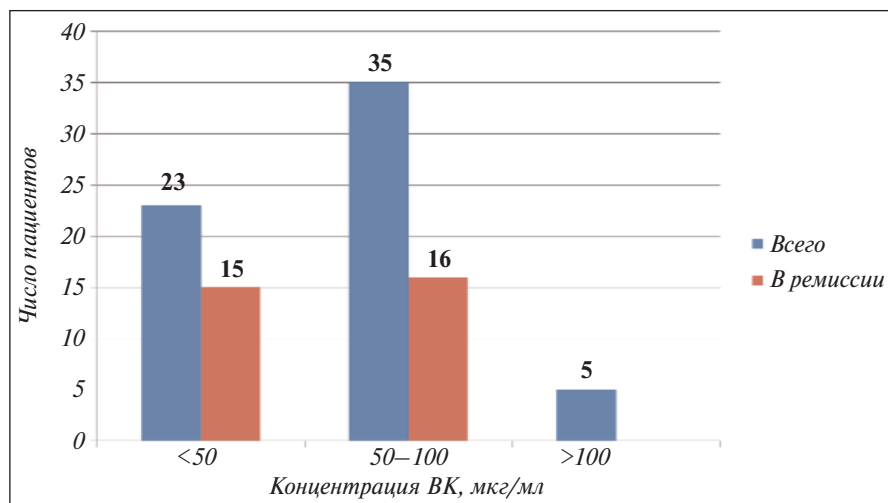


Рис. 1. Соотношение фоновой концентрации ВК и эффективности терапии при ФЭ

крови. В 36 (52,9%) случаях у пациентов диагностирована СФЭ, в 21 (30,9%) – ИГЭ, в 11 (16,2%) – КФЭ. Наиболее часто ремиссия эпилептических приступов регистрировалась у пациентов с КФЭ – 7 из 11 (63,6%), у пациентов с ИГЭ она зарегистрирована в 12 из 21 (57,1%), СФЭ – в 17 из 36 (47,2%) случаев. Такие НПР, как повышение массы тела, сочетание повышения массы тела с нарушением менструального цикла, изолированный тремор, сочетание тремора с выпадением волос, нарушение менструального цикла, изолированное либо в сочетании с выпадением волос, были выявлены в 10 (10,6%) случаях (см. табл. 5); в 5 (7,4%) случаях при приеме ВК в дозе ≥ 1000 мг/сут. Однако НПР на фоне монотерапии препаратами ВК в суточной дозе <1000 мг/сут зарегистрированы только в 2 из 68 случаев (2,9%), высокими дозами ВК (≥ 1000 мг/сут) – в 3 (4,4%) и в комбинации с ТМП и ЛМТ – в 5 (7,4%) случаях. НПР наблюдались при применении препаратов депакин хроно, депакин хроносфера и конвулекс.

У гетерозиготных носителей ОНП *CYP2C9*2* клиническая ремиссия эпилепсии зарегистрирована в 6 случаях из 14 (42,9%), в том числе в одном случае – на фоне низкой концентрации ВК в крови. У 8 (57,1%) пациентов сохранялись эпилептические приступы, из них у 4 (28,6%) – на фоне низкой концентрации ВК в крови. Среди пациентов данной группы 5 (35,7%) имели ИГЭ, 2 (14,3%) наблюдались с диагнозом КФЭ и 7 (50%) – СФЭ. НПР были зарегистрированы только у одного пациента (7,1%) в виде повышения массы тела при применении комбинированной терапии ВК+ТПМ в суточной дозе ВК 600 мг/сут и концентрациях ВК в крови в пределах референсного коридора (см. табл. 5).

Среди гетерозиготных носителей ОНП *CYP2C9*3* (n=11) клиническая ремиссия эпилептических приступов достигнута в 4 (36%) случаях, из них у двух пациентов – на фоне низкой концентрации ВК в крови. Приступы продолжались у 7 (63,6%), в том числе у двоих – на фоне низкой концентрации ВК. НПР зарегистрированы у 4 (36,0%) пациентов и характеризовались повышением массы тела, изолированно и в сочетании с выпадением волос, а также сочетанием тремора и выпадения волос. В 3 из 4 (75%) случаев НПР регистрировались на фоне приема низкой суточной дозы ВК (300–750 мг/сут). НПР наблюдались при применении лекарственных форм: депакин хроно, депакин хроносфера и вальпарин ХР.

Компаунд-гетерозигота *CYP2C9*2/*3* зарегистрирована в 1 (1,1%) случае у пациента с фокальной криптогенной эпилепсией и продолжающимися приступами на фоне низкой концентрации ВК в крови.

Отсутствие клинической ремиссии эпилептических приступов у пациентов с низкой концентрацией ВК в крови было обусловлено нерегулярностью обращений к epileптологу, несмотря на продолжающиеся припадки, а также периодическим нарушением общего (недостаточная продол-

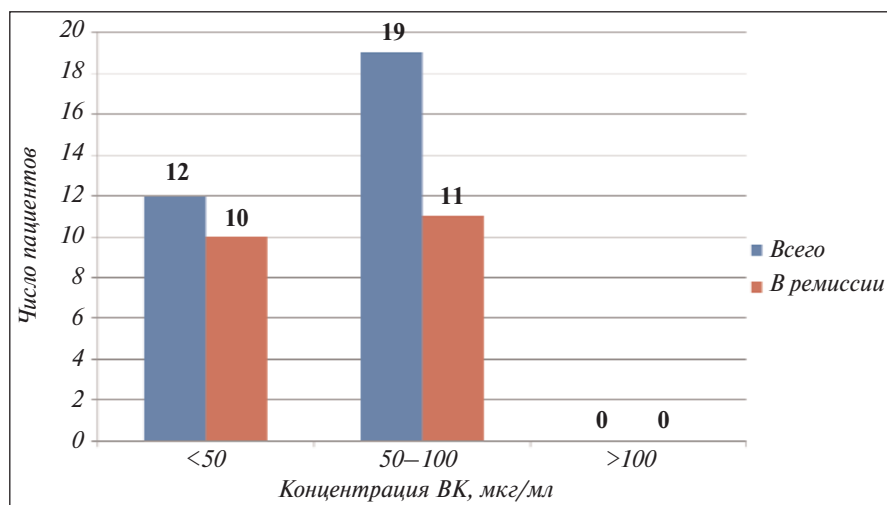


Рис. 2. Соотношение фоновой концентрации ВК и эффективности терапии при ИГЭ

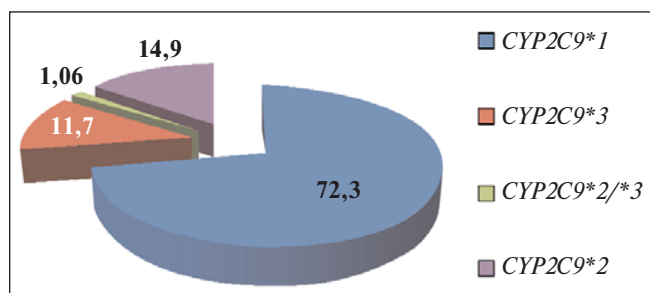


Рис. 3. Частота встречаемости ОНП гена CYP2C9

жительность сна и употребление алкоголя) и медикаментозного (пропуск очередной дозы) режимов. Всем пациентам в данной подгруппе была повышена суточная доза ВК. А у носителей *CYP2C9*3* и *CYP2C9*2* доза ВК титровалась медленнее для предупреждения развития НПР.

Обсуждение. Полученные результаты анализа применения ВК с контролируемым высвобождением активного вещества среди пациентов трех регионов Российской Федерации свидетельствуют о том, что в реальной клинической практике наиболее часто применяются депакин в форме депакин хроно (61,7%) и далее по убывающей: конвулекс (16%), депакин хроносфера (9,6%), вальпарин ХР (8,5%) и энкорат хроно (4,3%). Наблюдательное исследование отличается от двойных слепых плацебоконтролируемых исследований тем, что при двойных слепых исследованиях утвержден строгий протокол: фиксированы обычно высокие дозы ПЭП, проводится более быстрая титрация, соответственно повышен процент НПР, а сравнение эффективности и переносимости проводится с группой плацебо. Наблюдательное исследование имеет «более тонкие настройки», врач и пациент согласуют выбор дозы и скорость ее титрования. В настоящем протоколе, в отличие от ретроспективных исследований, проанализирован весь представленный материал без исключения из анализа недостаточно эффективных результатов, что может иметь место при ретроспективном дизайне исследования. Однако в связи с этим обстоятельством группы по количеству примененных форм ВК различных фармпроизводителей содержали неодинаковое количество наблюдений.

Частота достижения медикаментозной ремиссии была максимальной при приеме препарата депакин хроносфера среди пациентов как с ФЭ, так и с ИГЭ и составила 100 и 75% соответственно. Эффективность терапии препаратами ВК и при ФЭ, и при ИГЭ снижалась в ряду: депакин хроно, конвулекс, вальпарин ХР. При применении энкората хроно клиническая ремиссия не была достигнута ни в одном случае. При применении препарата депакин хроно частота достижения медикаментозной ремиссии у пациентов с ФЭ составила 55,3%, с ИГЭ — 60%. Клиническая ремиссия достигалась в большинстве случаев у пациентов с ФЭ и ИГЭ при использовании невысоких суточных доз ВК: ≤ 1000 мг/сут. При этом эффективность ВК напрямую зависела от фармпроизводителя, что подтверждается проведенными ранее исследованиями [16], ведь известно, что ВК относится к ПЭП с узким терапевтическим диапазоном [17]. Данное обстоятельство может указывать на изначально низкую терапевтическую эффективность препаратов энкорат хроно и вальпарин ХР и необоснованность их клинического и фармакоэкономического применения [18].

Отсутствие клинической ремиссии эпилептических приступов у 18,1% пациентов на фоне низкой концентрации ВК в крови, возможно, обусловлено нарушением комплаентности с нерегулярным приемом ПЭП, в том числе в связи с опасением, что разовьются НПР. Всем этим пациентам было рекомендовано соблюдать предписанный эпилептологом режим приема ВК, а в ряде случаев дозировка препарата была повышена. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга позволяет контролировать регулярность приема ПЭП и достигать референсных значений концентраций ВК, а потенциально и повышать эффективность терапии.

Наиболее частыми НПР являлись повышение массы тела, нарушение менструального цикла, тремор и выпадение волос, однако их частота была существенно ниже представленных ранее показателей [19]. Побочные эффекты в половине случаев наблюдались на фоне приема суточной дозы препаратов ВК ≥ 1000 мг; в 50% случаев НПР отмечены на фоне комбинированной терапии препаратами ВК с ТПМ ($n=5$) и ЛТД ($n=2$).

НПР чаще регистрировались у гетерозиготных носителей ОНП *CYP2C9*3* (27,3%), по сравнению с носителями распространенного («дикого») аллельного варианта *CYP2C9*1*, что также соответствует полученным ранее результатам [20]. У гетерозиготных носителей *CYP2C9*3* и *CYP2C9*2* НПР регистрировались преимущественно на фоне приема низких суточных доз ВК.

Полиморфизм генов изоферментов, ответственных за метаболизм ВК, объясняет некоторые особенности индивидуального ответа на препарат [21, 22]. Клинической значимостью в метаболизме препаратов ВК обладает ген *CYP2C9*, расположенный на хромосоме 10q24.1-24.3 [23]. У носителей некоторых ОНП гена *CYP2C9* активность изофермента снижается или он становится неактивным, что ведет к накоплению ВК в крови при стандартной фармакотерапии. Наибольший интерес вызывают ОНП *CYP2C9*2* (с. 430C > T; Arg144Cys) и *CYP2C9*3* (с. 1075 A > C; Ile359Leu) [11], у гетеро- и гомозиготных носителей которых отмечаются более высокие значения максимальной концентрации ВК в крови, периода ее полувыведения, площади под фармакокинетической кривой, по сравнению с лицами с гомозиготным

генотипом *CYP2C9*1/*1* [24]. Носители этих ОНП являются «медленными метаболизаторами» [25].

Экологические, климатические (питание, лечение) или внутренние факторы (возраст, патология печени, беременность) могут временно модулировать экспрессию *CYP2C9*, что приводит к изменению активности изофермента *CYP2C9* и транзитному нарушению обмена веществ даже у носителей гомозиготного генотипа *CYP2C9*1/*1*. В результате генетических и эпигенетических вариаций способность пациента метаболизировать ВК может нарушаться в широком диапазоне [26].

Фармакогенетическое и эпигенетическое нарушение функции изофермента *CYP2C9*, приводящее к кумуляции ВК, может индуцировать развитие НПР [14, 27].

Методы генотипирования позволяют прогнозировать фармакологический ответ на лекарственное средство, а значит, повысить эффективность и безопасность его применения. При выявлении у пациента носительства соответствующего аллельного варианта необходима коррекция терапии (доза, путь введения и его кратность, замена лекарственного средства и т. д.). Для уменьшения риска развития НПР у больных эпилепсией, носителей ОНП *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, рекомендуется медленный тип титрации суточной дозы ВК, начиная с более низкой стартовой дозы (на 25–50% ниже средней рекомендуемой) [26].

Заключение. Проведенное исследование подтвердило приоритет клинического подхода в подборе эффективной дозы ПЭП, в частности ВК с контролируемым высвобождением активного вещества. Сплошная выборка по обращаемости в трех регионах Российской Федерации выявила преимущественное применение ВК пролонгированного действия у взрослых при ФЭ и ИГЭ в средних (1000 мг) и низких (<1000 мг) суточных дозах, что свидетельствует о крайне взвешенном (ответственном) подходе эпилептолога к подбору суточной дозы препарата и стремлении к достижению ремиссии при минимальной его дозировке.

В данной выборке абсолютно преобладало использование оригинального препарата депакин хроно (61,7%); менее часто применялись конвулекс (16%), депакин хроносфера (9,6%), вальпарин ХР (8,5%) и энкорат хроно (4,3%). При этом максимальную эффективность продемонстрировал депакин хроносфера, позволивший добиться медикаментозной ремиссии на период свыше 1 года более чем у 75% пациентов как при ИГЭ, так и при ФЭ.

Высокая эффективность ВК при различных типах приступов и формах эпилепсии, даже при наличии современных ПЭП и несмотря на 50-летнюю историю его применения, оставляет его в группе базовых препаратов. С целью снижения риска развития НПР необходимо использовать алгоритм стартовой терапии эпилепсии препаратами ВК в зависимости от носительства ОНП гена *CYP2C9*, включающий: выбор стартовой дозировки ПЭП, сроки проведения ТЛМ на стадии титрования дозы, выбор терапевтической дозы ВК при длительном приеме, объем и сроки лабораторной и клинической диагностики [4]. Появление НПР у пациентов на ранних этапах титрации ВК требует проведения ТЛМ и фармакогенетического исследования, направленного на поиск ОНП гена *CYP2C9*, проведение более медленной титрации препарата, а не отказ от его применения, так как появление НПР на раннем этапе подбора дозировки и отмена из-за этого ПЭП могут быть

необоснованны, а вся дальнейшая терапия другими ПЭП также может оказаться недостаточно эффективной.

Неэффективность высоких доз ПЭП требует обязательного проведения ТЛМ и при необходимости их коррекции. Максимальная эффективность и наилучшая переносимость при применении ВК достигнуты у носителей распространенного генотипа *CYP2C9*1*.

Таким образом, вальпроат с контролируемым высвобождением активного вещества остается препаратом выбора в терапии фокальной и идиопатической генерализованной эпилепсии у взрослых. При этом эффективность ВК напрямую зависела от фирмы-производителя. Врач

при подборе дозы ВК ориентируется на приоритет клинических проявлений: индивидуальная терапевтическая эффективность в большинстве случаев достигалась при применении средних и низких доз ВК с контролируемым высвобождением активного вещества. Недостаточный эффект применения ПЭП требует проведения ТЛМ, а для исключения НПР необходимо проведение фармакогенетического исследования «до» или «на ранних этапах» титрации ВК с определением стартовой дозировки ПЭП, скорости титрации и терапевтической дозы ВК. ТЛМ и фармакогенетическое исследование позволяют оптимизировать индивидуальный подбор ПЭП.

ЛИТЕРАТУРА

- 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: Meditsina; 2010. 720 p.].
- Власов ПН. Фокальные эпилепсии: выбор противоэpileптических препаратов у взрослых в поликлинических условиях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(1S):4-10 [Vlasov PN. Partial epilepsies: Choice of antiepileptic drugs in adults in the outpatient setting. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;(1S): 4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1S-4-10
- Кукес ВГ. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва: Реафарм; 2004. 144 с. [Kukes VG. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty* [Metabolism of medicines: clinical and pharmacological aspects]. Moscow: Reafarm; 2004. 144 p.].
- Шнайдер НА, Сычев ДА, Пилюгина МС и др. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2011;111(5-2):31-7 [Shnaider NA, Sychev DA, Pilyugina MS, et al. Valproic acid pharmacogenetics in an individual approach to treatment of women of childbearing age with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(5-2):31-7 (In Russ.)].
- Argikar UA, Rimmel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. *Drug Metab Dispos*. 2009 Jan;37(1):229-36. doi: 10.1124/dmd.108.022426
- Abbott FS, Anari MR. Chemistry and biotransformation. In: Loscher W, editor. *Milestones in drug therapy, valproate*. Basel: Birkhauser Verlag; 1999. P. 47-75.
- Kasperaviciute D, Sisodiya SM. Epilepsy pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2009;(10): 817-36. doi: 10.2217/pgs.09.34
- Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(2): 94-9 [Shnaider NA, Dmitrenko DV. Chronic valproic acid intoxication in epileptology: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):94-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-94-99
- Kiang TK, Ho PC, Anari MR, et al. Contribution of *CYP2C9*, *CYP2A6*, and *CYP2B6* to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the *CYP2C9*1/*1* genotype. *Toxicol Sci*. 2006 Dec;94(2):261-71. doi: 10.1093/toxsci/kfl096
- Brusturean-Bota E, Trifa AP, Coada CA, et al. Impact of *CYP2C9* genetic polymorphisms on valproate dosage, plasma concentrations of valproate and clinical response to valproate. *Hum Veterinary Med Int J Bioflux Soc*. 2013; 5(3):94-8.
- Scordo MG, Aklilu E, Yasar U, et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(4):447-50. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01460.x
- Сычев ДА, Раменская ГВ, Игнатьев ИВ и др. Клиническая фармакогенетика. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 230 с. [Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV, et al. *Klinicheskaya farmakogenetika* [Clinical pharmacogenetics]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 230 p.].
- Shnayder N, Dmitrenko D, Sharavii L, et al. The frequency of polymorphic alleles of *CYP2C9* gene in Russian and Tuvan children with epilepsy. *Eur J Pediatr Neurol*. 2014;18:822.
- Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮБ и др. Генетические особенности метаболизма вальпроатов как фактор риска развития нежелательных лекарственных явлений. Современные проблемы науки и образования. 2015;(5):1-9 [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Govorina YuB, et al. Genetic peculiarities of valproate metabolism as a risk factor for the development of unwanted medicinal phenomena. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2015;(5):1-9 (In Russ.)].
- Агранович ОВ, Белопасов ВВ, Белоусова ЕД и др. Лечение фокальных эпилепсий: роль вальпроевой кислоты (депакина). Заключение экспертного совета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(3): 91-2 [Agranovich OV, Belopasov VV, Belousova ED, et al. Treatment of focal epilepsy: the role of valproic acid (depakin). Expert opinion. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(3): 91-2 (In Russ.)].
- Рудакова ИГ, Белова ЮА. Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):10-4 [Rudakova IG, Belova YA. Efficiency of epilepsy treatment in the Moscow Region under the present-day conditions of drug provision. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-10-14
- Зырянов СК, Фитилев СБ, Шкребнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов — клиническая эффективность, безопасность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):4-10 [Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkebneva II, et al. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(Special Issue 1):4-10 (In Russ.)]. doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10
- Белоусов ДЮ, Быстрицкая ЛН, Афанасьева ЕВ. Клинико-экономический анализ микрогранулированной формы вальпроевой кислоты при фокальной эпилепсии взрослых (реальная практика назначений). Качественная клиническая практика. 2016;(1):4-13 [Belousov DYU, Bystritskaya LN, Afanas'eva EV. Clinical and economic analysis of the micro-granulated form of valproic acid in adults with focal epilepsy (actual prescribing practice). *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2016;(1):4-13 (In Russ.)].
- Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ,

Филатова НВ. Побочные эффекты вальпроатов. Клиническая эпилептология. 2009;(1):3-7 [Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, Filatova NV. Side effects of valproate. *Klinicheskaya Epileptologiya*. 2009;(1):3-7 (In Russ.)].

20. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮБ и др. Этнические аспекты носительства полиморфизмов гена CYP2C9 у детей и подростков с эпилепсией в Восточной и Северо-Восточной Сибири. Современные проблемы науки и образования. 2015;(6):1-6 [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Govorina YuB, et al. Ethnic aspects of carriage of polymorphisms of the CYP2C9 gene in children and adolescents with epilepsy in Eastern and North-Eastern Siberia. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2015;(6):1-6 (In Russ.)].

21. Klotz U. The role of pharmacogenetics in

the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:271-9. doi: 10.2165/00003088-200746040-00001

22. Loscher W, Klotz U, Zimprich F, et al. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:1-23. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01716.x

23. Shnayder NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV, et al. Pharmacogenetics of valproic acid as unmodified risk factor of adverse drug reactions. *Med Health Sci J*. 2011;7:20-8. doi: 10.15208/mhsj.2011.129

24. Kumari R, Lakhan R, Garg RK, et al. Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population. *Indian J Human Gen*. 2011;17(4):32-40.

doi: 10.4103/0971-6866.80357

25. Saruwatari J, Ishitsu T, Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug — metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy. *Pharmaceuticals*. 2010;3:2709-32. doi: 10.3390/ph3082709

26. Toth K, Budi T, Kiss A, et al. Phenocopy of CYP2C9 in epilepsy limits the predictive value of CYP2C9 genotype in optimizing valproate therapy. *Pers Med*. 2015;12:201-9. doi: 10.2217/pme.14.82

27. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138:103-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

Поступила 03.04.2017

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.

Дмитренко Д.В.¹, Шнайдер Н.А.¹, Горошкин А.Н.², Томилина А.И.², Власов П.Н.³, Сапронова М.Р.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный аэрокосмический университет им. академика М.Ф. Решетнева», Красноярск, Россия; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

¹660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²660037 Красноярск, проспект им. газеты Красноярский Рабочий, 31; ³127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Российский регистр беременности и эпилепсии

Применение противоэпилептических препаратов (ПЭП) во время беременности связано с повышенным риском врожденных пороков развития (ВПР). Информация о тератогенности ПЭП противоречива. Потенциальные негативные последствия ПЭП нового поколения недостаточно известны. Многие врачи и пациенты сталкиваются с трудностями в установлении баланса между риском, связанным с приступами во время беременности, и тератогенным риском на фоне приема ПЭП. В большинстве зарубежных стран функционируют национальные и международные регистры беременности и эпилепсии, которые позволяют централизовать и систематизировать информацию о безопасности ПЭП, а также дать реальное представление о состоянии проблемы.

С 2017 г. в Российской Федерации начал работу Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ). РРБЭ — это российское национальное проспективно-ретроспективное обсервационное исследование без вмешательства в противоэпилептическую терапию, предписанную лечащим врачом пациенток детородного возраста, проживающих в субъектах Российской Федерации. РРБЭ является независимой исследовательской инициативой и осуществляется врачами неврологами и психиатрами, оказывающими помощь женщинам с эпилепсией. Основная цель РРБЭ — сравнить риск серьезных ВПР на фоне приема матерью различных ПЭП и их комбинаций в разных субъектах Российской Федерации и разработать стратегии профилактики ВПР.

Ключевые слова: эпилепсия; противоэпилептические препараты; тератогенез; врожденные пороки развития; беременность; регистр.

Контакты: Диана Викторовна Дмитренко; mart2802@yandex.ru

Для ссылки: Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Горошкин АН и др. Российский регистр беременности и эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):21–25.

Russian Register of Pregnancy and Epilepsy

Dmitrenko D.V.¹, Schnaider N.A.¹, Goroshkin A.N.², Tomilina A.I.², Vlasov P.N.³, Sapronova M.R.¹

¹Professor V.F. Voyno-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ²Academician M.F. Reshetnev Siberian State Aerospace University, Krasnoyarsk, Russia; ³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; ²31, Krasnoyarsky Rabochiy Gazeta Prospect; ³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473

The use of antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy is associated with an increased risk of congenital malformations (CMF). Information on the teratogenicity of AEDs is contradictory. The potential negative effects of new-generation AEDs are less well known. Many physicians and patients face difficulties in establishing a balance between the risk of seizures during pregnancy and that of teratogenicity in the use of AEDs. In most foreign countries, there are national and international pregnancy and epilepsy registries that make possible to centralize and systematize information on the safety of AEDs and to also give a true picture of the state of the problem.

The Russian pregnancy and epilepsy register (RPER) has been launched since 2017. RPER is a Russian national prospective and retrospective observational study, without interfering with the antiepileptic therapy prescribed by an attending physician to childbearing-aged patients living in the subjects of the Russian Federation. RPER is an independent research initiative and is implemented by neurologists and psychiatrists who provide assistance to women with epilepsy. The main goal of the RPER is to compare the risk of serious CMFs following the maternal intake of various AEDs and their combinations in different regions of the Russian Federation and to develop strategies for preventing CMFs.

Keywords: epilepsy; antiepileptic drugs; teratogenesis; congenital malformations; pregnancy; register.

Contact: Diana Viktorovna Dmitrenko; mart2802@yandex.ru

For reference: Dmitrenko DV, Schnaider NA, Goroshkin AN, et al. Russian register of pregnancy and epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):21–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25>.

Женщины с эпилепсией сталкиваются с рядом вопросов, касающихся беременности, родов и перспективы для здоровья их будущих детей. При этом обсуждаются три основных вопроса: влияние эпилептических приступов у женщины во время беременности на пациентку и эмбрион или

плод, тератогенный риск при приеме противоэпилептических препаратов (ПЭП), а также риск наследования эпилепсии. Важными являются особенности пре- и постнатального роста, врожденные пороки развития (ВПР), стигмы дизэмбриогенеза, психомоторное и умственное разви-

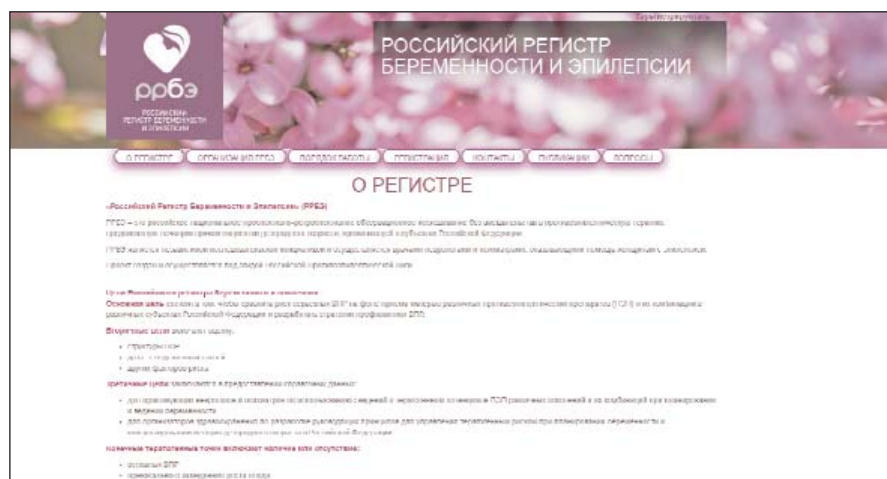


Рис. 1. Российский регистр беременности и эпилепсии

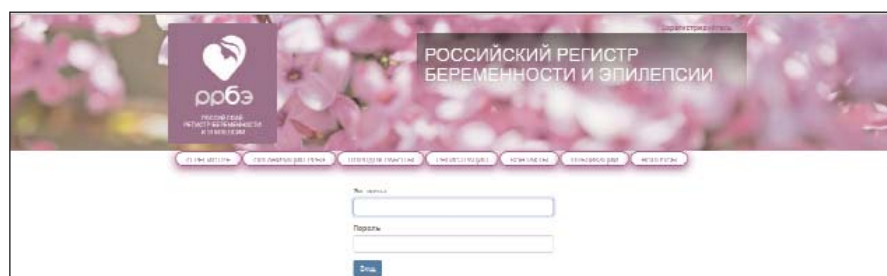


Рис. 2. Электронная форма регистрации клинических случаев

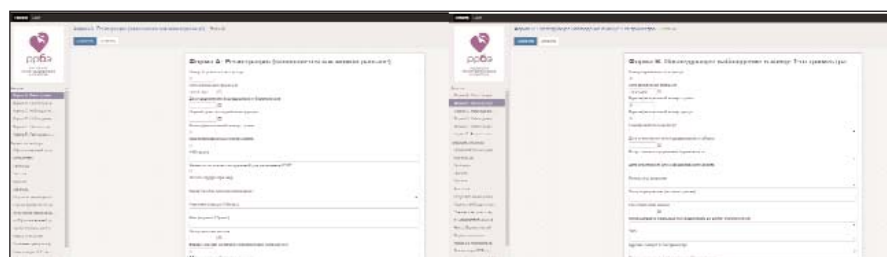


Рис. 3. Образец электронных форм клинических случаев

тие, поведение [1–3]. Многие врачи и пациенты сталкиваются с трудностями при установлении баланса между тератогенным риском, связанным с приступами во время беременности, и риском на фоне приема ПЭП [4–7].

Применение во время беременности ПЭП первого (фенобарбитал, фенитоин, примидон и др.) и второго (вальпроаты, карбамазепин) поколения приводило к повышенной частоте возникновения ВПР по сравнению с популяционными показателями [8]. Потенциал новых ПЭП (клобазам, фелбамат, габапентин, ламотриджин, леветир-ацетам, окскарбазепин, тиагабин, топирамат, вигабатрин, зонисамид и т. д.) неизвестен. Кроме того, многих женщин, страдающих эпилепсией, нужно лечить с помощью более чем одного ПЭП [9]. Это приводит к увеличению количества различных схем лечения. Доклинические исследования ПЭП включают тестирование на тератогенность. Однако результаты этих исследований трудно экстраполировать на человека из-за известных межвидовых различий в тератогенной восприимчивости, что определяется индивидуаль-

ными фармакогенетическими особенностями и соответственно различиями в фармакокинетике и фармакодинамике. Кроме того, комбинации ПЭП не тестируются предварительно клинически, хотя метаболические взаимодействия между отдельными компонентами таких комбинаций ПЭП могут повлиять на тератогенный риск.

Для решения этих проблем необходима информация о результатах предыдущих беременностей у женщин, принимавших ПЭП. Такая информация также необходима для проведения консультаций при планировании беременности, когда речь идет о тератогенных рисках, а также возможности пренатального мониторинга, в том числе пренатальной диагностики ВПР, связанных с конкретными препаратами [10, 11]. Учитывая текущее количество доступных ПЭП и их комбинаций, они должны быть оценены с целью определения безопасности каждого режима.

В большинстве зарубежных стран функционируют национальные и международные регистры беременности и эпилепсии, которые позволяют централизовать и систематизировать информацию о безопасности ПЭП и дать реальное представление о состоянии проблемы. Большое значение уделяется мероприятиям по социально-медицинской реабилитации женщин, страдающих эпилепсией [12]. В 90-х годах прошлого века были созданы национальные и международные регистры беременности, эпилепсии и ПЭП, которые позволили централизовать

и систематизировать информацию о безопасности ПЭП и дать реальное представление о состоянии проблемы. Крупнейшие из них — Европейский регистр эпилепсии и беременности (EURAP), Северо-Американский регистр беременности и эпилепсии (North American AED Pregnancy Registry) [13], Регистр беременности и эпилепсии Великобритании (The UK Epilepsy and Pregnancy Register), Австралийский регистр беременности и противоэпилептических препаратов для беременных женщин с эпилепсией и сопутствующими заболеваниями (Australian Pregnancy Register of Antiepileptic Drugs for Women in Pregnancy with Epilepsy and Allied Conditions) и др. [12].

До настоящего времени подобный российский регистр отсутствовал, хотя исследовательские работы, посвященные течению эпилепсии во время беременности, ВПР у детей, матери которых принимали ПЭП во время беременности, в различных регионах страны (Москва и Московская область, Самарская область, Санкт-Петербург, Красноярск и др.) проводятся достаточно активно [3, 14–19].

С 2017 г. в Российской Федерации после обсуждения и одобрения Российской противоэпилептической лигой на VII Международном форуме эпилептологов стран СНГ и ЕвразЭС (Сочи, 2016) начал работу Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ).

Российский регистр беременности и эпилепсии — это российское национальное проспективно-ретроспективное наблюдательное исследование без вмешательства в противоэпилептическую терапию, предписанную лечащим врачом пациентки детородного возраста, проживающей в субъекте Российской Федерации (www.rgre.ru, рис. 1). Проект создан и осуществляется под эгидой Российской противоэпилептической лиги.

Основная цель РРБЭ — сравнить риск возникновения серьезных ВПР на фоне приема будущей матерью различных ПЭП и их комбинаций в разных субъектах Российской Федерации и разработать стратегии профилактики ВПР.

Вторичные цели включают оценку: структуры ВПР, зависимости «доза—эффект», других факторов риска.

Третичные цели заключаются в предоставлении справочных данных: для практикующих неврологов и психиатров — по использованию сведений о тератогенном потенциале ПЭП различных поколений и их комбинаций при планировании и ведении беременности, для организаторов здравоохранения — по разработке руководящих принципов для управления тератогенным риском при планировании беременности и консультировании женщин детородного возраста в Российской Федерации.

Конечные тератогенные точки включают наличие или отсутствие основных ВПР, пренатального замедления роста плода.

Основной задачей РРБЭ является оценка факторов риска: возраст матери на момент зачатия, уровень образования матери, тип, доза и режим приема ПЭП, тип и этиология материнской эпилепсии, возраст дебюта и продолжительность эпилепсии у матери, тип и частота эпилептических приступов во время беременности, другие хронические или интеркуррентные заболевания матери, наследственный анамнез основных ВПР, известных наследственных заболеваний и эпилепсии, фармакогенетические особенности метаболизма ПЭП, полиморфизм генов фолатного цикла, гипофолатемия.

Организация исследования. РРБЭ является независимой исследовательской инициативой, которая осуществляется врачами неврологами и психиатрами, оказывающими помощь женщинам с эпилепсией.

Проект РРБЭ открыт для любого врача или исследовательской группы, которые выполняют протокол исследования. Если вы заинтересованы, пожалуйста, посетите сайт для получения более подробной информации и присоединитесь к проекту (www.rgre.ru).

Заинтересованные врачи могут связаться с заместителем руководителя РРБЭ Д.В. Дмитренко (mart2802@yandex.ru, +7(908)016-03-12) для получения кода доступа к РРБЭ и протокола исследования.

Сбор данных проводится с использованием стандартизированной электронной формы клинических случаев (<https://regmp.odoo9-hosting.sibsau.ru/web/login>, рис. 2): форма А — Регистрация беременности (заполняется как можно раньше), В — последующее наблюдение в конце I триместра (рис. 3), С — наблюдение в конце II триместра,

Д — наблюдение при рождении (включая мертворождения), Е — наблюдение ребенка в возрасте 1 года, F — фармакогенетический профиль женщины (может заполняться ретроспективно). Данные также могут быть собраны с помощью формы клинических случаев на бумаге. После того как формы будут заполнены, они должны быть направлены региональному координатору или в центральный регистр по почте или факсу.

Обязанности отдельных врачей/центров, участвующих в исследовании: немедленно сообщать о регистрации пациентки путем заполнения и отправки формы А клинического случая.

Если отдельные врачи-участники не могут или не желают продолжать наблюдение пациенток на протяжении исследования, их ответственность ограничена направлением пациентки в любой другой клинический центр, определенный российским координатором.

Если врачи способны и готовы к тому, чтобы наблюдать пациентку на протяжении всего исследования (и записать результаты любого наблюдения, проведенного в другом центре), их ответственность включает в себя тщательное составление формы клинического случая в соответствии с указанием сроков и условий.

Протокол РРБЭ является наблюдательным и не влечет за собой каких-либо изменений в назначении ПЭП, которые остаются на усмотрение лечащего врача.

Женщины должны быть зарегистрированы как можно раньше. Затем они должны быть прослежены на протяжении беременности с заполнением субформ РРБЭ в конце каждого триместра беременности. Наблюдение продолжается до достижения ребенком возраста одного года. Информацию о ребенке в возрасте одного года можно получить через телефонное интервью матери. Никакой специальной процедуры оценки при посещении пациенткой лечащего врача не требуется. Данные, которые должны быть введены в субформу клинического случая, являются частью доступной информации. Основная задача — предоставить всю информацию о факторах риска, запрашиваемых в субформах клинического случая.

РРБЭ представляет собой динамическую систему, которая постоянно обновляется.

Электронные формы клинических случаев беременности заполняются с помощью компьютерной программы, специально разработанной для проекта. Ключевым элементом этой системы являются электронные формы клинических случаев, которые облегчают сбор, хранение и обработку данных. Таким образом устанавливается взаимосвязь между отдельными регионами и сотрудниками РРБЭ. Это обеспечивает эффективную регистрацию и последующую деятельность.

Регистрация пациенток в РРБЭ. Все женщины, принимающие ПЭП на момент зачатия, имеют право на участие в исследовании. Женщины, получающие ПЭП по другим показаниям (например, биполярное расстройство, невралгия тройничного нерва и т. д.), также имеют право на участие. Регистрация пациенток в РРБЭ осуществляется после подписания пациенткой информированного согласия в соответствии с требованиями локального этического комитета. Прием пациентки в исследование осуществляется путем заполнения формы А клинического случая и ее немедленной отправки через информационную систему.

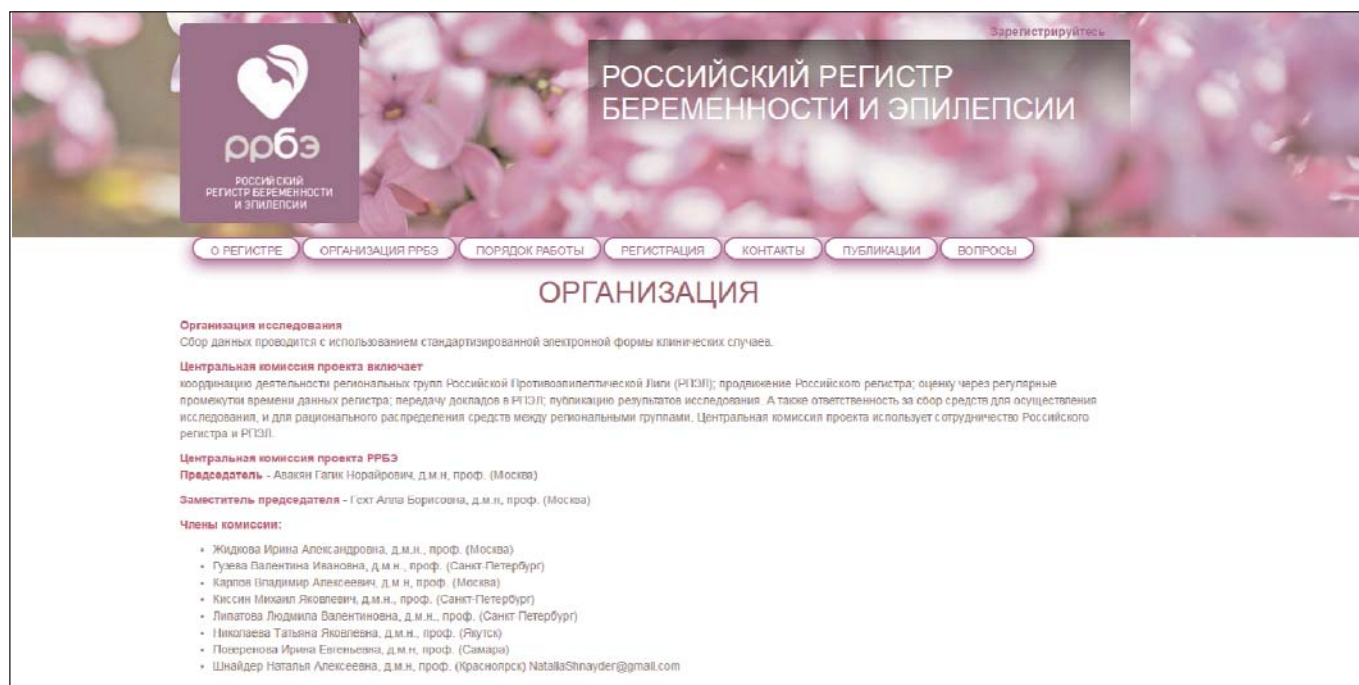


Рис. 4. Центральная комиссия РРБЭ

Критерии включения: женщины с эпилепсией, принимающие и не принимающие ПЭП на момент зачатия и беременности; женщины, получающие на момент зачатия и беременности ПЭП по другим показаниям (например, биполярное расстройство, невралгия тройничного нерва и т. д.).

Оценка распространенности тератогенных событий будет основываться исключительно на случаях, зарегистрированных до 16-й недели беременности и прошедших полный протокол исследования. Случаи, зарегистрированные после рождения, после 16-й недели беременности или после пренатальной диагностики, будут описаны дополнительно. Женщины на поздних сроках беременности вносятся в ретроспективную группу наблюдения, так как в этом случае можно изучить влияние ПЭП, но нельзя оценить степень тератогенного риска.

Любая дополнительная информация, собранная после

завершения заполнения отдельных форм клинического случая, будет записана в отдельном файле.

Контакты

Руководитель РРБЭ — Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор (Москва), координатор исследования по Российской Федерации (Vpn_neuro@mail.ru).

Заместитель руководителя — Дмитренко Диана Викторовна, д.м.н., доцент (Красноярск), координатор исследования (mart2802@yandex.ru).

Центральная комиссия проекта РРБЭ представлена на рис. 4.

Разработчики информационной системы РРБЭ: кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ: Дмитренко Д.В., д.м.н., доцент, Шнайдер Н.А., д.м.н., профессор; отдел программных средств СибГАУ: Горошкин А.Н., Томилина А.И.

ЛИТЕРАТУРА

- Vajda FJ, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand.* 2005;112:137-43. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00458.x
- Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012;11:803-13. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70103-5
- Dmitrenko DV, Shnayder NA, Kiselev IA, et al. Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. *Open J Obstet Gynecol.* 2014;9:506-15. doi: 10.4236/ojog.2014.9072
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81:1-13. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.022
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy — focus on pregnancy (an evidence-based review) — II: Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia.* 2009;50:1237-46. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02129.x
- Дмитренко ДВ. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэpileптических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;6(1S):31-8 [Dmitrenko DV. Prevention of fetal congenital malformations with allowance for the pharmacogenetic features of the metabolism of antiepileptic drugs and hereditary abnormalities in the folate cycle. *Neurologiya, Neurosikhatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(1S):31-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1S-31-38
- Головкина НВ, Егорова АТ, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Новый взгляд на социально-гигиеническую характеристику беременных с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(1S):31-5 [Golovkina NV, Egorova AT, Shnayder NA, Dmitrenko DV. A new view on the sociosanitary characteristics of pregnant women with epilepsy. *Neurologiya, Neurosikhatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(1S):31-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-31-35

- 2015;7(1S):31-5 (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-31-35
8. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011;10:609-17. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7
9. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia.* 2013;54(9):1621-7. doi.org/10.1111/epi.12302
10. Власов ПН, Карлов ВА, Петрухин ВА. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(1):13-7 [Vlasov PN, Karlov VA, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy: current therapeutic tactics. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;5(1):13-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2391
11. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮБ и др. Роль наследственных нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития у плода у женщин, принимающих противосудорожные препараты. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;(4):16-22 [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Govorina YuB, et al. The role of hereditary disorders of folic acid metabolism in the formation of congenital malformations in the fetus in women taking antiepileptic drugs. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya.* 2014;(4):16-22 (In Russ.)].
12. Жидкова ИА, Карлов ВА, Адамян ЛВ. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Москва: Palmarium Academic Publishing; 2012. 288 с. [Zhidkova IA, Karlov VA, Adamyan LV. *Epilepsiya i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny: klinicheskie, patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty* [Epilepsy and reproductive health of women: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects]. Moscow: Palmarium Academic Publishing; 2012. 288 p.].
13. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative Safety of Antiepileptic Drugs During Pregnancy. *Neurology.* 2012;21:1692-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182574f39
14. Власов ПН. Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011;(4):45-6 [Vlasov PN. Pregnancy in epilepsy, problems and prospects. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya.* 2011;(4):45-6 (In Russ.)].
15. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adults, men and women: A guide for physicians]. Moscow; 2010. 720 p.].
16. Киссин МЯ, Незнанов НГ. Гендерное исследование больных эпилепсией в Санкт-Петербурге. Вятский медицинский вестник. 2005;(1):42 [Kissin MYa, Neznakov NG. Gender research of patients with epilepsy in St. Petersburg. *Vyatskii Meditsinskii Vestnik.* 2005;(1):42 (In Russ.)].
17. Михайлов ВА, Громов СА, Ерошина ЕС. Эпилепсия у женщин: социально-психологический аспект, качество жизни, вопросы семейной реабилитации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(10):61-4 [Mikhailov VA, Gromov SA, Eroshina ES. Epilepsy in women: socio-psychological aspect, quality of life, family rehabilitation issues. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007;(10):61-4 (In Russ.)].
18. Повереннова ИЕ, Якунина АВ, Калинин ВА и др. Оптимизация тактики ведения женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией. Медицинский альманах. 2011;(1):180-3 [Poverennova IE, Yakunina AV, Kalinin VA, et al. Optimization of tactics of conducting women of childbearing age, suffering from epilepsy. *Meditsinskii Al'manakh.* 2011;(1):180-3 (In Russ.)].
19. Одинцова ГВ, Сайкова ЛА. Побочное действие антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье при эпилепсии у женщин. Фарматека. 2012;(4):60-4 [Odintsova GV, Saikova LA. Side effects of antiepileptic drugs on reproductive health in women with epilepsy. *Farmateka.* 2012;(4):60-4 (In Russ.)].

Поступила 17.04.2017

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.

Шилкина О.С., Шнайдер Н.А.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Минздрава России, Красноярск

660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Эпидемиология юношеской миоклонической эпилепсии

В статье изложены сведения о дефиниции юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), современные эпидемиологические данные, касающиеся распространенности ЮМЭ в России и за рубежом.

Цель исследования — изучение доступных публикаций об эпидемиологическом мониторинге ЮМЭ в мире и в Российской Федерации.

Материал и методы. Проведен поиск доступных полнотекстовых публикаций в российских и зарубежных базах данных.

Результаты. Установлено, что на сегодняшний день нет четких достоверных данных о распространенности и заболеваемости ЮМЭ, а также есть основания полагать, что реальная частота встречаемости заболевания значительно выше вследствие гиподиагностики ЮМЭ. Это свидетельствует о необходимости проведения в регионах эпидемиологических исследований по единым критериям с созданием регистра больных эпилепсией.

Заключение. Анализ литературы свидетельствует о необходимости проведения эпидемиологического мониторинга ЮМЭ с целью разработки персонализированных подходов к прогнозированию, профилактике, диагностике и лечению, а также диспансерному наблюдению данной группы пациентов, особенно с отягощенным семейным анамнезом.

Ключевые слова: юношеская миоклоническая эпилепсия; дефиниция; эпидемиология; распространенность; частота встречаемости; обзор.

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер; NASchnaider@yandex.ru

Для ссылки: Шилкина ОС, Шнайдер НА. Эпидемиология юношеской миоклонической эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):26–31.

Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy

Shilkina O.S., Schnaider N.A.

Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

The article presents information on the definition of juvenile myoclonic epilepsy (JME) and current epidemiological data concerning its prevalence in Russia and foreign countries.

Objective: to study the available publications on the epidemiological monitoring of JME worldwide and in the Russian Federation.

Material and methods. Available full-text publications were sought in Russian and foreign databases.

Results. It has been found that to date, there are no clear reliable data on the prevalence and incidence of JME and there is also evidence to believe that the real incidence of the disease is significantly higher due to the fact that JME is hypodiagnosed. This suggests that epidemiological studies should be conducted in the regions according to the common criteria, by establishing a register of patients with epilepsy.

Conclusion. Analysis of the literature suggests that there is a need for the epidemiological monitoring of JME in order to elaborate personalized approaches to prediction, prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of this group of patients, especially those with a family history.

Keywords: juvenile myoclonic epilepsy; definition; epidemiology; prevalence; incidence; review.

Contact: Natalia Alekseevna Schnaider; NASchnaider@yandex.ru

For reference: Shilkina OS, Schnaider NA. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):26–31.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-26-31>.

Введение

Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) представляют собой формы эпилепсии, диагностика которых основана на строгих клинических и электроэнцефалографических (ЭЭГ) критериях, предложенных Международной противозепилептической лигой (ILAE). В основу их дифференциации положены тип и возраст дебюта приступов [1, 2]. Около 20% больных эпилепсией страдают ИГЭ [3]. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — это широко распространенная форма ИГЭ с миоклоническими приступами, с наличием других типов приступов (генерализованные тонико-клонические приступы — ГТКП, абсан-

сы) или без них, часто с дебютом в подростковом или юношеском возрасте и с особенностями ЭЭГ в виде генерализованных разрядов спайк-/полиспайк-волна при нормальной фоновой ЭЭГ [2]. В связи с тем что большинство проводимых исследований не анализируют конкретные формы ИГЭ, эпидемиологические данные, касающиеся этих синдромов, недостаточны и часто ненадежны [4].

В 2001 г. классификационным подкомитетом ILAE было предложено объединить ЮМЭ, юношескую абсансную эпилепсию (ЮАЭ) и эпилепсию с изолированными ГТКП в группу с вариабельным фенотипом, подразумевая, что ЮМЭ не существует в качестве единственного феноти-

па у членов одной семьи и не должна быть классифицирована как самостоятельное заболевание. Данное положение не утверждено, но рекомендовано к использованию в клинической практике. В 2006 г. I.E. Martinez-Juarez и соавт. [5] провели исследование и выделили четыре клинических фенотипа ЮМЭ: 1-й тип — классический фенотип ЮМЭ (72%); 2-й тип — детская абсансная эпилепсия с трансформацией в ЮМЭ (18%); 3-й тип — ЮМЭ с абсансами (7%) и 4-й тип — ЮМЭ с атоническими приступами (3%). При этом отмечено, что абсансы чаще встречались у членов семей больных с ЮМЭ 2-го типа, чем в семьях с ЮМЭ 1-го типа, а также что резистентность к противосудорожной терапии и наследование по материнской линии дополнительно характеризуют ЮМЭ 2-го типа. Сделано заключение, что все фенотипы ЮМЭ имеют хроническое и, вероятно, пожизненное течение. Сопоставимые результаты получены и при исследовании больных ЮМЭ в Сибири: 1-й тип — классический фенотип ЮМЭ (70,4%); 2-й тип — детская абсансная эпилепсия с трансформацией в ЮМЭ (3,7%); 3-й тип — ЮМЭ с абсансами (3,7%) и 4-й тип — ЮМЭ с атоническими приступами (22,2%) [6]. Авторами также показаны гендерные особенности: частота встречаемости ЮМЭ среди лиц мужского пола ниже, чем среди лиц женского пола (1:1,9); возраст дебюта ЮМЭ среди мужчин выше по сравнению с женщинами.

Клиническая практика свидетельствует о том, что диагностика данного заболевания сильно запаздывает [7–9]. Это приводит к снижению качества жизни больных с ЮМЭ, а также к прогрессированию заболевания на фоне неадекватной терапии и побочных эффектов от неэффективных методов лечения [10]. Таким образом, своевременная диагностика ЮМЭ имеет решающее значение для успешного контроля над приступами и предотвращения развития заболевания [9].

Диагноз ЮМЭ обычно не вызывает затруднений из-за «яркой» клинической картины. Однако, как писал Дитье Янц, «ЮМЭ легко диагностировать информированному врачу и легко пропустить врачу, который не знает ее характеристик» [11]. Тем не менее оказалось, что диагностические критерии ЮМЭ расплывчаты и различаются у разных экспертов [5, 12–15].

На симпозиуме «Юношеская миоклоническая эпилепсия: Что это на самом деле?», прошедшем в мае 2011 г. в Авиньоне (Франция), авторы представили результаты опросного исследования диагностических критериев, используемых при ЮМЭ двумя группами врачей: первая группа состояла из 43 неврологов (32 детских и 11 взрослых неврологов-эпилептологов) практически из всех крупных неврологических центров Канады; вторая группа включала 25 медицинских экспертов из разных стран мира. Всем было предложено ответить на вопросы о диагностических критериях ЮМЭ (определенных клинических и данных ЭЭГ, возраста дебюта заболевания). Было отмечено полное единогласие всех участников в том, что диагноз ЮМЭ может быть выставлен на основании наличия миоклоний, одного ГТКП и типичных ЭЭГ-изменений. Взрослые неврологи были более склонны назначать магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга до постановки диагноза. Все международные эксперты считали наличие миоклонических приступов необходимым при постановке данного диагноза. Ответы на все остальные вопросы различались

между группами. Были значительные вариации для каждого диагностического критерия, даже для наличия миоклонуса! Эти различия в видении диагностических критериев ЮМЭ отмечаются по всему миру [16].

Вопрос о характере наследования различных фенотипов ЮМЭ до настоящего времени остается неуточненным. Результаты генеалогического анализа семей больных с ЮМЭ послужили предпосылкой для поиска генов, детерминирующих развитие данного заболевания [17, 18].

Генетическую архитектуру ЮМЭ, вероятно, отражает нейрогенетический спектр, в котором малая доля (1–2%) принадлежит дефектам отдельных определенных генов, в то время как подавляющее большинство пациентов предположительно демонстрируют олиго-/полигенную предрасположенность к заболеванию [19].

В начале XX в. были идентифицированы мутации генов, ответственных за моногенные формы ЮМЭ с менделевским типом наследования (*CACNB4*, *CASR*, *GABRA1*, *GABRD* и *EFHC1*), и однонуклеотидные полиморфизмы, увеличивающие риски для неменделевского типа наследования ЮМЭ (*BRD2*, *CX36* и *ME2*) [20, 21].

Несмотря на высокую частоту встречаемости данного заболевания, соответствующие эпидемиологические исследования по всему миру проводятся ограниченно, с использованием различных методов анализа, в связи с чем изучение частоты встречаемости и распространенности ЮМЭ представляет особый интерес в неврологической практике с позиции разработки новых диагностических алгоритмов, методов лечения и профилактики в «отягощенных» семьях, а также снижения риска возможных неблагоприятных исходов.

Целью данного обзора является поиск и системный анализ доступных публикаций эпидемиологического мониторинга ЮМЭ в мире и в Российской Федерации.

Материал и методы. Литературный поиск. Литература по изучению эпидемиологии ЮМЭ была приобретена посредством поиска данных в научной электронной библиотеке России — eLIBRARY.RU, а также в международных базах данных, включая PubMed/MedLine, Clinical Key. Поиск литературы был ограничен русским и английским языками. Учитывая малое количество исследований по данной теме, расширен временной интервал и рассматривались работы, опубликованные с 2000 по 2016 г. В результате были изучены все медицинские публикации, в названиях которых, или в тексте статьи, или в тезисах использовались ключевые слова: «юношеская миоклоническая эпилепсия», «эпидемиология». При изучении литературы в зарубежных базах данных использовались ключевые слова: «juvenile myoclonic epilepsy», «epidemiology». Этот вид поиска по ключевым словам был самым практичным.

Выбор и качественная оценка публикаций. В обзор были включены исследования, публикации о которых размещены в упомянутых выше базах данных, с полным текстом, а также описания в виде тезисов (abstract), учитывая язык оригинального текста. Все найденные публикации подробно изучались. В список включались только те материалы, которые удовлетворяли критериям поиска.

Результаты. В целом за обозначенный период была идентифицирована 1381 публикация, посвященная проблеме ЮМЭ (1148 — зарубежных и 233 — российских авторов); эпидемиологии ЮМЭ посвящено 138 публикаций в зарубежных базах данных и 38 публикаций российских авторов.

Таблица 1. Соотношение больных ЮМЭ по полу

Страна	Соотношение Ж:М	Год исследования	Источник
Иран	1,1–1,7	2015–2016	[29, 34]
Ирландия	1,8	2007	[30]
Дания	1,6	2005	[35]
Норвегия	2,3	2000	[36]
Бразилия	2,7	1999	[31]
Шотландия	2,4	2009	[32]
Саудовская Аравия	1	1994	[23]
Россия (Волгоградский регион)	4	2015	[33]
Россия (Красноярский край)	2	2015	[26]

Из них только 53 (37 зарубежных и 16 отечественных) публикаций были включены в обзор на основании критериев поиска.

Данные литературы показывают, что ЮМЭ обычно дебютирует на втором десятилетии жизни. Тем не менее возраст начала ЮМЭ охватывает широкий диапазон от 8 до 36 лет, с пиком начала от 12 до 18 лет [22]. Другие исследования предоставляют еще более широкий возрастной диапазон начала заболевания — от 2 до 40 лет [23, 24]. Считается, что у 15% детей с детской абсансной эпилепсией и ЮАЭ заболевание переходит в ЮМЭ, как правило, в конце первого или в начале второго десятилетия жизни [25, 26], а также есть данные, что больные с детской абсансной эпилепсией при наличии фотосенситивных спайк-волн на ЭЭГ более склонны к развитию ЮМЭ [27].

Ранние исследования свидетельствовали в пользу мужского доминирования ЮМЭ [28]. В исследовании в Саудовской Аравии не выявлено гендерных различий, а серия современных исследований показывает, что среди больных ЮМЭ преобладают лица женского пола. Исследование среди населения Бразилии, Ирландии, Дании, Норвегии, Шотландии, Ирана, России показали преобладание женщин среди больных с ЮМЭ (табл. 1) [23, 26, 29–36].

Эпидемиология юношеской миоклонической эпилепсии в зарубежных странах. Точную частоту встречаемости ЮМЭ трудно оценить. Во-первых, диагностика ЮМЭ часто запаздывает, диагноз устанавливается ретроспективно, когда впервые развиваются ГТКП. Во-вторых, при постановке диагноза не всегда соблюдаются положения Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов. Единое эпидемиологическое исследование, посвященное эпидемиологии ЮМЭ, нами не найдено. Исследования проводятся локально, зачастую при отсутствии единой методологии в оценке частоты встречаемости данной формы эпилепсии (табл. 2).

В целом, заболеваемость ЮМЭ оценивается в пределах 1 случая на 100 тыс. человек. Распространенность колеблется от 0,1 до 0,2 на 1000 человек [4].

На территории США в штате Коннектикут среди 613 детей с эпилепсией ЮМЭ составила 12 случаев (2%), среди ИГЭ — 9,6% [37]. Клинико-эпидемиологическое исследование в Бразилии выявило наличие ЮМЭ у 26 (2,8%) пациен-

тов среди 939 больных эпилепсией [31].

На территории Европы эпидемиологические исследования были проведены в Ирландии, где из 223 пациентов с ИГЭ 42 (18%) имели диагноз ЮМЭ [30]. В Дании, где анализировалась большая база данных пациентов с эпилепсией (EpiBase), включающая 2170 пациентов, ЮМЭ составила 7,9% среди всех форм эпилепсии и 35,8% — среди ИГЭ. В исследование на территории Шотландии было включено 692 пациента с эпилепсией; 3,5% составила ЮМЭ. Во Франции среди 1953 пациентов с эпилепсией 5,3% имели диагноз ЮМЭ [32, 35, 38]. В Западной Норвегии из 198 включенных в исследование детей с эпилепсией ЮМЭ была у 5%, а среди всех пациентов с ИГЭ — у 41,6% [36].

В последующем исследовании, проведенном в 2014–2016 гг. на территории Норвегии, ЮМЭ составила 9,3% всех случаев эпилепсии (55 пациентов), причем в ходе исследования диагноз ЮМЭ был выставлен 21 (38%) пациенту. Эти пациенты ранее наблюдались по поводу неуточненной генерализованной эпилепсии и абсансных форм эпилепсии [39]. Данный факт убедительно свидетельствует о том, что реальная частота ЮМЭ значительно выше, чем сообщалось ранее.

Среди населения Саудовской Аравии из 672 пациентов с эпилепсией 66 (10,5%) имели диагноз ЮМЭ [23].

В исследование эпидемиологии ЮМЭ в Южном Иране были включены 2750 пациентов с эпилепсией, среди них ИГЭ составили 641 случай (23,3%), ЮМЭ — 239 (37,3%) случаев среди ИГЭ и 8,7% среди всех форм эпилепсии [29]. В Центральном Иране в 2016 г. среди 1915 больных с эпилепсией у 194 пациентов (10%) диагностирована ЮМЭ [34].

В Индии в 1998 и 2016 гг. проведены исследования, по результатам которых частота встречаемости ЮМЭ среди всех форм эпилепсии увеличилась с 4,9 до 8,3% [40, 41].

Эпидемиология юношеской миоклонической эпилепсии в России. В России крупное исследование эпидемиологии эпилепсии проведено Л.Е. Мильчаковой в 2008 г. [42] с единым методологическим подходом в разных регионах, однако в рамках этого исследования не выделялись клинические формы ИГЭ. Кроме того, в исследовании были включены только пациенты старше 14 лет, что не позволяет использовать данное крупномасштабное эпидемиологическое исследование для оценки эпидемиологии ЮМЭ. В других доступных анализах исследованиях, посвященных эпидемиологии ИГЭ в нашей стране, не использовались единые подходы к классификации эпилептических синдромов, а также общие схемы эпидемиологического анализа, не рассматривалась частота встречаемости отдельных форм ИГЭ [43–50]. При анализе литературы найдены данные о частоте встречаемости ЮМЭ лишь по отдельным регионам нашей страны. В процессе оценки эпидемиологии ЮМЭ в Волгоградском регионе было выявлено, что ее частота среди всех форм эпилепсии составляет 7%, а среди всех ИГЭ — 27% [33]. При проведении исследования клинико-эпидемиологической характеристики эпилепсии у детей в Тульской области показано, что ИГЭ была

Таблица 2. Частота встречаемости ЮМЭ в разных странах

Страна	ЮМЭ среди ИГЭ, %	ЮМЭ среди всех эпилепсий, %	Год исследования	Источник
Бразилия		2,8	1999	[31]
США (штат Коннектикут)	9,6	2	1999	[37]
Ирландия	18		2007	[30]
Дания	38,5	7,9	2005	[35]
Шотландия		3,5	2009	[32]
Франция		5,3	2001	[38]
Норвегия	41,7	5	2000	[36]
Норвегия		9,3	2017	[39]
Саудовская Аравия		10,2	1994	[23]
Иран		8,7	2015	[29]
Иран		10	2016	[34]
Индия		4,9	1998	[40]
Индия		8,3	2016	[41]
Россия (г. Москва)	13		2015	[51]
Россия (Волгоградский регион)	34	7	2015	[33]
Россия (Тульская область)	10	4,1	2005	[50]
Россия (Забайкальский край)	10,71	1,07	2015	[52]

диагностирована в 177 случаях из 653 (40%); ЮМЭ диагностирована в 18 (10%) случаях и составила 4,1% среди всех форм эпилепсии [51]. В исследование на базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в Москве были включены 106 пациентов с ЮМЭ, которые составили 13% среди пациентов со всеми формами ИГЭ [52].

По данным регистра детей с эпилепсией и судорожными синдромами до 18 лет, в Забайкальском крае распространенность ЮМЭ в 2014 г. на 1000 детей составила 0,06, в структуре эпилепсии в целом – 1,07% (12 из 1125), а среди идиопатических форм – 10,71% (12 из 112) [53].

Заключение. Результаты проведенного системного анализа работ по эпидемиологии эпилепсии, базирующихся на изучении заболеваемости и распространенности, показали значительный разброс методологических подходов. Изучение

эпидемиологии эпилепсии в нашей стране проводится уже на протяжении 100 лет, однако данные о ЮМЭ до настоящего времени разрозненны и представляют собой исследования эпидемиологических особенностей этого заболевания в отдельных городах, районах, областях; также до настоящего времени отсутствует достоверная статистика заболеваемости ЮМЭ. Проведенный анализ свидетельствует о необходимости выполнения эпидемиологических исследований в регионах по единым критериям с созданием регистра больных ЮМЭ. Изучение факторов риска, эпидемиологических показателей (заболеваемости, распространенности и исходов) ЮМЭ позволит разработать персонализированный подход к прогнозированию, профилактике, диагностике и лечению, а также диспансерному наблюдению данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Engel JJ. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47(9):1558–68. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x
- Nordi DR. Idiopathic generalized epilepsies recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:48–56. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00313.x
- Asadi-Pooya AA, Emami M, Sperling MR. A clinical study of syndromes of idiopathic (genetic) generalized epilepsy. *J Neurol Sci*. 2013;324(1–2):113–7. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.014
- Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:10–4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00309.x
- Martinez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006;129(5):1269–80. doi: 10.1093/brain/awl048
- Шнайдер НА, Шилкина ОС, Петров КВ и др. Частота встречаемости клинических фенотипов юношеской миоклонической эпилепсии: пилотное исследование в Сибирском федеральном округе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;(3):27–33 [Shneider NA, Shilkina OS, Petrov KV, et al. Frequency of occurrence of clinical phenotypes of juvenile myoclonic epilepsy: a pilot study in the Siberian Federal District. *Epilepsiya I Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2016;(3):27–33 (In Russ.)].

7. Карлов ВА, Фрейдкова НВ. Юношеская миоклоническая эпилепсия. В кн.: Карлов ВА, редактор. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. С. 244–8 [Karlov VA, Freidkova NV. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Karlov VA, editor. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. P. 244–8].
8. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand.* 1985;72(5):339–59. doi: 10.1111/j.1600-0404.1985.tb00900.x
9. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of errors involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia.* 1991;32(5):672–6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb04708.x
10. Artyukhov IP, Shilkina OS, Shnayder NA, et al. Case report of management problem of juvenile myoclonic epilepsy. *Case Rep Clin Med.* 2016;(5):217–24.
11. Janz D, Christian W. Impulsive-petit mal. *Dtsch Z Nervenheilkd.* 1957;176:346–88. doi: 10.1007/BF00242439
12. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1989 Jul-Aug;30(4):389–99.
13. Bureau M, Genton P, Dravet C, et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 5th ed. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2012. P. 305–28.
14. Hantus S. Idiopathic generalized epilepsy syndromes of childhood and adolescence. In: Wyllie E, editor. *Treatment of epilepsy*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2011. P. 260–5.
15. Medscape (internet site): Carroll E, DO. Juvenile Myoclonic Epilepsy. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2016. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1185061-overview>
16. Camfield CS, Striano P, Camfield PR. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 Jul;28(1):15–7. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.06.024
17. Шнайдер НА, Павлова ОМ, Садыкова АВ, Шаравии ЛК. Роль клинико-генеалогического анализа и амбулаторного мониторинга ЭЭГ в ранней диагностике абсансных форм эпилепсии. Вестник Клинической больницы №51. 2008;3(3):21–8 [Shneider NA, Pavlova OM, Sadykova AV, Sharavii LK. The role of clinical genealogy analysis and outpatient monitoring of EEG in early diagnosis of the absence of epilepsy. *Vestnik Klinicheskoi Bol'nitsy № 51.* 2008;3(3):21–8 (In Russ.)].
18. Vádlamudi L, Milne RL, Lawrence K, et al. Genetics of epilepsy: the testimony of twins in the molecular era. *Neurology.* 2014;83(1):1042–8. doi: 10.1212/WNL.0000000000000790
19. Ottman R. Analysis of genetically complex epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46:7–14. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00350.x
20. Delgado-Escueta AV. Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Curr.* 2007;7(3):61–7. doi: 10.1111/j.1535-7511.2007.00171.x
21. Шнайдер НА, Шилкина ОС, Петров КВ и др. Клинико-генетическая гетерогенность юношеской миоклонической эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;(2):20–36 [Shneider NA, Shilkina OS, Petrov KV, et al. Clinical and genetic heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya.* 2016;(2):20–36 (In Russ.)].
22. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology.* 1984;34:285–94. doi: 10.1212/WNL.34.3.285
23. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia.* 1994;35:285–96. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02432.x
24. Gram L, Alving J, Sagild JC, et al. Juvenile myoclonic epilepsy in unexpected age groups. *Epilepsy Res.* 1988;2(2):137–40. doi: 10.1016/0920-1211(88)90032-0
25. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 1996;47:912–8. doi: 10.1212/WNL.47.4.912
26. Shilkina OS, Petrov KV, Diuzhakova AV, et al. Frequency of juvenile myoclonic epilepsy phenotypes in Siberia. *World J Neurosci.* 2016; 6:32–6. doi: 10.4236/wjns.2016.61004
27. Sunquist A. Juvenile myoclonic epilepsy: events before diagnosis. *Epilepsy.* 1990;3: 189–92. doi: 10.1016/0896-6974(90)90045-Z
28. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Engel P, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. P. 2389–400.
29. Asadi-Pooya AA, Hashemzahi Z, Emami M. Epidemiology and clinical manifestations of juvenile myoclonic epilepsy (JME) in Iran. *Neurol Sci.* 2015 May;36(5):713–6. doi: 10.1007/s10072-014-2021-0
30. Mullins GM, O'Sullivan SS, Neligan A, et al. A study of idiopathic generalised epilepsy in an Irish population. *Seizure.* 2007 Apr;16(3): 204–10. doi: 10.1016/j.seizure.2006.12.007
31. Figueredo R, Trevisol-Bittencourt PC, Ferro JB. Clinical-epidemiological study of patients with juvenile myoclonic epilepsy in Santa Catarina State, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999 Jun;57(2B):401–4. doi: 10.1590/S0004-282X1999000300010
32. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology.* 2009;73:1041–5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b9c86f
33. Беляев ОВ, Волкова ЕА. Особенности эпидемиологии и лечения юношеской миоклонической эпилепсии в Волгоградской области по данным медицинского центра неврологии, диагностики и лечения эпилепсии «ЭпиЦентр». В кн.: Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов. Санкт-Петербург; 2015. С. 43–4 [Belyaev OV, Volkova EA. Features of epidemiology and treatment of juvenile myoclonic epilepsy in the Volgograd region according to the data of the medical center of neurology, diagnosis and treatment of epilepsy «EpiCentre». In: *Epileptologiya v sisteme neironauk. Sbornik materialov* [Epileptology in the system of neuroscience. Collection of materials]. St. Petersburg; 2015. P. 43–4].
34. Najafi MR, Najafi MA, Safaei A. Association of family history of epilepsy with earlier age onset of juvenile myoclonic epilepsy. *Iran J Child Neurol.* 2016;10(2):10–5.
35. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, et al. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia.* 2005 Jun;46(6):956–60. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.51204.x
36. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia.* 2000 Jul;41(7):802–10. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00246.x
37. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia.* 1999 Apr;40(4):439–44. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00738.x
38. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie. *Epilepsia.* 2001;42:464–75. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.31400.x
39. Syvertsen M, Hellum MK, Hansen G, et al. Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people <30 years of age — A population-based study in Norway. *Epilepsia.* 2017 Jan;58(1): 105–12. doi: 10.1111/epi.13613
40. Murthy JMK, Yangala R, Srinivas M. The syndromic classification of the International League Against Epilepsy: a hospital-based study from South India. *Epilepsia.* 1998;39:48–54. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01273.x
41. Desai D, Desai S, Jani T. Juvenile myoclonic epilepsy in Rural Western India: Not Yet a Benign Syndrome. *Epilepsy Res Treat.* 2016;2016:1435150. Epub 2016 Oct 13.
42. Мильчакова ЛЕ. Эпилепсия в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2008. 39 с. [Mil'chakova LE. *Epilepsiya v otdel'nykh sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii: epidemiologiya, klinika, sotsial'nye aspekty, vozmozhnosti optimizatsii farmakoterapii* [Epilepsy in selected subjects of the Russian Federation: epidemiology, clinic, social aspects, the possibilities of optimizing pharmacotherapy]. Author's abstract. Diss. ... Doct. Med. Sci. Moscow; 2008. 39 p.].
43. Земцов АИ, Спицина ТА. Эпидемиология эпилепсии в Кировской области. Вятский медицинский вестник. 2005;(1):43

- [Zemtsov AI, Spitsina TA. Epidemiology of epilepsy in the Kirov region. *Vyatskii Meditsinskii Vestnik*. 2005;(1):43 (In Russ.)].
44. Балханова РБ, Шпрах ВВ. Эпидемиология эпилепсии в республике Бурятия. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005;52(3):77-81 [Balkhanova RB, Shprakh VV. Epidemiology of epilepsy in the Republic of Buryatia. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal (Irkutsk)*. 2005;52(3):77-81 (In Russ.)].
45. Бирюкбаева ГН, Николаева АА, Винокуров ЕВ и др. Эпидемиология эпилепсии среди взрослого населения г. Якутска. Якутский медицинский журнал. 2010;(1):26-8 [Biryukbaeva GN, Nikolaeva AA, Vinokurov EV, et al. Epidemiology of epilepsy among the adult population of Yakutsk. *Yakutskii Meditsinskii Zhurnal*. 2010;(1):26-8 (In Russ.)].
46. Доронин БМ, Монгуш ХД. Эпидемиология эпилепсии в республике Тыва. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(3):64-6 [Doronin BM, Mongush KhD. Epidemiology of epilepsy in the Republic of Tuva. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011; 111(3):64-6 (In Russ.)].
47. Волков ИВ, Калина ОК, Бирюкова ЕЮ. Эпидемиология эпилепсии в Новосибирской области. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003;103(9):63-5 [Volkov IV, Kalina OK, Biryukova EYu. Epidemiology of epilepsy in the Novosibirsk region. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2003;103(9):63-5 (In Russ.)].
48. Магалов ШИ, Нуриев МН, Азизова НХ, Гасанов НФ. Клинико-эпидемиологическое изучение эпилепсии в популяции Нахичеванской автономной республики. Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2012;(4):193-7 [Magalov ShI, Nuriev MN, Azizova NK, Gasanov NF. Clinical and epidemiological study of epilepsy in the population of the Nakhichevan Autonomous Republic. *Vestnik Obrazovaniya i Razvitiya Nauki Rossiiskoi Akademii Estestvennykh Nauk*. 2012;(4):193-7 (In Russ.)].
49. Нурмухаметова СР, Магжанов РВ. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в г. Стерлитамак. Медицинский вестник Башкортостана. 2011;6(4):115 [Nurmukhametova SR, Magzhanov RV. Clinical and epidemiological characteristics of epilepsy in Sterlitamak. *Meditsinskii Vestnik Bashkortostana*. 2011;6(4):115 (In Russ.)].
50. Шаравий ЛК. Распространенность эпилепсии и эпилептических синдромов в детской популяции республики Тыва. Сибирское медицинское обозрение. 2010;61(1):64-7 [Sharavii LK. The prevalence of epilepsy and epileptic syndromes in the children's population of the Republic of Tyva. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2010;61(1):64-7 (In Russ.)].
51. Петрухин АС, Калинина ЛВ, Анпилогова ИЭ. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии у детей, проживающих в Тульской области. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2004;83(6):101-3 [Petrukhin AS, Kalinina LV, Anpilogova IE. Clinical and epidemiological characteristics of epilepsy in children living in the Tula region. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2004;83(6):101-3 (In Russ.)].
52. Мухин КЮ, Фрейдкова НВ, Глухова ЛЮ и др. Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного ка-тамнеза. Русский журнал детской неврологии. 2015;10(4):7-16 [Mukhin KYu, Freidkova NV, Glukhova LYu, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: focus on the effectiveness of therapy and the frequency of recurrence according to the long-term catamnesis data. *Russkii Zhurnal Detskoi Nevrologii*. 2015;10(4):7-16 (In Russ.)].
53. Маруева НА, Шнайдер НА, Шутьмин 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. Epidemiology of epilepsy and convulsive syndromes in the children's population of the Trans-Baikal Territory. *Zabaikal'skii Meditsinskii Vestnik*. 2015;(2):119-28 (In Russ.)].

Поступила 18.04.2017

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, Цевцивадзе Е.Б.³, Нурмухаметова С.Р.¹

¹Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ²Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «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

¹450008 Уфа, ул. Ленина, 3; ²127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ³101000 Москва, ул. Покровка, 22а

Анализ гормонально-зависимой патологии у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией

Цель — изучить особенности проявления гормональных отклонений у женщин с ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) и провести сравнительный анализ выявленных синдромов.

Пациенты и методы. Проанализированы гормональные нарушения у 48 женщин детородного возраста, страдающих ЮМЭ и принимающих противоэпилептические препараты (ПЭП) на протяжении года и более в режиме моно- и битерапии.

Результаты. У 66,7% пациенток выявлена гормональная дисфункция яичников, проявляющаяся развитием синдрома поликистозных яичников, гипогонадизма, изолированной гиперандрогенемии и гипопрогестеронемии. Клинически выявленные синдромы чаще проявлялись развитием нерегулярного менструального цикла у 29% пациенток. Сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов не показал их отличий от клинических особенностей ЮМЭ, однако при изолированной гиперандрогенемии отмечен наиболее ранний возраст дебюта заболевания, а также отсутствие пациенток с нерегулярным менструальным циклом при изолированной гипопрогестеронемии. Применение различных ПЭП не влияло на частоту встречаемости гормональных отклонений, что требует дальнейшего изучения, включения в исследование большего числа пациенток, принимающих различные ПЭП.

Ключевые слова: юношеская миоклоническая эпилепсия; противоэпилептическая терапия; фолликулостимулирующий гормон; лютеинизирующий гормон; эстрадиол; тестостерон; прогестерон; синдром поликистозных яичников; гиперандрогенемия; гипопрогестеронемия; гипогонадизм.

Контакты: Диана Викторовна Анисимова; diana_anisimova@mail.ru

Для ссылки: Анисимова ДВ, Магжанов РВ, Власов ПН и др. Анализ гормонально-зависимой патологии у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):32–38.

Analysis of hormone-dependent pathology in female patients with juvenile myoclonic epilepsy

Anisimova D.V.¹, Magzhanov R.V.¹, Vlasov P.N.², Petrukhin V.A.³, Tsevtivadze E.B.³, Nurmukhametova S.R.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 450008; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ³22a, Pokrovka St., Moscow 101000

Objective: to study the characteristics of manifestations of hormonal abnormalities in women with juvenile myoclonic epilepsy (JME) and to comparatively analyze identified syndromes.

Patients and methods. Hormonal disorders were analyzed in 48 reproductive-aged women with JME, who had received antiepileptic drug (AED) mono- and bitherapy during one or more years.

Results. 66.7% of the patients were found to have ovarian hormonal dysfunction manifesting itself as the development of polycystic ovary syndrome, hypogonadism, isolated hyperandrogenism, and hypoprogesteronemia. Clinically detected syndromes frequently appeared as menstrual irregularity in 29% of the patients. Comparative analysis of hormone-dependent syndromes showed that there were no differences in the clinical features of JME, but the earliest age at onset in isolated hyperandrogenism, and no patients with menstrual irregularity in the presence of isolated hypoprogesteronemia. The use of different AEDs had no impact on the incidence of hormonal abnormalities, which requires further investigation and its inclusion of a greater number of patients receiving various AEDs.

Keywords: juvenile myoclonic epilepsy; antiepileptic therapy; follicle-stimulating hormone; luteinizing hormone; estradiol; testosterone; progesterone; polycystic ovary syndrome; hyperandrogenism, hypoprogesteronemia; hypogonadism.

Contact: Diana Viktorovna Anisimova; diana_anisimova@mail.ru

For reference: Anisimova DV, Magzhanov RV, Vlasov PN, et al. Analysis of hormone-dependent pathology in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):32–38.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-32-38>

Эпилепсия по-прежнему остается одним из самых распространенных заболеваний нервной системы. Частота ее встречаемости варьирует от 1 до 1,5%. В мире эпилепсией страдают более 50 млн человек [1, 2]. Соотношение лиц мужского и женского пола примерно одинаковое, однако эпилепсии у женщин уделяется повышенное внимание, связанное с особыми физиологическими состояниями, присущими только женщинам, а также с возрастающей ролью женщин в социальных сферах общества [3–5]. У женщин с эпилепсией чаще, чем в общей популяции, регистрируются нейроэндокринные и обменные нарушения [6, 7]. Исследователями зарегистрированы различные нарушения менструального цикла у женщин с эпилепсией: аменорея, дисменорея, метроррагии, ациклические кровянистые выделения и т. д. [7, 8].

Во время эпилептического припадка происходит увеличение синтеза эндорфинов, содержания серотонина и гамма-аминомасляной кислоты, изменение синтеза гормонов: происходит снижение уровня сывороточного дофамина, что, в свою очередь, приводит к увеличению синтеза лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пролактина. В результате нарушения секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ формируется синдром гипергонадотропного гипогонадизма (поликистоз яичников, ановуляторные расстройства, сексуальные дисфункции, задержка полового развития) [7].

Особое внимание уделяется изучению синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин с эпилепсией, интерес к которому стали проявлять после публикации работ A. Herzog, выявившего проявления СПКЯ у 20% женщин с височной эпилепсией [7]. Однако работ по изучению данной гинекологической патологии у женщин с идиопатическими формами эпилепсии (ИГЭ) практически нет [9].

В этиологии СПКЯ у пациенток с эпилепсией не выделен ведущий фактор [7, 10, 11]. Дискуссионными также остаются вопросы, связанные с ролью противосудорожных препаратов (ПЭП) в развитии гормональных отклонений. Одни авторы ведущую роль в развитии нейроэндокринных нарушений (в частности, СПКЯ) отводят препаратам группы вальпроевой кислоты (ВК), другие авторы подобной зависимости не выявляют [12–16].

Цель исследования — изучить особенности проявления гормональных отклонений у женщин с ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) и провести сравнительный анализ выявленных синдромов.

Пациенты и методы. Мы наблюдали 48 женщин в возрасте 18–30 лет, страдающих ЮМЭ и получающих ПЭП на протяжении года и более в режиме моно- и биперарии. В качестве контрольной группы обследованы 15 здоровых женщин, идентичных по возрасту, с благоприятной наследственностью, у них проводились гормональные исследования. Все женщины подписали информированное добровольное согласие на проведение гормональных исследований. Критериями включения пациенток в исследование были: репродуктивный возраст, установленный диагноз ЮМЭ, прием ПЭП на протяжении года и более. Критериями исключения из исследования были: прием заместительной гормональной терапии и средств, влияющих на ЦНС, не менее чем за 6 мес до начала исследования, а также наличие психических отклонений.

У всех пациенток собирали анамнез по специально разработанной анкете, отслеживали динамику развития за-

болевания, всем проводили неврологический осмотр, рентгеновскую компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию головного мозга, электроэнцефалографию (ЭЭГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Ремиссией неврологического заболевания считали отсутствие его клинических проявлений на протяжении года и более. У 4 пациенток зарегистрирована клинко-электроэнцефалографическая ремиссия по результатам двухчасового видео-ЭЭГ-мониторинга. При необходимости пациенток осматривал гинеколог-эндокринолог.

Гормональные исследования: ЛГ, ФСГ, тестостерон (Т), эстрадиол (Ээ) проводили в середине фолликулярной фазы, на 5–7-й день менструального цикла, уровень прогестерона (ПГ) определяли в середине лютеиновой фазы при наличии регулярного 28–30-дневного цикла (n=20). Пациенток с регулярным циклом было зарегистрировано 34, однако уровень ПГ определили лишь у 20 из них ввиду того, что не все пациентки приезжали для повторного забора крови в середине лютеиновой фазы. Определение концентраций гормонов в сыворотке крови женщин проводили с использованием иммуноферментного метода на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (США).

Результаты исследования подвергли статистической обработке с помощью пакета программ Statistica 6.0. 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 применяли дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису с множественным сравнением рангов. Сравнение совокупностей по качественным признакам проводилось с использованием четырехпольной таблицы (критерий χ^2 Пирсона). Для исследования связей между характеристиками выборки использовали расчеты ранговой корреляции Спирмена и линейной корреляции Пирсона. Кроме того, для этой же цели применяли также таблицы сопряжения 2×2 с расчетом точного критерия Фишера. Для таких расчетов объекты шкалируемых переменных после сортировки были поделены на две группы (выборки делились пополам): одна — с низкими, другая — с более высокими значениями показателя. Оценки коэффициентов корреляции и критерия Фишера считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Всего в исследование включено 48 пациенток, принимающих препараты группы ВК — 29 (63%), леветирацетам (ЛЕВ) — 5 (11), топирамат (ТПМ) — 4 (9%), ламотриджин (ЛТД) — 1 (2%), а также комбинированную терапию препаратами группы ВК с ЛЕВ — 4 (9%), с ЛТД — 3 (6%). Две пациентки на момент определения гормональных концентраций ПЭП не принимали.

Средний возраст дебюта заболевания составил $14,26 \pm 0,82$ года, средняя продолжительность заболевания — $10,21 \pm 0,94$ года. Нерегулярный менструальный цикл выявлен у 14 (29%) пациенток, чаще на фоне приема препаратов группы ВК — 10 (71,4%), ЛЕВ — 2 (7,1%), а также комбинированной терапии ВК с ЛЕВ — 1 (7,1%), с ЛТД — 1 (7,1%). В ходе исследования было выявлено 4 ведущих гормональных синдрома: СПКЯ, гипогонадизм, изолированная гиперандрогения и гипопрогестеронемия. СПКЯ оценивался согласно Роттердамским критериям, принятым в 2003 г., и включал: менструальную дисфункцию, ановуляторный

Таблица 1. Частота гормональных нарушений у пациенток с ЮМЭ при терапии различными ПЭП, n (%)

Группа терапии	СПКЯ	гипопрогестеронемия	Гормонально-зависимый синдром 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)

Таблица 2. Гормональный статус у пациенток с ЮМЭ с наличием и без СПКЯ

Гормоны	СПКЯ (n=7)	Без СПКЯ (n=41)
ФСГ, МЕ/л	6,0±4,11	5,2±1,72
ЛГ, МЕ/л	15,4±2,75*	5,69±1,02
Э ₂ , пмоль/л	274,14±135,76	257,89±53,74
Т, нмоль/л	2,97±1,93*	1,34±1,68
ПГ, нмоль/л	16,09±0,54 (n=2)	31,20±3,23 (n=18)
Примечание. * — различия между группами достоверны (p<0,05).		

Таблица 4. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ с наличием гиперандрогенемии и без нее

Гормоны	Гиперандрогенемия (n=4)	Без гиперандрогенемии (n=44)
ФСГ, МЕ/л	5,86±1,13	5,44±1,74
ЛГ, МЕ/л	6,30±1,75	6,72±1,05
Э ₂ , пмоль/л	255,2±15,76	267,14±54,78
Т, нмоль/л	3,95±0,66*	1,34±1,70
ПГ, нмоль/л	16,09±0,57 (n=2)	31,38±4,23 (n=18)
Примечание. * — различия между группами достоверны (p<0,05).		

цикл или бесплодие; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенемии, а также ультразвуковые признаки поликистозных яичников [17].

Частота гормональных нарушений у пациенток с ЮМЭ при терапии различными ПЭП представлена в табл. 1.

В целом, нарушения функции яичников были выявлены у 32 (66,7%) пациенток. Чаше 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 прини-

Таблица 3. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ с наличием гипопрогестеронемии и без нее

Гормоны	Гипопрогестеронемия (n=7)	Без гипопрогестеронемии (n=41)
ФСГ, МЕ/л	4,69±3,18	5,64±1,80
ЛГ, МЕ/л	5,15±0,85	6,94±0,04
Э ₂ , пмоль/л	288,63±4,97	257,59±5,86
Т, нмоль/л	1,97±0,97	1,64±1,18
ПГ, нмоль/л	9,60±6,98 (n=7)*	37,15±5,69 (n=13)
Примечание. * — различия между группами достоверны (p<0,05).		

Таблица 5. Гормональный статус пациенток с ЮМЭ с наличием гипергонадотропного гипогонадизма и без него

Гормоны	Гипогонадизм (n=14)	Без гипогонадизма (n=34)
ФСГ, МЕ/л	6,48±2,05*	4,92±0,80
ЛГ, МЕ/л	11,64±3,35*	4,38±0,42
Э ₂ , пмоль/л	201,11±132,23	267,97±14,85
Т, нмоль/л	1,62±0,25	1,58±0,09
ПГ, нмоль/л	31,30±5,36 (n=6)	28,84±15,61 (n=14)
Примечание. * — различия между группами достоверны (p<0,05).		

мающих ПЭП (n=2), гормональные отклонения не были выявлены.

Особенности гормонального статуса у пациенток с СПКЯ и без него отражены в табл. 2.

У женщин с СПКЯ отмечалось значительное повышение уровней Т и ЛГ — более чем в два раза, а также тенденция к снижению уровня ПГ в 1,9 раза по сравнению с пациентками, у которых СПКЯ не был диагностирован.

Особенности гормонального статуса у пациенток с изолированной гипопрогестеронемией и без нее отражены в табл. 3.

У пациенток с гипопрогестеронемией отмечалось достоверное снижение уровня ПГ более чем в 4 раза, по сравнению с пациентками, у которых его уровень оставался в норме ($p < 0,05$). Различия по остальным показателям оказались незначимыми. Однако отмечалась тенденция к повышению уровня Э₂ на 10,8%, Т — на 16,8% у пациенток с гипопрогестеронемией.

Особенности гормонального статуса у пациенток с гиперандрогенемией и без нее отображены в табл. 4.

У пациенток с гиперандрогенемией отмечалось достоверное повышение уровня Т в 2,9 раза по сравнению с пациентками, у которых уровень андрогенов оставался в норме. Кроме того, у пациенток с гиперандрогенемией отмечалась тенденция к снижению уровня ПГ в 2 раза, по сравнению с пациентками без гиперандрогенемии. Однако малое число наблюдений не позволяет сделать выводы о достоверности данных различий.

Особенности гормонального статуса у пациенток с гипергонадотропным гипогонадизмом и без него отображены в табл. 5.

У пациенток с гипогонадизмом отмечалось достоверное повышение уровня ФСГ в 1,3 раза, ЛГ — в 2,7 раза ($p < 0,05$), а также тенденция к повышению уровня Э₂ на 25% по сравнению с пациентками, у которых не было отмечено биохимических признаков гипогонадизма.

Гормональный статус пациенток с ЮМЭ с различными гормональными нарушениями представлен в табл. 6.

У пациенток с гиперандрогенемией отмечалось достоверное повышение уровня Т в 2 раза по сравнению с пациентками с гипопрогестеронемией ($p < 0,05$). Различия по другим показателям оказались незначимыми.

В целом, СПКЯ выявлен у 7 (14,6%) пациенток, чаще на фоне приема препаратов группы ВК ($n=5$), но встречался и при приеме ЛЕВ ($n=1$), а также комбинированной терапии ВК с ЛТД ($n=1$). Средний возраст дебюта заболевания в данной группе составил $17,5 \pm 0,71$ года, средняя длительность заболевания — $9,86 \pm 0,71$ года, средний возраст пациенток — около 24 лет. У 71,4% пациенток дебют заболевания совпал с периодом менархе ($n=5$), и лишь у 1 (14,3%) пациентки дебют заболевания отмечался до и после наступления менархе. У 4 (57,1%) пациенток менструальный цикл был регулярным, в то время как нерегулярность цикла отмечена у 3 (42,8%). В ремиссии были 3 (42,8%) пациентки, миоклонические припадки продолжали регистрироваться у 1 (14,4%) пациентки, миоклонии в сочетании с генерализованными тонико-клоническими припадками (ГТКП) — у 3 (42,8%). Сочетание биохимических признаков гиперандрогенемии с менструальной дисфункцией выявлено у 5 (71,4%) пациенток. Сочетание менструальной дисфункции с признаками поликистозных яичников (при УЗИ) — в 2 (28,6%) случаях. Среди пациенток с менструальной дисфункцией у 3 (42,9%) выявлен нерегулярный менструальный цикл, у 2 (28,6%) — дисфункциональные маточные кровотечения. Выпадение волос, прибавка массы тела отмечены у 2 (28,6%) пациенток, принимающих препараты группы ВК.

Изолированная гиперандрогенемия выявлена у 4 (8,7%) пациенток, принимающих препараты группы ВК в монотерапии. Средний возраст дебюта заболевания составил $12,8 \pm 2,83$ года, средняя длительность заболевания — около 10 лет, средний возраст пациенток — $22,8 \pm 2,12$ года.

У большинства пациенток данной группы дебют заболевания совпал с периодом менархе (75%; $n=3$), и лишь у одной пациентки заболевание возникло до наступления мenses. Нерегулярный менструальный цикл выявлен у 3 (75%) пациенток данной группы, регулярный цикл отмечен у одной пациентки. Миоклонические припадки продолжались у одной пациентки, в ремиссии состояли 3 (75%) женщины данной группы. Ни у одной из пациенток данной группы не зарегистрировано клинических признаков гиперандрогенемии. По данным литературных источников, клинические проявления гиперандрогенемии, в частности гирсутизм, встречаются достаточно редко [18].

Гипопрогестеронемия выявлена у 7 (17,4%) пациенток. Эти пациентки принимали препараты группы ВК ($n=6$), а также комбинированную терапию ВК с ЛЕВ ($n=1$). Средний возраст дебюта заболевания составил $17,5 \pm 0,71$ года, средняя длительность заболевания — $9,5 \pm 2,12$ года, средний возраст пациенток — 23 года. У 6 (85,7%) пациенток данной группы дебют заболевания совпал с периодом появления мenses, у одной пациентки — до наступления первых менструаций. В ремиссии состояли 2 (28,6%) женщины данной группы, миоклонические приступы продолжались у 3 (42,8%), миоклонии в сочетании с ГТКП, а также изолированные ГТКП — у одной пациентки. У всех пациенток данной группы менструальный цикл был регулярным.

Биохимические признаки гипогонадизма выявлены у 14 (30,4%) пациенток с ЮМЭ, принимающих: препараты группы ВК — 9 (64,3%), препараты группы ЛЕВ — 1 (7,1%), а также комбинированную терапию вальпроатов с ЛЕВ — 2 (14,3%), с ЛТД — 2 (14,3%). Средний возраст дебюта заболевания в данной группе составил $15,93 \pm 0,71$ года, средняя длительность заболевания — $24,79 \pm 3,54$ года, средний возраст пациенток — около 25 лет. У большинства пациенток данной группы дебют заболевания также приходился на период менархе — 10 (71,4%), у 2 (14,3%) пациенток дебют заболевания наступил до и у 2 (14,3%) — после установления мenses. Жалобы на нерегулярный цикл предъявляли 5 (35,71%) женщин с ЮМЭ, регулярный цикл отмечен у 9 (64,29%). В ремиссии состояли 3 (21,4%) женщины, миоклонии продолжались у 5 (35,7%) пациенток, миоклонии + ГТКП — у 6 (42,9%) пациенток.

Сравнительный анализ выявленных синдромов по вышеуказанным параметрам представлен в табл. 7.

Достоверных различий между выявленными гормональными синдромами в зависимости от возраста, длительности заболевания и возраста дебюта заболевания выявлено не было ($p > 0,05$). Средний возраст пациенток варьировал в пределах 23–25 лет, средняя длительность заболевания — 10–11 лет. Наибольший разброс выявлен в среднем возрасте дебюта заболевания от 13 до 18 лет. У пациенток с гипопрогестеронемией отмечен наиболее поздний дебют заболевания — 17,5 года, в то время как средний возраст дебюта заболевания у пациенток с гиперандрогенемией составил 12,8 года.

Сравнительный анализ гормональных синдромов в зависимости от возраста дебюта приступов представлен в табл. 8.

У пациенток, независимо от характера гормонального синдрома, дебют заболевания приходился на период менархе более чем в 70% случаев. Межгрупповые различия незначимы.

Таблица 6. Гормональный статус у пациенток с ЮМЭ с различными гормональными нарушениями

Гормоны	СПКЯ (n=7)	Гормонально-зависимый синдром гипопрогестеро- немия (n=7)	гиперандро- генемия (n=4)	гипогона- дизм (n=14)
ФСГ, МЕ/л	6,0±4,11	4,69±3,18	5,86±1,13	6,48±2,05
ЛГ, МЕ/л	15,4±2,75	5,15±0,85	6,30±1,75	11,64±3,35
Э ₂ , пмоль/л	274,14±135,76	288,63±4,97	255,2±15,76	201,11±132,23
Т, нмоль/л	2,97±1,93	1,97±0,97*	3,95±0,66*	1,62±0,25
ПГ, нмоль/л	16,09±0,54 (n=2)	9,60±6,98 (n=7)	16,09±0,57 (n=2)	31,30±5,36 (n=6)

Примечание. * — различия между группами достоверны (p<0,05).

Таблица 7. Сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов в зависимости от возрастных критериев у пациенток с ЮМЭ

Параметр	СПКЯ (n=7)	Гормонально-зависимый синдром гипопрогестеро- немия (n=7)	гиперандро- генемия (n=4)	гипогона- дизм (n=14)
Возраст дебюта, годы	13,86±4,24	17,5±0,71	12,8±2,83	15,93±0,71
Возраст, годы	23,71±3,54	23±1,41	22,8±2,12	24,79±3,54
Длительность заболевания, годы	9,86±0,71	9,5±2,12	10±1,11	10,93±2,83

Примечание. * — различия между группами достоверны (p<0,05).

Таблица 8. Сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов в зависимости от возраста дебюта приступов, n (%)

Возраст дебюта	СПКЯ (n=7)	Гормонально-зависимый синдром гипопрогестеро- немия (n=7)	гиперандро- генемия (n=4)	гипогона- дизм (n=14)
До менархе	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (25)	2 (14,3)
Менархе	5 (71,4)	6 (85,7)	3 (75)	10 (71,4)
После установления цикла	1 (14,3)	—	—	2 (14,3)

Таблица 9. Сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов у пациенток с ЮМЭ в зависимости от регулярности цикла, n (%)

Менструальный цикл	СПКЯ (n=7)	Гормонально-зависимый синдром гипопрогестеро- немия (n=7)	гиперандро- генемия (n=4)	гипогона- дизм (n=14)
Регулярный	3 (42,8)*	7 (100)*	1 (25)*	9 (64,29)
Нерегулярный	4 (57,1)	—	3 (75)	5 (35,71)

Примечание. * — различия между группами достоверны в сравнении с группой гипопрогестеронемии (p<0,05).

В табл. 9 отображен сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов в зависимости от регулярности цикла.

У пациенток с СПКЯ и изолированной гиперандрогенемией достоверно реже наблюдался регулярный менструальный цикл, нежели у пациенток с гипопрогестеронемией. Изолированная гипопрогестеронемия не сопровождалась наличием нерегулярного менструального цикла.

В табл. 10 отображен сравнительный анализ выявленных синдромов в зависимости от характера припадков.

У пациенток с различными гормональными синдромами не обнаружено достоверных различий в характере выявленных припадков.

Дальнейший анализ заключался в поиске корреляционных взаимосвязей гормональных показателей и клинических особенностей ЮМЭ. У пациенток с СПКЯ взаимосвя-

Таблица 10. Сравнительный анализ гормональных синдромов у пациенток с ЮМЭ в зависимости от характера припадков, n (%)

Характер припадков	Гормонально-зависимый синдром			
	гипопрогестеро- немия (n=7)	СПКЯ (n=7)	гипогона- дизм (n=14)	гиперандро- генемия (n=4)
Миоклонии	3 (42,8)	1 (14,4)	5 (35,7)	1 (25)
Миоклонии + ГТКП	1 (14,3)	3 (42,8)	6 (42,9)	—
ГТКП	1 (14,3)	—	—	—
Ремиссия	2 (28,6)	3 (42,8)	3 (21,4)	3 (75)

зи между концентрацией ЛГ и проводимой лекарственной терапией обнаружено не было. Высокий уровень Т выявлялся при раннем дебюте заболевания (до полового созревания), и наоборот — при позднем дебюте заболевания (после наступления менархе) отмечалось снижение уровня Т, хотя он и оставался в пределах нормального диапазона ($p < 0,05$). Также отмечалась связь высоких концентраций Э₂ с увеличением длительности заболевания, однако различия оказались статистически незначимы ($p > 0,05$). В период ремиссии уровень ФСГ оказался статистически более низким ($p = 0,00285$).

В группах пациенток с изолированной гиперпрогестеронемией и гиперандрогенемией корреляционная взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания не выявлена.

В группе гипогонадизма выявлено снижение уровня Э₂ с увеличением длительности заболевания ($p < 0,05$), а также наиболее высокий уровень ЛГ при дебюте заболевания в период menses ($p < 0,03497$).

Таким образом, нарушение функции яичников, включающие СПКЯ, гипогонадизм, изолированную гипопрогестеронемию и гиперандрогенемию, выявлены у 32 (66,7%) пациенток. Гормонально-зависимые синдромы достоверно чаще развивались при увеличении длительности заболевания (гипогонадизм), при дебюте заболевания в пе-

риод становления менструальной функции (гипогонадизм), а также при дебюте заболевания до полового созревания (СПКЯ). Клиническими проявлениями синдромов служили различные нарушения менструального цикла, наиболее часто — нерегулярность менструального цикла (у 29% пациенток; $n = 14$), за исключением гиперпрогестеронемии, которая клинически не сопровождалась нарушениями менструального цикла. У пациенток не только с СПКЯ, но и с изолированной гиперандрогенемией выявлена тенденция к снижению уровня ПГ, что может способствовать учащению приступов при ЮМЭ, как и наличие изолированной гипопрогестеронемии. Однако малое число наблюдений не позволяет нам судить о достоверности полученных результатов. Сравнительный анализ гормонально-зависимых синдромов не показал различий, соответствующих клиническим особенностям ЮМЭ. Однако при наличии изолированной гиперандрогенемии отмечен наиболее ранний возраст дебюта заболевания. Кроме того, при всех выявленных синдромах более чем в 70% случаев дебют заболевания приходился на период менархе. Применение различных ПЭП на частоту встречаемости гормональных отклонений влияло недостоверно, что требует дальнейшего изучения и включения в исследование большего числа пациенток, принимающих различные ПЭП.

ЛИТЕРАТУРА

- Карлов ВА, Строганова ТА, Кожокару ИА и др. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Эпилептология в медицине XXI века. Москва: Светлица; 2009 [Karlov VA, Stroganova TA, Kozhokaru IA, et al. In: Gusev EI, Gekht AB, editors. *Epileptologiya v meditsine XXI veka* [Epileptology in medicine of the XXI century]. Moscow: Svetlitsa; 2009].
- Wiebe S, Bellhouse DR, Fallahai C, Eliasziw M. Burden of epilepsy: the Ontario Health Survey. *Can J Neurol Sci.* 1999;26:263-70. doi: 10.1017/S0317167100000354
- Власов ПН. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические эффекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; 2001. 48 с. [Vlasov PN. *Epilepsiya u zhenshchin: klinicheskie, elektrofiziologicheskie, gormonal'nye i terapevticheskie efekty: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk* [Epilepsy in women: clinical, electrophysiological, hormonal and therapeutic effects: Author's abstract. Dis. ... Dr. Med. Sci. Moscow: I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; 2001. 48 p.].
- 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 zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors]. Moscow: Medicine; 2010. 720 p.].
- Карлов ВА. Эпилепсия у женщин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение: Эпилепсия. 2006;(1):41-6 [Karlov VA. *Epilepsy in women. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* Supplement: Epilepsiya. 2006;(1):41-6 (In Russ.)].
- Harden CL. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome in epilepsy: evidence for neurogonadal disease. *Epilepsy Curr.* 2005;5(3): 142-6. doi: 10.1111/j.1535-7511.2005.00039.x
- Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Rrimary neurological mechanisms. *Seizure.* 2008;17:101-10. doi: 10.1016/j.seizure.2007.11.025
- Bauer J, Isojarvi JI, Herzog AG. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2002;73(2):121-5. doi: 10.1136/jnnp.73.2.121
- Lofgren E, Mikkonen K, Tolonen U, et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav.* 2007 Feb;10(1): 77-83. Epub 2006 Nov 13.
- Власов ПН. Синдром поликистозных яичников при эпилепсии — ятрогенная проблема? Фарматека. 2005;17:112 [Vlasov PN. *The syndrome of polycystic ovaries with epilepsy — is an iatrogenic problem? Farmateka.* 2005;17:112 (In Russ.)].
- Пылаева ОА, Воронкова КВ, Петрухин АС. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии.

- Фарматека. 2004;87(9-10):33-41 [Pylaeva OA, Voronkova KV, Petrukhin AS. Side effects and complications of antiepileptic therapy. *Farmateka*. 2004;87(9-10):33-41 (In Russ.)].
12. Власов ПН, Серова ОФ, Дранко ДВ, Филатова НВ. Гормонально-зависимая патология женской половой сферы при монотерапии вальпроатами, карбамазепином и ламотриджином. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(1):34-8 [Vlasov PN, Serova OF, Dranko DV, Filatova NV. Hormonal-dependent pathology of the female sexual sphere with monotherapy with valproate, carbamazepine and lamotrigine. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;(1):34-8 (In Russ.)].
13. Власов ПН. Фармако-гормональные взаимоотношения при эпилепсии у женщин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение: Эпилепсия. 2006;(1):47-52 [Vlasov PN. Pharmacohormonal relationships in epilepsy in women. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. Supplement: Epilepsiya. 2006;(1):47-52 (In Russ.)].
14. Betts T, Yarrow H, Dutton N, et al. 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
15. 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
16. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Nov;18(6):759-65. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.07.004
17. 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
18. Жидкова ИА, Карлов ВА, Кунькина ЮБ и др. Репродуктивный потенциал женщин, страдающих эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;(11):31-6 [Zhidkova IA, Karlov VA, Kun'kina YuB, et al. Reproductive potential of women with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;(11):31-6 (In Russ.)].

Поступила 13.04.2017

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.

Магжанов Р.В.¹, Анисимова Д.В.¹, Власов П.Н.², Петрухин В.А.³, Цевцивадзе Е.Б.³, Нурмухаметова С.Р.¹

¹Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ²Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «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

¹450008 Уфа, ул. Ленина, 3; ²127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ³101000 Москва, ул. Покровка, 22а

Изменения в когнитивной и эмоциональной сферах у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией

Цель исследования — выявить распространенность когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии) у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) и оценить роль гормонального фона, принимаемых противосудорожных препаратов (ПЭП) и течения заболевания в генезе выявленных отклонений.

Пациенты и методы. Проанализирована распространенность когнитивных нарушений и эмоционально-аффективных расстройств у 48 пациенток с ЮМЭ.

Результаты и обсуждение. Снижение когнитивных функций по Монреальской шкале оценки когнитивных функций выявлено у 12 (40%) пациенток. Наибольшие трудности пациентки испытывали при выполнении заданий на исследование памяти и абстрактное мышление. Уровень тревоги и депрессии оценивали при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, опросника депрессии Бека. Субклинические проявления тревоги по шкале HADS отмечены у 10 (33,3%) пациенток, выраженные проявления — у 4 (13,4%). Субклинические проявления депрессии по шкале HADS были у 4 (13,3%) пациенток, выраженных проявлений депрессии не было. По шкале Бека легкие проявления выявлены у 6 (20%), умеренные — у 3 (10%), выраженные — у 2 (6,7%) и тяжелые — у одной пациентки. Когнитивные функции, уровень тревоги и депрессии не зависели от возраста пациенток во время дебюта заболевания и на момент исследования, длительности заболевания, регулярности менструального цикла, режима терапии и гормонального статуса. Однако у всех пациенток отмечалась тенденция к снижению уровня эстрадиола, повышению уровня прогестерона и тестостерона по мере нарастания когнитивных и эмоциональных расстройств. Наличие миоклонических приступов в сочетании с генерализованными тонико-клоническими припадками достоверно чаще приводило к когнитивным и эмоционально-аффективным расстройствам. Расстройства в когнитивной и эмоциональной сферах встречались у пациенток вне ремиссии и зависели от характера припадков. Отсутствие различий между группами пациенток, получающих терапию различными ПЭП, обусловлено тем, что большинство пациенток принимали вальпроаты (n=19) и находились на монотерапии (n=26), а число пациенток, принимающих другие ПЭП, оказалось несопоставимо низким.

Ключевые слова: эпилепсия; когнитивные функции; эмоциональные расстройства; опросник депрессии Бека; шкала МОСА; госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS; противосудорожные препараты; эстрадиол; прогестерон; тестостерон; фолликулостимулирующий гормон; лютеинизирующий гормон.

Контакты: Диана Викторовна Анисимова; diana_anisimova@mail.ru

Для ссылки: Магжанов РВ, Анисимова ДВ, Власов ПН и др. Изменения в когнитивной и эмоциональной сферах у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):39–47.

Cognitive and emotional changes in patients with juvenile myoclonic epilepsy

Magzhanov R.V.¹, Anisimova D.V.¹, Vlasov P.N.², Petrukhin V.A.³, Tsevtivadze E.B.³, Nurmukhametova S.R.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 450008; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ³22a, Pokrovka St., Moscow 101000

Objective: to reveal the prevalence of cognitive impairment and emotional disorders (anxiety and depression) in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) and to evaluate the role of a hormonal background, taken antiepileptic drugs (AEDs), and the course of the disease in the genesis of found abnormalities.

Patients and methods. The prevalence of cognitive impairment and emotional-affective disorders was analyzed in 48 female patients with JME.

Results and discussion. Decreased cognitive functions according to the Montreal Cognitive Assessment were detected in 12 (40%) patients. The greatest difficulties were faced by the patients when they carried out the tasks used to examine memory and abstract thinking. The level of anxiety and depression was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Beck Depression Inventory (BDI). The HADS showed the subclinical manifestations of depression in 10 (33.3%) patients and their obvious ones in 4 (13.4%). The subclinical manifestations of depression, assessed by HADS scores, were detected in 4 (13.3%) patients; its obvious manifestations were absent. BDI scores indicated that there were minimal, mild, moderate, and severe manifestations in 6 (20%), 3 (10%), 2 (6.7%), and 1 patients, respectively. Cognitive functions and the level of anx-

ity and depression did not depend on the patients' age at disease onset and at the time of investigation, disease duration, menstrual cycle regularity, therapy regimen, and hormonal status. However, all the patients tended to have lower estradiol and higher progesterone and testosterone levels as cognitive and emotional disorders increased. Myoclonic seizures in conjunction with generalized tonic-clonic seizures significantly more frequently led to cognitive and emotional-affective disorders. Cognitive and emotional disorders occurred in patients without remission and depended on the nature of seizures. The absence of differences between the groups of patients treated with various antiepileptic drugs (AEDs) is due to the fact that most patients received valproates (n = 19) or monotherapy (n = 26), and the number of patients taking other AEDs proved to be incomparably small.

Keywords: epilepsy; cognitive functions; emotional disorders; Beck Depression Inventory; Montreal Cognitive Assessment; Hospital Anxiety and Depression Scale; antiepileptic drugs; estradiol; progesterone; testosterone; follicle-stimulating hormone; luteinizing hormone.

Contact: Diana Viktorovna Anisimova; diana_anisimova@mail.ru

For reference: Magzhanov RV, Anisimova DV, Vlasov PN, et al. Cognitive and emotional changes in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; (Special Issue 1):39–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-39-47>

В настоящее время достигнут определенный прогресс в лечении ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) [1, 2]. Однако с точки зрения влияния на качество жизни пациентов важным остается изучение неконвульсивных проявлений заболевания, а именно — когнитивных нарушений (КН) и изменений в эмоциональной сфере [3].

КН могут оказывать более негативное действие, чем наличие припадков. В развитии когнитивных расстройств, вызванных эпилепсией, имеется три ведущих фактора: заболевание, вызвавшее эпилепсию, наличие активных эпилептических приступов, а также влияние противоэпилептических препаратов (ПЭП) [4]. При этом ведущую роль в развитии КН играет эпилептический приступ. К приступным изменениям относятся икctalная и постикctalная амнезия. Имеются данные о возникновении в продромальном периоде брадипсихии по результатам видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) [5]. Эпилептические разряды зачастую приводят к необратимым изменениям в нейронах, способствующим их гибели. Однако межприступные КН часто остаются без внимания, особенно на ранних этапах развития заболевания. Важную роль в развитии КН играет возраст дебюта заболевания [2, 6]. Известно, что наиболее неблагоприятным для дебюта заболевания является детский возраст, когда происходит созревание головного мозга [5, 7]. По данным разных авторов, наиболее неблагоприятен в этом отношении возраст до 5 лет: дебют заболевания в данном возрасте может явиться причиной низких интеллектуальных способностей у ребенка в будущем [8, 9]. Продолжительность заболевания в большинстве исследований не коррелирует с тяжестью КН [9, 10], однако высокая частота припадков способствует нарушению памяти [7, 11].

Распространенность депрессии у пациенток с эпилепсией составляет от 11,2 до 60%, что в несколько раз выше, чем в общей популяции [12, 13]. Женщины с эпилепсией страдают депрессией в 2 раза чаще, чем мужчины [13, 14]. Депрессия у пациенток с эпилепсией может развиваться после купирования приступов, по вторично-реактивным механизмам [15].

Влияние ПЭП на когнитивные функции и эмоциональную сферу неоднозначно. С одной стороны, ПЭП могут способствовать редукции частоты приступов, с другой — у всех противосудорожных препаратов в той или иной степени выражено нейротоксическое действие, приводящее к когнитивным и эмоциональным нарушениям, в большей степени при политерапии [7, 16]. Данные метаанализов сви-

детельствуют о том, что комбинированная терапия двумя и более ПЭП оказывает значительно более неблагоприятное действие на когнитивные функции и тяжесть течения депрессивных расстройств, нежели монотерапия [4, 16–18].

Особого внимания заслуживают препараты группы топирамата (ТПМ), вызывающие дозозависимые речевые нарушения, расстройства памяти и внимания [19], но в то же время ТПМ обладает антидепрессивным действием при условии медленной титрации [20]. Однако удержание на терапии через 4 года, по данным Н.Р. Bootsma и соавт. [19], составляет 30%; при этом в половине случаев отказом от лечения послужили когнитивные расстройства, снижающие качество жизни пациентов. Препараты группы леветирацетам (ЛЕВ), по данным большинства исследователей, не оказывают неблагоприятного действия на когнитивные функции [21–23], а препараты группы ламотриджина (ЛТД) и вальпроевой кислоты (ВК) улучшают память и оказывают нормотимическое действие как в моно-, так и в политерапии [5, 24]. Однако препараты, усиливающие ГАМК-ергическую активность, в частности препараты группы ВК, могут оказывать депрессогенное действие [15].

Психосоциальные факторы, связанные с неадекватной реакцией общества на пациентов с эпилепсией, необходимость постоянного приема ПЭП, ограничения в выборе трудовой деятельности и т. д. способствуют развитию тревожно-депрессивных расстройств, которые, в свою очередь, вносят свой вклад в развитие КН [15].

Влияние уровня гормонов на когнитивные функции и психопатологическую симптоматику имеет разнонаправленный характер. Более низкий уровень эстрогенов положительно коррелирует с тревожно-депрессивной симптоматикой, причем не только у пациенток с эпилепсией, но и у женщин в период постменструального синдрома и климактерия [25, 26]. Прогестерон обладает антиконвульсивным, анксиолитическим и седативным эффектом, однако многие авторы подчеркивают его отрицательное влияние на настроение, депрессогенное действие [18, 22, 23, 26]. Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) оказывают опосредованное действие на эмоционально-аффективную сферу за счет изменения концентрации эстрадиола (Ээ) и прогестерона (ПГ) [15]. Что касается андрогенов, при депрессии у пациенток с эпилепсией повышается уровень тестостерона (Т) в крови, отмечается тенденция к агрессивному поведению [15].

Считается, что у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) практически отсутствуют

негативные изменения в когнитивной сфере; негрубые нарушения наблюдаются у 3–11% больных [27]. Однако, по мнению С.А. Tassinari и G. Rubboli [28], у пациенток с ЮМЭ лобная дисфункция приводит к когнитивным изменениям. С одной стороны, это обусловлено наличием интериктальной эпилептиформной активности, которая провоцирует КН, с другой — сами когнитивные задачи, вызывающие активацию лобных отделов мозга, провоцируют появление эпилептиформных паттернов на электроэнцефалограмме, тем самым замыкается порочный круг. В сравнении со здоровыми лицами, у пациенток с ЮМЭ отмечаются снижение скорости мышления, нарушение планирования и организации деятельности [29]. Со стороны изменений в эмоциональной сфере, по мнению О. Devinsky и соавт. [30], у пациенток с ЮМЭ чаще наблюдаются вспыльчивость, гневливо-раздраженное поведение, склонность к божемному образу жизни и аффективным вспышкам, безответственность.

Цель настоящего исследования — выявить распространенность КН, эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии) у пациенток с ЮМЭ и оценить роль гормонального фона, принимаемых ПЭП и течения заболевания в генезе выявленных отклонений.

Пациенты и методы. В исследование вошли 30 женщин в возрасте 18–30 лет с установленным диагнозом ЮМЭ, принимающих ПЭП на протяжении года и более в режиме моно- и битерапии. *Критериями исключения* были: наличие приступов за 24 ч до проводимого тестирования, наличие психических отклонений, иных заболеваний и прием других препаратов, влияющих на когнитивные функции. Все пациентки подписывали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных. Диагноз эпилепсии устанавливался клинически, на основании данных электроэнцефалографии, ВЭМ; симптоматические формы эпилепсии исключались при проведении нейровизуализации. Тип эпилептических приступов и формы эпилепсии устанавливались на основании классификации Международной противосудорожной лиги (ILAE) 1981 и 2001 гг.

Средний возраст пациенток составил $24,73 \pm 9,85$ года, средняя длительность заболевания — $10,3 \pm 2,12$ года, средний возраст дебюта заболевания — $14,87 \pm 5,66$ года. На нерегулярный менструальный цикл жаловались 10 (33,3%) женщин, у остальных 20 (66,7%) пациенток цикл был регулярным. В ремиссии состояло 7 (23,3%) женщин, приступы продолжались у 23 (76,7%) пациенток. При этом изолированные миоклонические припадки отмечены у 16 (70%) пациенток, миоклонические приступы в сочетании с генерализованными тонико-клоническими припадками (ГТКП) — у 6 (26,7%), изолированные ГТКП — у одной пациентки. Большинство пациенток принимали препараты группы ВК — 19 (63,3%), ЛЕВ — 4 (14,3%), ТПМ — 2 (6,7%), ЛТД — 1 (3,3%), а также комбинированную терапию вальпроатами с ЛЕВ — 3 (10%), с ЛТД — 1 (3,3%).

Психопатологическую квалификацию психических нарушений при эпилепсии у женщин проводили по диагностическим критериям МКБ-10. Психические нарушения рассматривались в рубрике F.06.362 — Органическое непсихотическое депрессивное расстройство в связи с эпилепсией.

Гормональные исследования включали определение в сыворотке крови гипоталамических (ЛГ, ФСГ) и стероидных половых гормонов (Э, ПГ, Т) в дни наиболее характерных изменений концентраций гормонов: в середине фоллику-

линовой фазы — на 5–7-й день цикла, уровень ПГ определяли в середине лютеиновой фазы у 10 пациенток с регулярным 28–30-дневным циклом. В эти же дни проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза, по показаниям пациенток осматривал гинеколог-эндокринолог. Для оценки КН применялась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА-тест). Для оценки эмоциональной сферы применялись госпитальная шкала тревоги и депрессии — HADS [31], шкала депрессии Бека — BDI [32].

МоСА-тест используется для скрининговой оценки когнитивной дисфункции. Тест обладает большей чувствительностью к КН при эпилепсии. Шкала позволяет оценить различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, абстрактное мышление, конструктивные навыки, счет и ориентацию. Максимально возможное число баллов составляет 30, значения ≥ 26 баллов считаются нормой.

HADS [31] создана для скринингового выявления тревоги и депрессии и состоит из двух подшкал: *подшкала А — тревога*, включающая нечетные пункты, и *подшкала В — депрессия*, включающая четные пункты. Каждому утверждению соответствуют четыре варианта ответа по нарастанию тяжести симптомов — от 0 (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). Результаты оцениваются отдельно по каждой шкале и составляют от 0 до 21 балла. Выделяют три области значений: от 0 до 7 баллов — норма, от 8 до 10 — субклинически выраженная тревога/депрессия, выше 11 баллов — клинически выраженная тревога/депрессия.

Опросник депрессии Бека [32] включает в себя 21 категорию симптомов и жалоб, каждая из которых содержит по 4–5 утверждений с балльной оценкой, соответствующих специфическим проявлениям депрессии. Отсутствие депрессии — 0–9 баллов, легкая депрессия — 10–15 баллов, умеренная депрессия — 16–19 баллов, выраженная депрессия — 20–29 баллов, тяжелая депрессия — 30–63 балла.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 7.0. Сравнение совокупностей по качественным признакам проводилось с использованием четырехпольной таблицы (критерий χ^2 Пирсона). Для исследования связей между характеристиками выборки использовали расчеты ранговой корреляции Спирмена и линейной корреляции Пирсона. Кроме того, для этой же цели применяли также таблицы сопряжения 2×2 с расчетом точного критерия Фишера. Для таких расчетов объекты шкалируемых переменных после сортировки были поделены на две группы (выборки делились пополам), одна — с низкими, другая — с более высокими значениями показателя. Оценки коэффициентов корреляции и критерия Фишера считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При проведении МоСА-теста < 26 баллов набрали 40% пациенток, нормальные показатели (≥ 26 баллов) при оценке когнитивных функций продемонстрировали 60% пациенток. Наибольшие трудности при тестировании вызывали пункты, направленные на оценку памяти (отсроченное воспроизведение слов), абстрактное внимание и речь.

Не было выявлено достоверных различий среди групп пациенток в зависимости от возраста, возраста дебюта, длительности заболевания, а также стадии заболевания и регулярности цикла ($p > 0,05$; табл. 1). Однако у пациенток с результатами МоСА-теста < 26 баллов возраст и длительность

Таблица 1. Зависимость когнитивных функций по шкале МоСА от возрастных критериев, стадии заболевания и регулярности цикла

Параметр	Пациентки с ЮМЭ (n=30)	
	МоСА-тест норма (26–30 баллов; n=18)	МоСА-тест патология (<26 баллов; n=12)
Возраст дебюта, годы	14,39±4,95	15,58±2,83
Возраст, годы	23,33±0,71	26,83±1,41
Длительность заболевания, годы	9,0±5,66	12,25±1,41
Ремиссия, n (%)	5 (27,8)	2 (16,7)
Вне ремиссии, n (%)	13 (72,2)	10 (83,3)
Нерегулярный цикл, n (%)	4 (22,2)	6 (50)
Регулярный цикл, n (%)	14 (77,8)	6 (50)

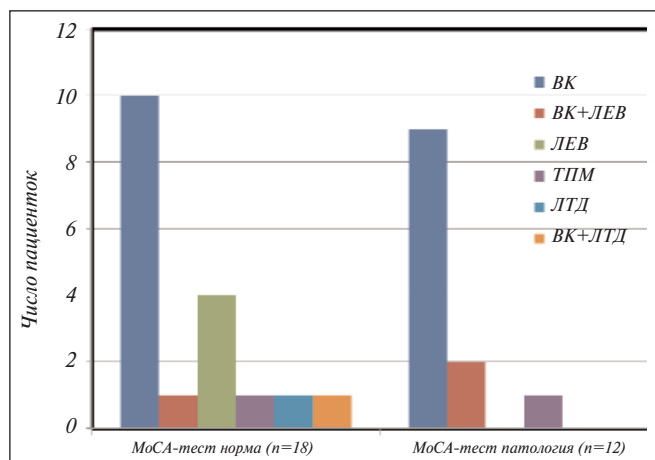


Рис. 1. Зависимость когнитивных функций по шкале МоСА от терапии различными ПЭП

заболевания оказались в среднем на 3 года выше, чем у пациенток с результатами МоСА-теста ≥ 26 баллов. Возможно, увеличение длительности заболевания положительно коррелирует с наличием когнитивной дисфункции. Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий среди групп пациенток в зависимости от стадии и регулярности цикла ($p>0,05$). Среди пациенток, набравших по результатам МоСА-теста <26 баллов, 83,3% находились вне

Таблица 2. Зависимость когнитивных функций по шкале МоСА от гормонального статуса

Гормоны	Пациентки с ЮМЭ (n=30)	
	МоСА-тест норма (26–30 баллов; n=18)	МоСА-тест патология (<26 баллов; n=12)
ФСГ, МЕ/л	5,53±2,44	4,90±1,31
ЛГ, МЕ/л	5,22±3,17	8,47±4,21
Э ₂ , пмоль/л	282,63±96,87	216,94± 43,13
Т, нмоль/л	1,37±0,53	1,76±0,14
ПГ, нмоль/л	23,91±28,63 (n=5)	22,21±39,17 (n=5)

ремиссии, что может отражать влияние заболевания на когнитивные функции. У большинства пациенток обеих групп менструальный цикл был регулярным (см. табл. 1).

Не было выявлено достоверных различий среди групп пациенток в зависимости от принимаемого ПЭП ($p>0,05$; рис. 1). Большинство пациенток, у которых выявлено снижение когнитивных функций, принимали препараты группы ВК (75%; n=9). Однако среди пациенток, у которых результаты МоСА-теста соответствовали норме, 10 (55,7%) также принимали препараты группы ВК.

Не было выявлено достоверных различий среди групп пациенток в зависимости от режима терапии. Боль-

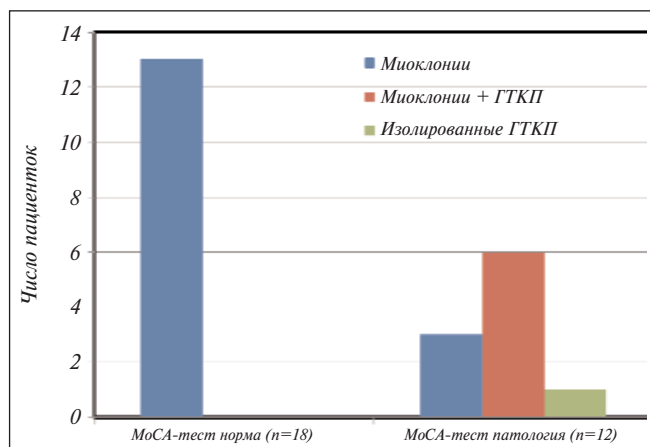


Рис. 2. Зависимость когнитивных функций по шкале МоСА от характера приступов

шинство пациенток обеих групп получали терапию двумя ПЭП, в 16 (88,9%) и 12 (83,3%) случаях соответственно ($p>0,05$).

В группе пациенток с результатами МоСА-теста ≥ 26 баллов достоверно чаще регистрировались изолированные миоклонические приступы в 13 (72,2%) случаях, в то время как в группе пациенток со снижением когнитивных функций, у 6 (50%) регистрировались миоклонические приступы в сочетании с ГТКП ($p=0,0306$; рис. 2).

Не было выявлено значимых различий среди групп пациенток в зависимости от гормонального статуса. Однако у пациенток со снижением когнитивных функций обнаружено повышение уровня ЛГ на 62,3%, Т — на 22% и снижение уровня Э₂ на 30% по сравнению с пациентками, у которых не было выявлено снижения когнитивных функций по результатам МоСА-теста, однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p>0,05$; табл. 2).

По результатам заполнения опросника депрессии Бека отсутствие депрессивных проявлений отмечено у 18 (60%) пациенток, легкие проявления депрессии — у 6 (20%), умеренные — у 3 (10%), выраженные — у 2 (6,7%), тяжелые — у одной пациентки (рис. 3).

Не было получено достоверных различий в группах пациенток в зависимости от возрастных параметров ($p>0,05$). Однако у пациенток с умеренной, выраженной и тяжелой депрессией отмечался более поздний возраст дебюта заболевания, нежели у пациенток с легкими депрессивными проявлениями или с их отсутствием (табл. 3). У всех пациенток с умеренными, выраженными и тяжелыми проявлениями депрессии продолжали регистрироваться приступы, в то время как среди пациенток с легкими депрессивными проявлениями и их отсутствием вне ремиссии находилось 72,2 и 66,7% женщин, однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p>0,05$).

Не было выявлено различий между группами пациенток в зависимости от используемого ПЭП ($p>0,05$). Большинство пациенток во всех группах принимали препараты группы ВК (рис. 4).

У пациенток с отсутствием депрессии достоверно чаще регистрировались миоклонические приступы, нежели у пациенток с легкими и умеренными проявлениями депрес-

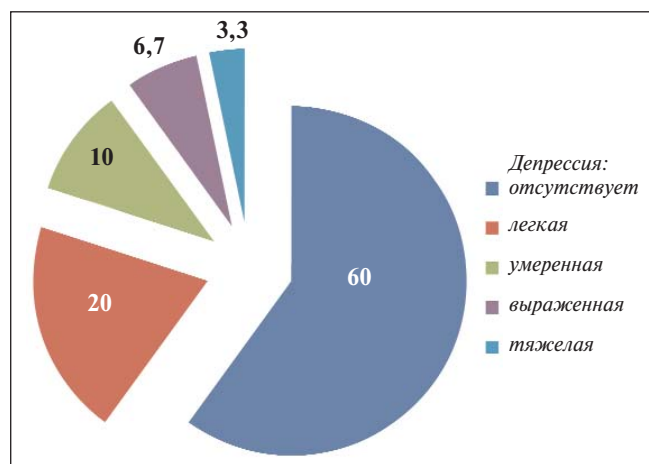


Рис. 3. Распространенность депрессии по BDI, %

ниже, чем у пациенток с отсутствием депрессии и легкими депрессивными проявлениями (табл. 4).

По госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) отсутствие депрессивных проявлений выявлено у 26 (86,7%) пациенток, субклинические проявления депрессии обнаружены у 4 (13,3%), выраженных проявлений депрессии не отмечалось.

Таблица 3. Зависимость уровня депрессии по BDI от возрастных критериев, стадии заболевания и регулярности цикла

Параметр	Выраженность депрессии по BDI (n=30)				
	норма (n=18)	легкая (n=6)	умеренная (n=3)	выраженная (n=2)	тяжелая (n=1)
Возраст дебюта, годы	14,39±6,36	14,17±3,54	18,20±2,83	17,5±2,12	15
Возраст, годы	25,06±2,83	22,67±9,90	25±2,12	27	27
Длительность, годы	10,67±3,54	10,17±11,31	7,02±4,95	9,5±2,12	12
Ремиссия, n (%)	4 (22,2)	3 (50)	—	—	—
Вне ремиссии, n (%)	14 (77,8)	3 (50)	3 (100)	2 (100)	1 (100)
Нерегулярный цикл, n (%)	7 (38,9)	1 (16,7)	1 (33,3)	1 (50)	—
Регулярный цикл, n (%)	11 (61,1)	5 (83,3)	2 (66,7)	1 (50)	1 (100)

сии ($p<0,05$). Следует отметить, что у пациенток с умеренной, выраженной и тяжелой депрессией регистрировались лишь ГТКП — в сочетании с миоклоническими приступами и изолированно (рис. 5).

Один ПЭП принимали все пациентки с умеренной, выраженной, тяжелой депрессией, 16 (88,9%) пациенток с отсутствием депрессии и 4 (66,7%) пациенток с легкими проявлениями депрессии.

Не было получено достоверных различий между группами пациенток в зависимости от гормонального статуса. Однако по мере утяжеления депрессии отмечается тенденция к снижению уровня Э₂, повышению уровней Т и ПГ ($p>0,05$). Так, у пациенток с легкими проявлениями депрессии уровень ПГ оказался на 30% выше, чем у пациенток с отсутствием депрессивных проявлений. У пациенток с выраженной депрессией уровень Э₂ оказался в 2,5 и 1,6 раза

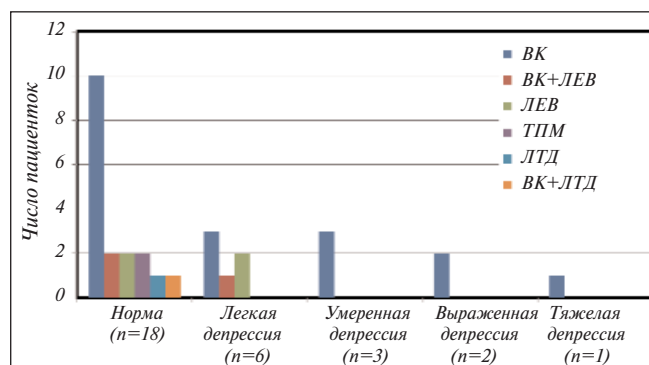


Рис. 4. Зависимость уровня депрессии по BDI от терапии различными ПЭП

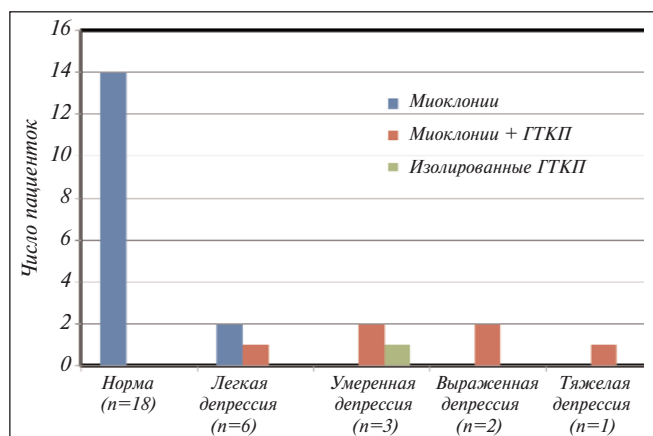


Рис. 5. Зависимость уровня депрессии по BDI от характера припадков

Не было получено достоверных различий между группами пациенток в зависимости от возраста дебюта, возраста пациенток и длительности заболевания (табл. 5). У всех пациенток с субклинической депрессией продолжали регистрироваться приступы (n=4), в то время как среди пациенток с отсутствием депрессивных проявлений приступы продолжались у 26,9% женщин. Не было выявлено различий между группами пациенток в зависимости от регулярности цикла ($p>0,05$). У большинства пациен-

Таблица 4. Зависимость уровня депрессии по BDI от гормонального статуса

Гормоны	Выраженность депрессии по BDI (n=30)				
	норма (n=18)	легкая (n=6)	умеренная (n=3)	выраженная (n=2)	тяжелая (n=1)
ФСГ, МЕ/л	5,31±1,30	5,61±1,40	5,39±1,37	3,54±3,16	3,39
ЛГ, МЕ/л	5,34±0,30	5,96±0,75	4,03±0,59	24,62±1,16	3,77
Э ₂ , пмоль/л	390,5±7,78	251±200,82	245,67±87,68	160,42±89,45	112
Т, нмоль/л	0,69±2,12	0,75±0,08	1,81±0,30	2,03±2,21	0,881
ПГ, нмоль/л	17,16±18,45 (n=4)	22,43±6,92 (n=5)	—	1,42 (n=1)	—

Таблица 5. Зависимость уровня депрессии по шкале HADS от возрастных критериев, стадии заболевания и регулярности цикла

Параметр	Выраженность депрессии по шкале HADS	
	депрессии нет (n=26)	депрессия субклиническая (n=4)
Возраст дебюта, годы	14,8±2,12	16±3,54
Возраст, годы	24,7±5,71	25,5±0,71
Длительность заболевания, годы	10,3±3,54	9,5±2,83
Ремиссия, n (%)	7 (73,1)	—
Вне ремиссии, n (%)	19 (26,9)	4 (100)
Нерегулярный цикл, n (%)	8 (30,8)	2 (50)
Регулярный цикл, n (%)	18 (69,2)	2 (50)

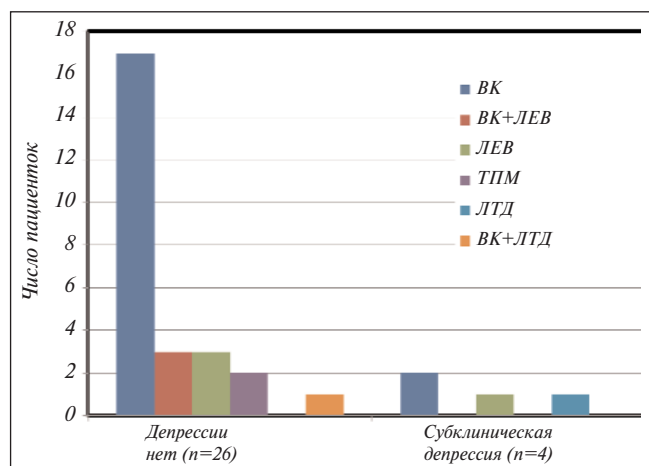


Рис. 6. Зависимость уровня депрессии по шкале HADS от терапии различными ПЭП

ток в обеих группах менструальный цикл был регулярным (см. табл. 5).

Не было получено различий между группами пациенток в зависимости от принимаемого ПЭП ($p>0,05$; рис. 6).

У пациенток с отсутствием депрессивных проявлений в 57,7% случаев регистрировались изолированные миоклонические приступы, в то время как у пациенток с субклинической депрессией в 75% случаев миоклонические приступы сочетались с ГТКП ($p<0,05$; рис. 7).

У пациенток с субклинической депрессией отмечалась тенденция к повышению уровня ЛГ в 2,8 раза, Т — на 53%, снижению уровня Э₂ на 13%, по сравнению с пациентками, у которых не было выявлено депрессии по шкале HADS ($p>0,05$; табл. 6).

При оценке тревоги по шкале HADS отсутствие тревожных проявлений продемонстрировали половина пациенток — 16 (53,3%), субклинические проявления тревоги выявлены у 10 (33,3%) пациенток, выраженная тревога — в 4 (13,4%) случаях (рис. 8).

У пациенток с выраженными проявлениями тревоги выявилась наибольшая длительность заболевания, и возраст женщин в данной груп-

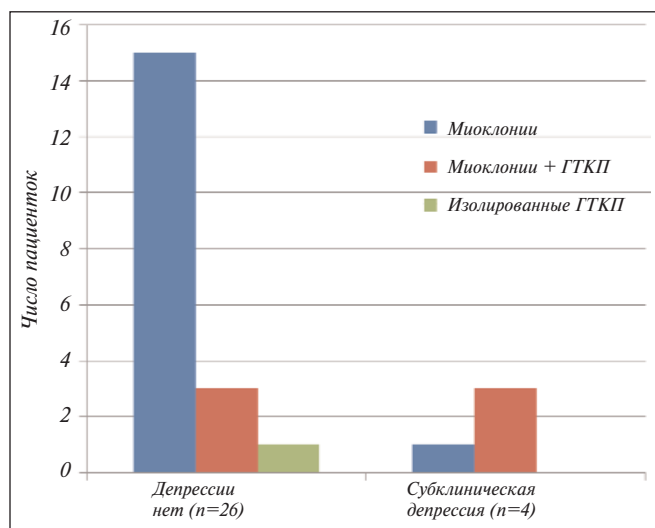


Рис. 7. Зависимость уровня депрессии по шкале HADS от характера приступов

не оказался выше, чем у пациенток с отсутствием проявлений и субклиническими проявлениями тревоги, в среднем на 3 года, однако различия оказались статистически незначимы ($p>0,05$). Большинство пациенток с субклинической и выраженной тревогой находились вне ремиссии – в 80 и 75% случаев соответственно. Регулярность менструального цикла не влияла на выраженность тревоги ($p>0,05$; табл. 7).

Не было получено достоверных различий между группами пациенток в зависимости от принимаемого ПЭП ($p>0,05$). Большинство пациенток всех обследуемых групп принимали препараты группы ВК (рис. 9).

У пациенток с субклиническими и выраженными проявлениями тревоги регистрировались ГТКП либо изолированно, либо в сочетании с миоклоническими приступами (в 50% случаев). При отсутствии депрессии у пациенток продолжались миоклонические приступы в 81% случаев, остальные пациентки данной группы находились в ремиссии (рис. 10). Однако различия в группах не достигали уровня статистической значимости ($p>0,05$).

Отмечалась тенденция к снижению уровня Эз, увеличению уровня Т по мере нарастания тревоги. Уровень ПГ существенно не менялся ($p>0,05$; табл. 8).

Обсуждение. Таким образом, негативные изменения в когнитивной и эмоциональной сферах у пациенток с ЮМЭ не зависели от клинических особенностей заболевания, за исключением характера приступов. Мио-

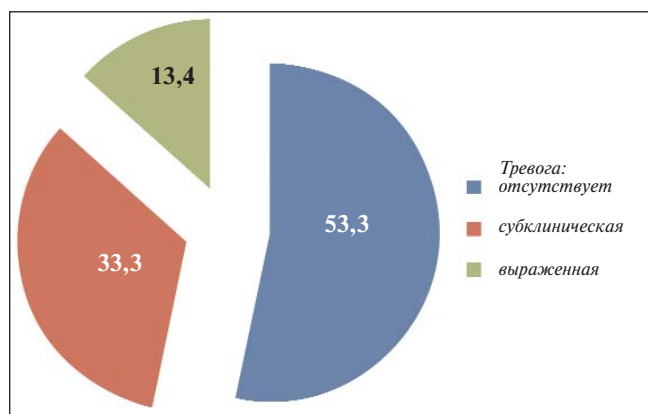


Рис. 8. Выраженность тревоги у пациенток с ЮМЭ по шкале HADS, %

Таблица 6. Зависимость уровня депрессии по шкале HADS от гормонального статуса

Показатель	Депрессии нет (n=26)	Депрессия субклиническая (n=4)
ФСГ, МЕ/л	5,16±2,18	4,95±0,10
ЛГ, МЕ/л	5,32±1,17	14,65±30,80
Эз, пмоль/л	241,94±85,56	210±210,72
Т, нмоль/л	0,83±0,08	1,77±2,46
ПГ, нмоль/л	18,06±15,90 (n=9)	8,85 (n=1)

клонические приступы в сочетании с ГТКП достоверно чаще приводили к когнитивным и эмоциональным расстройствам, чем изолированные миоклонические припадки. Наличие в структуре приступов ГТКП способствовало появлению реактивной депрессии, связанной со страхом внезапной публичной потери сознания и получения травмы во

Таблица 7. Зависимость уровня тревоги по шкале HADS от возрастных критериев, стадии заболевания и регулярности цикла

Параметр	Выраженность тревоги		
	отсутствие тревоги (n=16)	субклиническая тревога (n=10)	выраженная тревога (n=4)
Возраст дебюта, годы	15,1±7,07	14,6±5,66	14,5±1,41
Возраст, годы	24,2±7,07	24,6±2,83	27,5±0,71
Длительность заболевания, годы	9,25±0	10,5±2,83	13±0,71
Ремиссия, n (%)	4 (25)	2 (20)	1 (25)
Вне ремиссии, n (%)	12 (75)	8 (80)	3 (75)
Нерегулярный цикл, n (%)	7 (44)	2 (20)	1 (25)
Регулярный цикл, n (%)	9 (56)	8 (80)	3 (75)

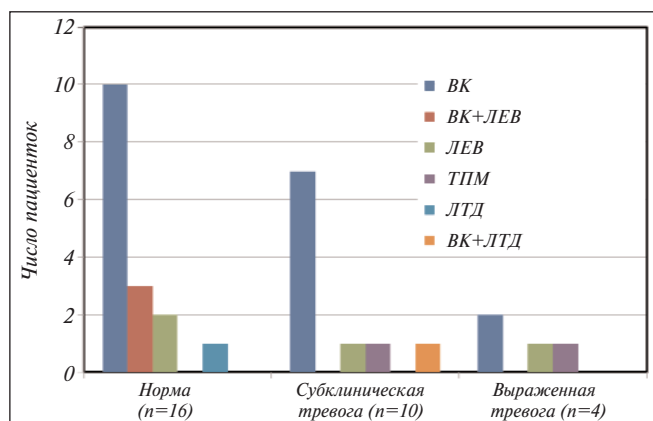


Рис. 9. Зависимость уровня тревоги по шкале HADS от терапии различными ПЭП

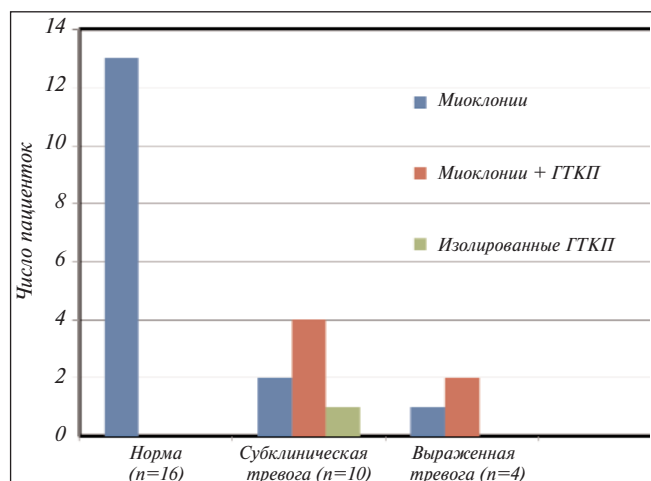


Рис. 10. Зависимость уровня тревоги по шкале HADS от характера приступов

Таблица 8. Зависимость уровня тревоги по HADS от гормонального статуса

Гормоны	отсутствие тревоги (n=16)	Выраженность тревоги субклиническая тревога (n=10)	выраженная тревога(n=4)
ФСГ, МЕ/л	5,28±0,46	5,80±2,59	3,92±3,06
ЛГ, МЕ/л	5,48±3,60	9,34±3,24	3,63±0,71
Э ₂ , пмоль/л	257,05±110,31	242,56±48,79	213,75±202,94
Т, нмоль/л	0,75±1,11	1,46±2,57	1,97±2,02
ПГ, нмоль/л	23,08±5,25 (n=6)	24,63±16,42 (n=4)	—

время падения. Применение различных ПЭП, независимо от режима терапии (моно- и битерапия), оказывало недостаточное влияние на когнитивные функции и эмоциональный фон у пациенток с ЮМЭ. Отсутствие различий, вероятнее всего, обусловлено тем, что большинство пациенток принимали препараты группы ВК (n=16) и находились на монотерапии (n=26), а число пациенток, получающих дру-

гие ПЭП и битерапию, было несопоставимо низким для сравнения, что требует дальнейшего изучения.

У пациенток со снижением когнитивных функций по результатам МоСА-теста, а также при нарастании эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии) отмечалась тенденция к снижению уровня Э₂, повышению уровня ПГ и Т.

ЛИТЕРАТУРА

- Петрухин АС, Мухин КЮ, Благосклонова НК, Алиханов АА. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2000. 624 с. [Petrukhin AS, Mukhin KYu, Blagosklonova NK, Alikhanov AA. *Epileptologiya detskogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachei* [Epileptology Childhood: A Guide for Physicians]. Moscow: Meditsina; 2000. 624 p.]
- Петрухин АС, Мухин КЮ, Алиханов АА. Эпилепсия: медико-социальные аспекты. Москва; 2003. С. 43-64 [Petrukhin AS, Mukhin KYu, Alikhanov AA. *Epilepsiya: mediko-sotsial'nye aspekty* [Epilepsy: medical and social aspects]. Moscow; 2003. P. 43-64].
- Болдырев АП. Психические особенности больных эпилепсией. Москва: Медицина; 2000. 384 с. [Boldyrev AP. *Psikhicheskie osobennosti bol'nykh epilepsiei* [Mental features of epileptic patients]. Moscow: Meditsina; 2000. 384 p.]
- Aldenkamp AP. Antiepileptic drug treatment and epileptic seizures. Peffects on cognitive function. In: Trimble M, Schmitz B, eds. The Neuropsychiatry of Epilepsy. New York: Cambridge University Press; 2002. P. 256-67.
- Петрухин АС. Невропсихологические проблемы эпилепсии. Неврологический журнал. 1999;(6):4-10 [Petrukhin AS. Neuropsychological problems of epilepsy. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 1999;(6):4-10 (In Russ.)].
- 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 zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.]
- Воронкова КВ. Фокальные формы эпилепсии у детей: интеллектуальное развитие и варианты нарушений высших психических функций: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2002 [Voronkova KV. *Fokal'nye formy epilepsii u detei: intellektual'noe razvitie i varianty narushenii vysshih psikhicheskikh funktsii: Dis. ... d-ra med. nauk* [Focal forms of epilepsy in children: intellectual development and variants of violations of higher mental functions: Dis. ... Dr. Med. Sci. Moscow; 2002].
- Holmes G. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia*. 1997;38(1):12-30. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01074.x
- Leary DS, Lovell MR, Sackellares JC, et al. Effects of age of onset of partial and generalized seizures on neuropsychological performance in

- children. *J Nerv Ment Dis.* 1983;171(10):624-9. doi: 10.1097/00005053-198310000-00006
10. Карлов ВА. Развивающийся, инволюционирующий мозг, цереброваскулярные заболевания и эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 109(3):4-7 [Karlov VA. Developing brain, involutional brain, cerebrovascular diseases and epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2009;109(3):4-7 (In Russ.)].
11. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(10):62-8 [Brodi M. The course and rational therapy of epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2005;105(10):62-8 (In Russ.)].
12. Chen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA.* 2006;295:499-507. doi: 10.1001/jama.295.5.499
13. Kimiskidis VK, Triantafyllou NI, Kararizou E, et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatry.* 2007;(6):28.
14. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, et al. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004;103:698-709. doi: 10.1097/01.AOG.0000116689.75396.6f
15. Железнова ЕВ, Медведев ИЛ, Калинин ВВ. Влияние противоэпилептической терапии на течение аффективных расстройств при эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):45-50. [Zheleznova EV, Medvedev IL, Kalinin VV. Impact of antiepileptic therapy on the course of affective disorders in women with epilepsy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(2):45-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-381
16. Железнова ЕВ, Калинин ВВ, Земляная АА и др. Монотерапия эпилепсии у женщин: психиатрический и нейроэндокринный аспекты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(10):43-9 [Zheleznova EV, Kalinin VV, Zemlyanaya AA, et al. Monotherapy of epilepsy in women: psychiatric and neuroendocrine aspects. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2008;108(10):43-9 (In Russ.)].
17. Beghi E, Roncolato M, Visona G. Depression and altered quality of life in women with epilepsy of childbearing age. *Epilepsia.* 2004;45(1):64-70. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.56502.x
18. Suljic E, Alajbegovic A, Kucukalic A. Comorbid depression in patients with epilepsy treated with single and multiple drug therapy. *Med Arh.* 2003;57(5-6):45-6.
19. Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP, et al. Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav.* 2004;5(3):380-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.03.002
20. Калинин ВВ, Железнова ЕВ, Соколова ЛВ, Земляная АА. Психотропные и когнитивные эффекты топирамата при лечении больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(2):81-85 [Kalinin VV, Zheleznova EV, Sokolova LV, Zemlyanaya AA. Psychotropic and cognitive effects of topiramate in the treatment of epileptic patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2008;108(2):81-85 (In Russ.)].
21. Cho JR, Koo DL, Joo EY, et al. Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123(5):883-91. doi: 10.1016/j.clinph.2011.09.012
22. Lopez-Gongora M, Martinez-Domeno A, Garcia C, Escartin A. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. *Epileptic Disord.* 2008; 10(4):297-305.
23. Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge C, et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol.* 2012;27(1):80-9. doi: 10.1177/0883073811417183
24. Власов ПН, Андреева ОВ. Особенности эпилепсии у пациентов среднего и пожилого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(1):54-8 [Vlasov PN, Andreeva OV. Therapy for epilepsy in middle-aged and elderly patients. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2009;1(1):54-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2009-25
25. Imwalle DB, Gustafsson J, Rissman EF. Lack of functional estrogen receptor beta influences anxiety behavior and serotonin content in female mice. *Physiol Behav.* 2005;84:157-63. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.11.002
26. Dennis CL, Ross LE, Herxheimer A. Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD001690. doi: 10.1002/14651858.CD001690.pub2
27. Roebeling R, Scheerer N, Uttner I, et al. 8 European Congress on Epileptology Berlin, 21-25 September, 2008. Abstracts:74.
28. Rubboli G, Tassinari CA. Negative myoclonus. An overview of its clinical features, pathophysiological mechanisms, and management. *Neurophysiol Clin.* 2006;36(5-6):337-43. doi: 10.1016/j.neucli.2006.12.001. Epub 2007 Jan 23.
29. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain.* 1999;122:2101-8. doi: 10.1093/brain/122.11.2101
30. Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, et al. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 1997 Oct;10(4):243-6.
31. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
32. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004

Поступила 20.04.2014

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.

Рудакова И.Г., Белова Ю.А.

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

Анализ опыта применения перампанела в клинической практике Московской области: эффективность, переносимость, индивидуальные приоритеты выбора

Целью исследования стал анализ нашего опыта применения перампанела (ПЕР) в клинической практике с оценкой эффективности, переносимости и индивидуальных приоритетов выбора.

Пациенты и методы. В исследование были включены 28 пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, средний возраст $38,3 \pm 10,7$ года, доля мужчин — 46,4%, длительность заболевания — от 8 до 33 лет (средняя — 20,2 года). Количество смен противоэpileптических препаратов в анамнезе составляло: 7–10 — у 66%, 5–6 — у 23% пациентов. Проведено сравнение эффективности, переносимости и электро-клинических особенностей эпилепсии в двух группах: респондеров и нереспондеров.

Результаты и обсуждение. В группе респондеров по сравнению с группой нереспондеров существенно преобладали больные с лобной эпилепсией (80 и 46%) и диффузными эпилептиформными электроэнцефалографическими (ЭЭГ) паттернами (80 и 38% соответственно; $p=0,0001$), но в 2–3 раза реже встречались больные с височной эпилепсией (20 и 53,8%) и изолированными регионарными ЭЭГ-паттернами (20 и 61,5%; $p=0,0001$). Только 1 из 10 комбинаций карбамазепина (КБМ) и ПЕР была успешной. Агрессивность, страхи и психоз, возникшие у 5 (17,8%) пациентов при дозе 2–6 мг/сут были наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с отменой ПЕР. ПЕР является эффективным инструментом в преодолении фармакорезистентности при эпилепсии. Его достоинством является возможность применения в недифференцированных режимах противоэpileптической терапии. При прогнозировании эффектов ПЕР необходим тщательный отбор пациентов с учетом анамнеза психических расстройств. Целесообразно предварительное переключение с КБМ на окскарбазепин или эсикарбазепин.

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

Контакты: Ирина Геннадьевна Рудакова; i.g.rudakova@yandex.ru

Для ссылки: Рудакова ИГ, Белова ЮА. Анализ опыта применения перампанела в клинической практике Московской области: эффективность, переносимость, индивидуальные приоритеты выбора. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(специальный выпуск 1):48–53.

Analysis of the clinical experience with perampanel in the Moscow Region: Efficacy, tolerability, individual choice priorities

Rudakova I.G., Belova Yu.A.

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

Objective: to analyze our clinical experience with perampanel (PER), by evaluating the efficacy, tolerability, and individual choice priorities.

Patients and methods. The investigation enrolled 28 patients with drug-resistant focal epilepsy; the patients' mean age was 38.3 ± 10.7 years. The proportion of men was 46.4%; the disease duration was 8 to 33 years (mean 20.2 years). Antiepileptic drugs (AEDs) were changed 7–10 times in 66% of the patients and 5–6 times in 23%. The efficacy and tolerability of AEDs and the electroclinical features of epilepsy were compared in two groups: responders and non-responders.

Results and discussion. The responder and non-responder groups had a substantial preponderance of patients with frontal lobe epilepsy and diffuse epileptiform electroencephalographic (EEG) patterns (80%:46% and 80%:38%, respectively; $p = 0.0001$), but those with temporal lobe epilepsy and isolated regional EEG patterns were 2–3 times fewer (20%: 53.8% and 20%:61.5%; $p = 0.0001$). Only one of 10 combinations of carbamazepine (CBM) and PER was successful. Aggression, fear, and psychosis, which occurred in 5 (17.8%) patients taking PER 2–6 mg/day, were the most common adverse reactions associated with its discontinuation. PER is an effective agent to overcome of drug resistance in epilepsy. The benefit of the drug is that it may be used in undifferentiated antiepileptic therapy regimens. When predicting the effects of PER, preliminary switch from CBZ to oxcarbazepine or eslicarbazepine is reasonable.

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

Contact: Irina Gennadyevna Rudakova; i.g.rudakova@yandex.ru

For reference: Rudakova IG, Belova YuA. Analysis of the clinical experience with perampanel in the Moscow Region: Efficacy, tolerability, individual choice priorities. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):48–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-48-53>

Фармакорезистентность (ФР) эпилептических приступов и возможности ее преодоления — одна из центральных проблем современной эпилептологии. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) была и остается главной мишенью вновь создаваемых противоэпилептических препаратов (ПЭП). Именно с появлением поколения новых ПЭП стало очевидно, что состояние ФР, как и состояние курабельности эпилепсии, не является стабильным и должно измеряться исключительно на момент оценки, а понятие ФР следует относить к конкретному ПЭП или конкретной стратегии лечения [1]. Сегодня надежды на повышение шансов для пациентов с ФРЭ обоснованно связаны, прежде всего, с применением в режимах комбинированной терапии новых ПЭП, обладающих оригинальными механизмами действия [2, 3]. Одной из новейших разработок в области нейрофармакологии эпилепсии является перампанел (ПЕР; Файкомпа), представляющий собой оригинальную молекулу — 2-(2-оксо-1-фенил-5-пиридин-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензонитрила гидрат (4:3). Уникальность ПЕР заключается в его механизме действия, не повторяющемся в других современных ПЭП. Препарат является единственным селективным неконкурентным (не может быть конкурентно вытеснен глутаматом) антагонистом ионотропных АМПА-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона, которым отводится главная роль в процессах генерации и распространения возбуждения в ЦНС [4, 5]. Связываясь с АМПА-рецептором, ПЕР надежно блокирует его доступность для возбуждающих влияний глутамата, тем самым препятствуя возникновению и распространению эпилептического возбуждения [4, 6].

Снижение эффективности лечения по мере увеличения числа использованных схем терапии — один из основных постулатов современной фармакотерапии эпилепсии [7]. В связи с этим появление средств, способных изменить перспективу для пациентов с длительным анамнезом безуспешных попыток лечения, становится своеобразным «прорывом» в области проблемы ФРЭ. Именно таким средством обещает быть ПЕР. Опыт его клинического применения еще невелик: в практике российских эпилептологов — не более 2 лет. По нашему мнению, значительная часть неудачных попыток использования ПЕР на первых этапах работы с препаратом была связана с отсутствием четкого понимания клинических приоритетов, особенностей его выбора для конкретных пациентов и перспектив индивидуальной переносимости.

Целью настоящего исследования стал анализ собственного опыта применения ПЕР в клинической практике с оценкой эффективности, переносимости и индивидуальных приоритетов выбора.

Пациенты и методы. В настоящий анализ методом сплошной выборки включены взрослые пациенты с симптоматическими структурно-метаболическими ФРЭ, которые наблюдались эпилептологами Московской научно-исследовательской клиники им. М.Ф. Владимирского в 2015–2016 гг., приняли хотя бы одну дозу ПЕР и прекратили прием препарата по причине нежелательных явлений (НЯ) или неэффективности лечения. Всего в исследование включено 28 пациентов (13 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 25 до 52 лет (средний возраст $38,3 \pm 10,7$ года) с длительностью заболевания от 8 до 33 лет (средняя продолжительность — 20,2 года). Особенностью представляемой группы

больных было отсутствие эффекта или наличие непереносимых НЯ при применении всех возможных в каждом конкретном случае ПЭП. Исследование носило проспективный наблюдательный характер. В качестве основных параметров оценки приняты эффективность и переносимость применения ПЕР в двух группах пациентов: ответивших (респондеры) и не ответивших (нереспондеры) на лечение ПЕР. В группу респондеров отнесены пациенты со снижением частоты приступов в конечной точке относительно частоты приступов в начальной точке анализа на 50–100%, в группу нереспондеров — пациенты со снижением частоты приступов менее чем на 50%. Дополнительными параметрами оценки были: локализационная форма эпилепсии по данным нейровизуализации, тип (в соответствии с классификацией) и электро-клиническая характеристика приступов по данным 12- и 4-часового видео-электроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) с включением сна; данные об используемых ранее и применявшихся в комбинации с ПЕР ПЭП.

Результаты. Сравнительная характеристика особенностей проявления и течения заболевания в двух группах пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Выделенные группы существенно не различались по гендерным, возрастным параметрам и длительности заболевания. Наибольшие групповые различия отмечены в частоте представленности локализационных форм эпилепсии: в группе респондеров эпилепсия с лобной локализацией очага встречалась достоверно чаще, чем в группе нереспондеров (80 и 46% соответственно; $p=0,0001$). Симптоматические формы эпилепсии преобладали в обеих группах.

Эпилепсия с височной локализацией очага, напротив, почти в 3 раза чаще встречалась в группе не ответивших на терапию пациентов (соотношение 20:53,8%; $p=0,0001$), в том числе палеокортикальная эпилепсия со склерозом гиппокампа (6,7:15,4%).

Электроэнцефалографическая (ЭЭГ) клиническая характеристика эпилептических приступов также имела различия в двух группах. Общая частота фокальных приступов (ФП) и ВГТКП не имела существенных различий: и те, и другие наблюдались у абсолютного большинства больных, однако среди респондеров в 1,5 раза преобладали фокальные психомоторные приступы (60:38,5%), а среди нереспондеров в 5,7 раза чаще встречались фокальные аутомоторные приступы (6,7:38,5%). Отмечены различия в электрической характеристике приступов, в частности в представленности на ЭЭГ диффузных эпилептиформных ЭЭГ-паттернов (диффузная эпилептиформная активность и/или регионарная активность с той или иной степенью вторичной билатеральной синхронизации — ВБС) и регионарных паттернов (изолированная регионарная эпилептиформная активность). В группе респондеров диффузные эпилептиформные ЭЭГ-паттерны встречались в 2 раза чаще (соотношение 80:38%), в отличие от регионарных эпилептиформных ЭЭГ-паттернов, представленных в 3 раза реже (соотношение 20:61,5%).

Частота предшествующих смен противоэпилептической терапии существенно не различалась в двух группах: в 60–66% случаев отмечено 7–10 смен ПЭП, в 20–23% случаев — 5–6 смен ПЭП и лишь в 13–13% случаев — не более 3 смен ПЭП.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов, включенных в исследование

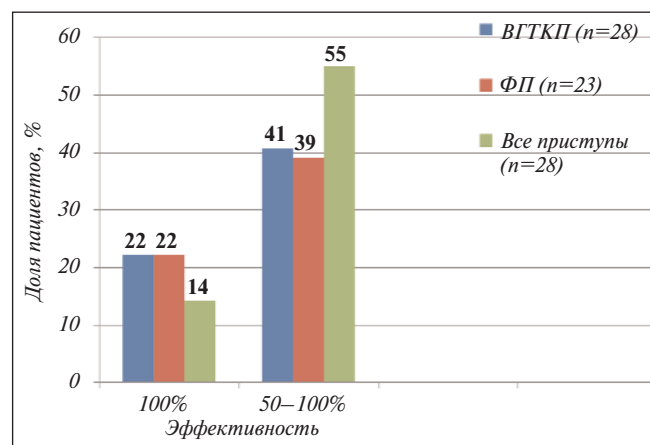
Параметры оценки	Респондеры, n (%)	Нереспондеры, n(%)
Число пациентов	15 (100)	13 (100)
Возраст, годы	25–52	27–48
Форма эпилепсии		
Лобная:	12 (80)	6 (46)
ФКД	2 (13,3)	1 (7,7)
посттравматическая	3 (20)	1 (7,7)
резидуальная энцефалопатия	4 (26,6)	—
множественные каверномы (АВМ)	1 (6,7)	1 (7,7)
нейроинфекция (последствия)	—	1 (7,7)
криптогенная	2 (20)	2 (15,4)
Височная (всего):	3 (20)	7 (53,8)
мезиальная височная со склерозом гиппокампа	1 (6,7)	2 (15,4)
Типы приступов:		
ВГТКП	15 (100)	13(100)
фокальные психомоторные	9 (60)	5 (38,5)
фокальные аутомоторные	1 (6,7)	5 (38,5)
Характеристика ЭЭГ:		
диффузная эпилептиформная активность или регионарная активность с ВБС	12 (80)	5 (38)
регионарная эпилептиформная активность	3 (20)	8 (61,5)
Характеристика предшествующей терапии:		
7–10 смен ПЭП	10 (66,6)	8 (61,5)
5–6 смен ПЭП	3 (20)	3 (23)
3 смены ПЭП	2 (13,3)	2 (15,4)

Примечание. ФКД – фокальная корковая дисплазия, ВГТКП – вторично генерализованные тонико-клонические приступы, ВБС – вторичная билатеральная синхронизация, АВМ – артериовенозная мальформация.

Сравнительная характеристика параметров, связанных с терапией ПЕР, представлена в табл. 2. Все пациенты принимали ПЕР в составе комбинированной терапии, включающей основные ПЭП широкого спектра действия (ВПА, ЛЕВ, ТПМ) и ПЭП из группы блокаторов натриевых каналов (КБМ, ОКС, ЛСМ). Групповые различия отмечены только в отношении частоты применения КБМ, который пациенты из группы нереспондеров принимали в 10 раз чаще: третьим препаратом в составе комбинации с ПЕР и ПЭП широкого спектра действия (n=7); четвертым препаратом в комбинации с ПЕР, ПЭП широкого спектра действия и другим блокатором натриевых каналов (n=2). В группе респондеров КБМ получал только один пациент в дозе 1600 мг/сут вместе с ПЕР 12 мг/сут и ЛЕВ 2000 мг/сут. Эта терапия позволила снизить частоту приступов с 7–8 тяжелых ВГТКП в месяц до 1 ВГТКП в 2–3 мес, а попытки улучшить эффективность за счет замены КБМ на другие ПЭП приводили к учащению приступов.

Доза ПЕР в группе респондеров составила 8 мг/сут (у 1/3) и 12 мг/сут (у 2/3 пациентов). В группе нереспондеров у 70% доза была 2–6 мг/сут, отмена ПЕР у этой части пациентов произошла в связи с развившимися в ранние сроки лечения НЯ. Дозу 8–12 мг/сут принимали 30%, отмена ПЕР у этой части больных произведена в более поздние сроки в связи с отсутствием эффективности. Показатели длительности применения ПЕР в двух группах коррелируют с показателями эффективности и переносимости лечения. В группе нереспондеров 77% больных принимали ПЕР <6 мес. У 2 пациентов препарат отменен после приема 1–2 доз в связи с развитием аффективных расстройств, в том числе психоза у одного пациента. В группе респондеров терапия до момента оценки продолжалась 6–12 мес (у 40%) и 12–24 мес (у 60%) больных.

Эффективность лечения ПЕР представлена на рисунке. Клинически значимое (>50%) снижение частоты приступов всех типов отмечено у 55% от числа всех больных, ВГТКП и ФП – у 41 и 39% соответственно. Общее число больных с элиминацией всех приступов составило 14%, ВГТКП и ФП – по 22%.



Эффективность ПЕР в дополнительной терапии фармакорезистентной фокальной эпилепсии (n=28)

Отмена ПЕР в связи с отсутствием эффективности произведена у 9 (33,3%), в связи с наступившей беременностью – у одной пациентки, принявшей одну дозу ПЕР 2 мг/сут. У 6 (22%) пациентов препарат отменен в связи с НЯ, в том числе у 2 (7,7%) – НЯ в сочетании с отсутствием клинического эффекта. Наиболее часто встречающимися НЯ были агрессия и расстройства поведения, отмеченные у 3 (11%) больных,

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров, связанных с терапией ПЕР

Параметры оценки	Респондеры (n=15)	Нереспондеры (n=13)
Доза ПЕР (число больных)	8 мг; 12 мг (5; 10)	2 мг; 6 мг (9; 4)
Длительность приема ПЕР, n (%):		
< 6 мес	—	10 (77)
6–12 мес	6 (40)	2 (15,3)
12–24 мес	9 (60)	1 (7,7)
Сопутствующие ПЭП, n (%):		
ВПА	8 (53,3)	6 (46)
ЛЕВ	7 (46,6)	4 (30,7)
ЛСМ	3 (20)	2 (15,4)
ОКС	3 (20)	2 (15,4)
БДЗ	2 (13,3)	1 (7,7)
ТПМ	2 (13,3)	2 (15,4)
КБМ	1 (6,7)	9 (69,2)
Количество сопутствующих ПЭП:		
1	5	2
2	9	9
3	1	2

Примечание. ВПА — вальпроаты, ЛЕВ — левитирацетам, ЛСМ — лакосамид, ОКС — окскарбазепин, БДЗ — бензодиазепины, ТПМ — топирамат, КБМ — карбамазепин.

у которых подобные НЯ не отмечались ранее. Эти пациенты принимали ПЕР в следующих комбинациях: ВПА + зонисамид + БДЗ + ПЕР 6 мг; ТПМ + ВПА + ПЕР 6 мг; ВПА + эскарбазепин + ПЕР 4 мг. Психоз отмечен у 1 (3,7%) больного, получившего две дозы ПЕР 2 мг в сочетании с ЛЕВ, на фоне приема которого отмечалась некоторая эмоциональная напряженность. У одной пациентки, принимающей ЛЕВ, отмечено усиление имеющихся до назначения ПЕР страхов, не связанных с приступами, и присоединение постоянной упорной головной боли психогенного происхождения. У одной пациентки, принимающей ВПА+ЛСМ+ПЕР 4 мг, появились НЯ в форме головокружения и тошноты, не позволившие дальше увеличивать дозу ПЕР и приведшие к его отмене. НЯ в форме головокружения были отмечены еще у двух больных группы респондеров, принимающих 8 и 10 мг ПЕР. В обоих случаях прием ПЕР непосредственно перед сном позволил полностью избавиться от этого НЯ. Таким образом, головокружение отмечено у 11% больных, но в клинически значимой форме — в 3 раза реже.

Обсуждение. Предпринятый анализ продемонстрировал, что ПЕР обладает несомненными достоинствами и является новым инструментом в лечении фармакорезистентных ВГТКП и ФП. Среди пациентов с серьезным анамнезом симптоматической фокальной ФРЭ, не ответивших ни на одну из всех возможных попыток применения различных ПЭП, отмечено 55% новых ответов на лечение, из них в 14% случаев произошла полная элиминация всех приступов, в 60% — с удержанием клинического эффекта в течение 12–24 мес.

Наше исследование продемонстрировало, что достоинством ПЕР является возможность его эффективного применения при недифференцированных приступах, когда не может быть с уверенностью диагностирована форма эпилепсии или тип эпилептических приступов. Это, прежде всего, касается приступов, развивающихся по механизму ВБС, в том числе ВБС, которая не была идентифицирована в процессе ЭЭГ-исследований в силу ограниченного объема этих исследований или недоступности мониторинговых режимов ЭЭГ в конкретной ситуации. Большую часть респон-

деров настоящего исследования, продемонстрировавших эффективность ПЕР, составляли пациенты с лобной локализацией эпилептогенного фокуса (80%) и комбинацией фокальных и генерализованных электро-клинических паттернов, что является одним из известных предикторов серьезного прогноза и ФРЭ [1]. Эффективность ПЕР, продемонстрированная в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы как при фокальных приступах с генерализацией или без [8–11], так и при ГТКП в рамках идиопатической генерализованной эпилепсии [12], поддерживает наши выводы о приоритетности выбора ПЕР в схемах недифференцированного лечения эпилепсии с генерализованными ЭЭГ-клиническими проявлениями.

Эффективность ПЕР в дополнительной терапии фокальной ФРЭ была подтверждена анализом данных о его применении в отечественной клинической практике. У 52 пациентов из 11 центров в Российской Федерации отмечена клинически значимая эффективность: относительно всех приступов — у 41% и ВГТКП — у 58% больных. Доля новых ремиссий всех приступов составила 8%, ремиссий ВГТКП — 31% [13], что сопоставимо с результатами нашего анализа. Следует отметить отличия данных нашего анализа, касающиеся средних эффективных доз ПЕР. В соответствии с данными В.А. Карлова и соавт. (2016), средняя доза ПЕР для взрослых пациентов составила 6 мг [13], в то время как в нашем исследовании — 10 мг. При этом в процессе набора эффективной дозы мы следовали принципу замедления титрования под контролем эффективности и переносимости по мере наращивания дозы. Некоторые опубликованные данные согласуются с полученными нами результатами: в анализе В.А. Steinhoff и соавт. (2014) в 68% случаев клинически эффективная доза составила 8–14 мг/сут (в среднем 8,8 мг) [14], по данным N. Pilaу и соавт. (2013) — 10,4 мг/сут [15]. Несомненно, данные исследований зависят от особенностей выборки больных, и вопрос о выборе дозы должен решаться индивидуально, а основу решения будет составлять баланс клинической эффективности и переносимости. В соответствии с данными литературы, осторожность тит-

рования ПЕР продиктована в основном стремлением нивелировать дозозависимые НЯ, прежде всего — аффективного ряда (агрессия, тревога, психоз) [16]. В нашем исследовании подобная симптоматика стала причиной отмены ПЕР у 5 (17,8%) больных, принимавших невысокие дозы ПЕР: 2 мг/сут (n=2), 4 мг/сут (n=1) и 6 мг/сут (n=2). В половине случаев появление НЯ сопровождалась предшествующей аффективной напряженностью; у двух больных они возникли на фоне приема ЛЕВ, прием которого был продолжен в комбинации с ПЕР. В связи с этим логично предположить, что НЯ аффективного свойства, возникающие на фоне приема ПЕР, по своей природе являются фармакодинамическими, а следовательно, их возникновение связано не столько с дозой, сколько с механизмом действия препарата [17]. В этом случае при решении вопроса о выборе ПЕР особое внимание следует уделить предикторам аффективных расстройств: анамнезу эмоциональных нарушений, в том числе медикаментозному.

В соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению ПЕР, может потребоваться коррекция дозы ПЕР при его совместном применении с индукторами СУРЗА4. КБМ ускоряет общий клиренс ПЕР в 3 раза, ОКС и фенитоин — в 2 раза [18]. В нашем исследовании в комбинации с КБМ клиническая эффективность ПЕР сни-

жалась существенно. У большинства пациентов, не ответивших на терапию ПЕР, комбинированная терапия включала КБМ (n=9; 69%), ПЕР применялся в дозе 6–12 мг/сут, а лечение было прекращено в связи с неэффективностью, в том числе в сочетании с НЯ (n=2). Лишь одна из 10 комбинаций ПЕР и КБМ оказалась успешной. В то же самое время комбинации ПЕР с ОКС оказались успешными в трех случаях из пяти. В связи с этим, если предполагается продолжить применение блокаторов натриевых каналов, целесообразно предварять присоединение ПЕР переключением с КБМ на ОКС (1:1,5), или эсикарбазепин (1:1,3), которые проявляют свойства слабых индукторов СУРЗА4 [19–21]. Способ таких переключений не сложен и предполагает возможность одношаговой взаимозамены без длительного титрования [22, 23].

С современных позиций рационального лечения эпилепсии в условиях появления новых ПЭП с благоприятным фармакодинамическим профилем и новыми механизмами действия, улучшенным профилем межлекарственных взаимодействий и лучшей переносимостью, рациональная политерапия стала тактикой альтернативного выбора для пациентов, не ответивших на адекватную монотерапию [24]. Несомненно, применение ПЕР в более ранних схемах лечения будет сопряжено с лучшими результатами.

ЛИТЕРАТУРА

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 vzroslykh muzhchin i zhenshchin* (Epilepsy in children and adult men and women). Moscow: Medicina; 2010. P. 667–76].
2. Brodie MJ. Medical therapy of epilepsy: When to initiate treatment and when to combine? *J Neurol*. 2005;252:125–30. doi: 10.1007/s00415-005-0735-x
3. Kvan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):919–26. doi: 10.1056/NEJMr1004418
4. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr*. 2011;11:56–63. doi: 10.5698/1535-7511-11.2.56
5. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*. 2015;56:12–27. doi: 10.1111/epi.12865
6. 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
7. Schiller Y, Najjar Y. Quantify in the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008;70(1):54–65. doi: 10.1212/01.wnl.0000286959.22040.6e
8. 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):117–25. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x
9. Krauss GL, Serratosa 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Карлов ВА, Беляев ОВ, Власов ПН и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(1S):11–7 [Karlov VA, Belyaev OV, Vlasov PN, et al. Russian experience with perampanel in routine clinical practice. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;(1S):11–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17
14. 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
15. Pilay N, Hwang P, McLachlan R. Canadian experience with extended use of over 3 years of perampanel in partial-onset seizures in patients aged 12 and above. 30th International Epilepsy Congress; 23–27 June; Montreal, Canada, 2013.
16. Trinka E, Steinhoff BJ, Nikanorova M, Brodie MJ. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand*. 2016;133:160–72. doi: 10.1111/ane.12529
17. Patsalos PN. Drug Interactions With the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs) — Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clin Pharmacokinet*. 2013;(52):927–66. doi: 10.1007/s40262-013-0087-0
18. 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 /29/2015. Faykompa®. Registration number: PL-002200. International nonproprietary name: Perampanel].
19. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Трилептал®. Регистрационный номер: П N015199/01-011014. Международное непатентованное название: Окскарбазепин [Instructions for use of the drug for medical use Trileptal®. Registration number: П N015199/

- 01-011014. International nonproprietary name: Oxcarbazepin].
20. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эксалиеф®. Регистрационный номер: ЛП-001263. Международное непатентованное название: Эсликарбазепин [Instructions for use of the drug for medical use Exalief®. Registration number: PL-001263. International nonproprietary name: Eslicarbazepin].
21. Рудакова ИГ. Лекарственные взаимодействия Эсликарбазефина. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; Спецвыпуск: Эксалиеф: новые перспективы лечения эпилепсии: 5-7 [Rudakova IG. Drug Interactions of Eslicarbazepine. *Epilepsiya i Paroxizmalniye Sostoyaniya*. 2015; Spezvipusk. Exalief: noviye perspektivi lecheniya epilepsii: 5-7 (In Russ.)].
22. Peltola J, Holtkamp M, Rocamora R, et al. Practical guidance and consideration for transitioning patients from oxcarbazepine or carbamazepine to eslicarbazepine acetate — Expert opinion. *Epilepsy Behav*. 2016;50:46-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.036
23. La Neve A, Boero G, Francavilla T, Striano P. Swinching to eslicarbazepine acetate in patients with epilepsy: a field-practice observation. 2017 Future Medicine Ltd. doi: 10.2217/fnl-2016-0021
24. Рудакова ИГ. Рациональный подход к комбинированной терапии фокальной эпилепсии. Эпилепсия. 2014;(4):62-6 [Rudakova IG. Rational approach to combined therapy of focal epilepsy. *Epilepsia = Epilepsy*. 2014;(4):62-6 (In Russ.)].

Поступила 23.04.2017

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.

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

Кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Самара, Россия

443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

Интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией

Цель — изучить уровень интеллектуального развития детей, рожденных матерями с эпилепсией.

Пациенты и методы. Методом Векслера были обследованы 23 пары «мать, больная эпилепсией, — ребенок» и 10 пар «здоровая мать — ребенок» группы сравнения. Средний возраст детей основной группы — 8 лет 9 мес, группы контроля — 7 лет 8 мес.

Результаты. Общий, вербальный и невербальный коэффициент интеллекта (IQ) детей исследуемой группы составил 126,6; 112,3 и 136,2 балла соответственно. Статистически значимых различий с группой контроля не было. Сравнение значений IQ детей, не подвергшихся действию противоэпилептических препаратов, и детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты и карбамазепина, не показало статистических различий. IQ детей был сопоставим или выше, чем у их матерей с эпилепсией.

Заключение. IQ детей, рожденных матерями с эпилепсией, имеет средние и более высокие значения и не отличается от такового детей, рожденных здоровыми матерями.

Ключевые слова: эпилепсия и беременность; коэффициент интеллекта; противоэпилептические препараты.

Контакты: Альбина Викторовна Якунина; ayakunina@bk.ru

Для ссылки: Якунина АВ, Повереннова ИЕ, Калинин ВА, Ананьева СА. Интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):54–57.

Intellectual development of children born to mothers with epilepsy

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

*Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia
89, Chapaevskaya St., Samara 443099*

Objective: to investigate the level of intellectual development in children born to mothers with epilepsy.

Patients and methods. The Wechsler test was used to examine 30 epileptic mother–child pairs (a study group) and 10 healthy mother–child ones (a control group). The children's mean age was 8 years 9 months in the study group and 7 years 8 months in the control group.

Results. In the children from the study group, the general, verbal and non-verbal intelligence quotient (IQ) scores were 126.6, 112.3, and 136.2, respectively. There were no statistically significant differences in IQ scores between the two groups of children. The comparison of the IQ scores in children who did not take antiepileptic drugs and those who received valproic acid and carbamazepine showed no statistical differences. The IQ was comparable or higher in the children than that in their mothers with epilepsy.

Conclusion. The IQ scores in the children born to epileptic mothers are moderate and higher and do not differ from those in the children born to healthy mothers.

Keywords: epilepsy and pregnancy; intelligence quotient; antiepileptic drugs.

Contact: Albina Viktorovna Yakunina; ayakunina@bk.ru

For reference: Yakunina AV, Poverennova IE, Kalinin VA, Ananyeva SA. Intellectual development of children born to mothers with epilepsy. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(Special Issue 1):54–57.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-54-57>

Эпилепсия — это заболевание, которое не только считается одним из самых распространенных среди болезней нервной системы, но и требует длительной (иногда пожизненной) терапии лекарственными средствами. Успехи эпилептологии в последние десятилетия способствуют тому, что все больше больных эпилепсией женщин реализуют свой детородный потенциал [1]. Обеспокоенность общества возможными негативными последствиями внутриутробного влияния противоэпилептических препаратов (ПЭП) выражается в наличии большого числа ретроспективных и проспективных исследований по этой теме [2], включая государственные и межгосударственные регистры беременных с эпилепсией (Британский, Северо-Американский, Ев-

ропейский), когортные исследования [3]. Большинство наблюдений фокусируется на потенциальном тератогенном воздействии ПЭП, изучая нарушение физического здоровья в виде возникновения врожденных пороков развития (ВПР) и малых аномалий. Лишь в немногочисленных исследованиях приведены данные о связи дальнейшего когнитивного развития детей с эпилепсией матери и принимаемых во время беременности ПЭП.

Предполагается, что внутриутробная экспозиция ПЭП, воздействующими на развивающийся мозг плода, может играть роль в формировании нарушений высших корковых функций в постнатальном периоде [4, 5]. В проспективном исследовании 67 детей младшего школьного и

подросткового возраста S. Koch и соавт. [6] было показано, что снижение коэффициента интеллекта (IQ) было наиболее выражено в группе детей, матери которых во время беременности получали политерапию ПЭП, особенно с включением примидона. Обследование этой же группы детей в более позднем периоде по сравнению с контрольной группой показало, что подростки матерей, получавших ПЭП во время беременности, имели снижение IQ как при монотерапии (IQ ниже на 6 баллов), так и при политерапии ПЭП (IQ ниже на 12 баллов). Наличие у матери генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП) во время беременности не усугубляло отрицательного эффекта ПЭП на когнитивные функции, особенности семейной обстановки имели вариабельный эффект [7]. Метаанализ данных, опубликованных до апреля 2009 г., оценивающих когнитивные функции у детей, рожденных матерями с эпилепсией, включал 218 случаев внутриутробной экспозиции вальпроатами и карбамазепином в сравнении с 494 случаями рождений детей от здоровых женщин и женщин с эпилепсией, не принимающих ПЭП [4]. Средний IQ и показатели вербального и невербального интеллекта детей, рожденных на фоне приема вальпроатов, составили 83,9; 93,7 и 88,3 соответственно, в то время как в контрольной группе — 102; 101 и 99 соответственно. Было показано достоверное снижение IQ детей, матери которых получали во время беременности вальпроаты, по сравнению с группой контроля. Карбамазепин не вызывал достоверного снижения общего показателя интеллекта и показателя вербального интеллекта, но показатель невербального интеллекта был достоверно ниже, чем в контрольной группе. В России под руководством профессора В.А. Карлова проведено единственное исследование по комплексной оценке детей, рожденных матерями с эпилепсией, включающее оценку IQ в сравнении с контрольной группой детей [8]. Оценка детей до 4-летнего возраста по методике Bayley-III не выявила статистически значимых различий показателей по когнитивной шкале. У детей в возрасте старше 4 лет ($n=20$), обследованных по методике Векслера, отмечалось статистически значимое снижение общего IQ до 104,2 в группе детей с материнской эпилепсией в сравнении со 113,6 в группе контроля. Оценка вербального и невербального интеллекта не продемонстрировала статистически значимых различий. Была выявлена связь снижения общего интеллекта с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме у обследованных детей, низким социальным статусом родителей, наличием эпилептических приступов у матери во время беременности. Не выявлено статистически значимых различий у детей со снижением общего IQ и приемом матерью ПЭП во время беременности. Таким образом, из-за немногочисленности и разноречивости данных проблема оценки когнитивного потенциала потомства больных эпилепсией женщин остается актуальной и своевременной.

Целью настоящего исследования было изучение уровня интеллектуального развития детей, рожденных матерями, больными эпилепсией.

Пациенты и методы. Нами были обследованы группа пациенток, наблюдающихся в Самарском областном противоэпилептическом центре, и их дети — всего 23 пары «мать, больная эпилепсией, — ребенок». Возраст матерей на момент обследования составил от 28 до 45 лет, средний возраст — 34,2 года. Все пациентки страдали эпилепсией; согласно Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (ILAE, 1991), 18 пациенток имели парциальную форму эпилепсии, 5 пациенток — генерализованную форму эпилепсии. Среди 23 детей исследуемой группы было 12 девочек и 11 мальчиков. Возраст детей составил от 5 лет 6 мес до 10 лет 11 мес, средний возраст — 8 лет 9 мес.

Для сравнения показателей IQ методом «случай-контроль» была подобрана группа сравнения из 10 пар «женщина-ребенок», в которой женщины не страдали эпилепсией и не принимали ПЭП во время беременности, их образование и социальный статус соответствовали таковым показателям исследуемой группы, а возраст их детей на момент обследования соответствовал возрасту детей исследуемой группы. Возраст детей группы сравнения составлял от 6 лет 1 мес до 10 лет, средний возраст — 7 лет 8 мес.

У всех обследованных женщин методом расспроса оценивали социальный статус (образование, трудовая занятость, семейное положение), особенности протекания данной беременности, условия воспитания ребенка. У женщин с эпилепсией оценивали анамнез заболевания. У всех детей оценивали фактор успешности овладения знаниями и навыками в детском саду или школе. Все женщины были обследованы с использованием модификации теста Векслера (WAIS), предназначенного для возраста от 16 до 64 лет, все дети обследованы с использованием модификации WISC, рассчитанной на детей и подростков от 6,5 до 16,5 года. У женщин и детей оценивали показатели общего IQ, вербального и невербального интеллекта.

Для трактовки уровня интеллекта использовалась классификация IQ-показателей по Векслеру (табл. 1).

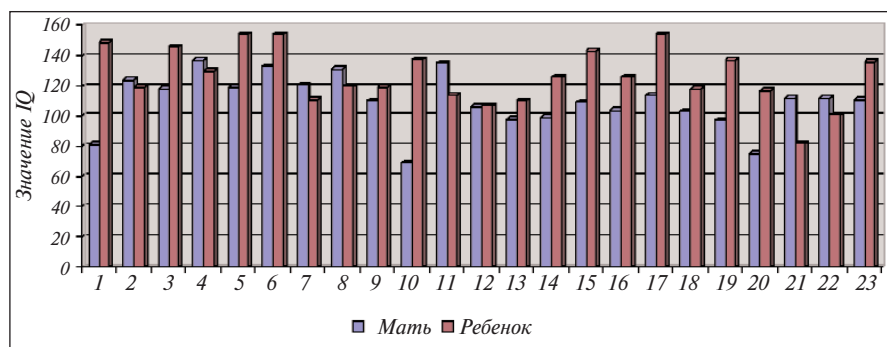
Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. В качестве критерия достоверности различий между двумя независимыми группами использовали непараметрический критерий (U) Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости $p<0,05$.

Таблица 1. Классификация IQ-показателей по Векслеру

Значение IQ	Уровень интеллектуального развития	Процент выявления (по выборке 1,7 тыс. лиц от 16 до 64 лет)
≥ 130	Весьма высокий интеллект	2,2
120–129	Высокий интеллект	6,7
110–119	«Хорошая норма»	16,1
90–109	Средний уровень	50,0
80–89	Сниженная норма	16,1
70–79	Пограничный уровень	6,7
≤ 69	Умственный дефект	2,2

Таблица 2. Средние показатели IQ детей и их матерей

Группа	общий	IQ детей вербальный	невербальный	общий	IQ женщин вербальный	невербальный
Исследуемая группа (n=23)	126,6	112,3	136,2	111,1	112,2	107,4
Группа сравнения (n=10)	131,8	131,1	131,1	117,3	122,3	105,0
Критерий U Манна–Уитни	0,621	0,089	0,191	—	—	—



Показатель общего IQ в парах «мать–ребенок» исследуемой группы

Результаты и обсуждение. В группе женщин с эпилепсией восемь пациенток имели высшее образование, семеро из них работали, одна была домохозяйкой. Одиннадцать пациенток имели среднее образование, четверо — среднее специальное образование, четверо из них работали. Девятнадцать детей воспитывались в полной семье, четверо — только матерью. Все дети исследуемой группы являются первенцами или единственными в семье, все они посещают детские общеобразовательные учреждения. Беременность проходила на фоне достаточно благоприятного течения эпилепсии у 21 пациентки (в 12 случаях эпилептических приступов не было, в 9 случаях возникали только бессудорожные приступы), в двух случаях в период беременности возникали повторные ГТКП. Беременность возникла и протекала на «безлекарственном» фоне у 6 пациенток, 11 пациенток при-

нимали монотерапию ПЭП (6 — препараты вальпроевой кислоты, 4 — карbamазепин, 1 — фенobarбитал), 6 пациенток получали политерапию ПЭП (4 — дуотерапию, 2 — комбинацию из трех ПЭП).

Средние показатели общего, вербального и невербального IQ детей и их матерей представлены в табл. 2.

В исследуемой группе показатели «очень высокого» IQ были выявлены у 10 детей, «высокого» IQ — у 3 детей, «хорошей нормы» — у 7 детей, «среднего» IQ — у 2 детей, «сниженной нормы» — у 1 ребенка. Показатель общего IQ детей исследуемой группы был несколько ниже (на 5,2 балла), чем в группе сравнения, однако находился в пределах высокого уровня интеллекта. Показатель вербального интеллекта был ниже на 18,8 балла в исследуемой группе, а невербальный IQ выше на 5,2 балла, но не было показано статистической значимости различий с группой сравнения по показателю как общего IQ, так и его компонентов. Среди матерей показатели общего, вербального и невербального интеллекта были без значительных различий в обеих группах и составляли «хорошую норму».

При сравнении IQ в парах «мать–ребенок» исследуемой группы (см. рисунок) оказалось, что в 15 случаях интеллект ребенка был выше материнского, в 7 случаях — ниже материнского, в одном случае у матери и ребенка был оди-

Таблица 3. Потенциальные факторы влияния на формирование интеллекта и средние показатели IQ детей исследуемой группы

Возможные факторы влияния	IQ общий	IQ вербальный	IQ невербальный
Характер течения эпилепсии:			
ремиссия приступов (n=12)	122,3	109,4	133,7
ГТКП (n=5)	132,2	115,2	139,2
бессудорожные приступы (n=6)	130,3	115,5	138,8
Внутриутробная экспозиция ПЭП:			
без ПЭП (n=6)	126,8	113,6	134,5
вальпроевая кислота (n=6)	133,3	118,7	139,7
карbamазепин (n=4)	123,0	108,7	133,8
фенobarбитал (n=1)	82,0	80,0	110,0
политерапия (n=6)	129,3	112,2	140,5
Образование матери:			
высшее (n=8)	119,1	103,5	130,6
среднее специальное (n=4)	115,5	106,5	128,3
среднее (n=11)	136,0	120,7	143,1
Семейный статус:			
полная семья (n=19)	128,9	115,3	137,4
неполная семья (n=4)	115,5	98,0	130,5

наковый результат. Следует отметить, что превосходство детского интеллекта над материнским в подавляющем большинстве случаев было значительным (в среднем 32,5 балла), а в парах с более низким детским интеллектом этот разрыв был минимальным (в среднем 13,6 балла).

Нами была предпринята попытка оценки показателей IQ в подгруппах, имеющих различные потенциальные факторы влияния на формирование детского интеллекта (табл. 3). Течение эпилепсии в период беременности у подавляющего большинства пациенток было достаточно благоприятным, без возникновения ГТКП. Только у пяти женщин возникали судорожные приступы, при этом самые высокие показатели IQ детей регистрировались именно в этой подгруппе. В нашем наблюдении было два ребенка, матери которых имели ежемесячные ГТКП, тем не менее их показатели IQ, в том числе и вербального, находились в рамках «весьма высокого интеллекта».

При оценке возможного влияния внутриутробной экспозиции ПЭП на интеллект ребенка оказалось, что средние показатели IQ детей в подгруппах монотерапии, политерапии и без приема ПЭП практически одинаковы. На фоне приема матерью препаратов вальпроевой кислоты регистрировались самые высокие показатели IQ детей, внутриутробная политерапия по показателям IQ детей вполне сопоставима с отсутствием лечения в период беременности. Настораживают достаточно низкие показатели IQ ребенка, подвергнувшегося воздействию фенobarбитала, однако единичное наблюдение не позволяет проследить закономерности.

Оценка возможного влияния социальных факторов показала, что в исследуемой группе у матерей со средним образованием IQ детей выше (136,0) по сравнению с детьми матерей, имеющих высшее образование (119,1). В группе сравнения нами наблюдалась противоположная тенденция и дети матерей с высшим образованием имели несколько

более высокий IQ — 134,0 и 130,9 соответственно. Оказалось, что дети матерей со средним образованием имеют достаточно высокий вербальный интеллект в сравнении с показателями вербального IQ в других подгруппах. Оценка семейного статуса показала, что дети матерей с эпилепсией, воспитывающиеся в «полных» семьях, превосходили интеллектом детей матерей-одиночек по всем составляющим IQ, причем вербальный интеллект детей, воспитывающихся одной матерью, был самым низким среди всех подгрупп. В группе сравнения результаты были противоположными: IQ детей одиноких матерей составил 130,3, детей из «полных» семей — 123,4. Полученные данные, возможно, связаны с тем, что эпилепсия в целом, а материнская эпилепсия — в особенности, является серьезной социальной и семейной проблемой. Вероятно, социальная стигматизация пациенток с эпилепсией, которая не позволяет реализовать собственный потенциал, приводит к более весомому материнскому вкладу в формирование детского интеллекта. Кроме того, в семьях, где есть больная эпилепсией женщина, нередко ее муж или ближайшие родственники берут на себя функцию заботы и опеки над больной, а впоследствии и над ее ребенком, поэтому может возрастать роль других факторов, в частности, отцовских, в развитии интеллекта ребенка.

Таким образом, наше исследование показало, что IQ детей, рожденных матерями с эпилепсией, даже на фоне внутриутробного воздействия ПЭП, не только соответствует общепопуляционным средним значениям, но и в подавляющем большинстве случаев значительно превосходит их, не позволяя однозначно подтвердить неблагоприятное влияние ПЭП на развитие интеллекта ребенка. Аспект интеллектуального развития ребенка матери с эпилепсией требует продолжения комплексной оценки различных факторов как пренатального, так и постнатального периодов, включая социальные и семейные аспекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов ПН, Карлов ВА, Петрухин ВА. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(1):13-7 [Vlasov PN, Karlov VA, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy: current therapeutic tactics. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(1):13-7 (In Russ.)].
2. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;8(1):1-13. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.022
3. Якунина АВ, Повереннова ИЕ, Ананьева СА. Тератогенное влияние противосудорожных препаратов по данным регистров врожденных пороков развития в Самарской области. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015;17(5-2):433-7 [Yakunina AV, Poverennova IE, Ananyeva SA. Teratogenic influence of antiepileptic drug according to data of congenital malformation registers in Samara oblast. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Centra Rossijskoj Akademii Nauk*. 2015;17(5-2):433-7 (In Russ.)].
4. Banach R, Boskovic R, Einarson T, et al. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 2010;33(1):73-9. doi: 10.2165/11317640-000000000-00000
5. Harden CL. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risk for congenital malformation and adverse cognitive outcomes? *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:205-13. doi: 10.1016/S0074-7742(08)00011-1
6. Koch S, Titze K, Zimmermann RB, et al. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia*. 1999;40(9):1237-43. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00852.x
7. Titze K, Kotch S, Helge H, et al. Prenatal and family risk of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(2):117-22. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.02020.x
8. Кожокару АБ, Карлов ВА, Жидкова ИА и др. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(3):25-30 [Kozhokaru AB, Karlov VA, Zhydkova IA, et al. Intellectual, psychomotor and speech development of children born to mothers with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* = *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(3):25-30 (In Russ.)].

Поступила 23.04.2017

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.

Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава
России, Рязань, Россия
390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Гетерогенность больных эпилепсией по психологическим характеристикам, качеству жизни и реакции на противосудорожную терапию

Комплексная характеристика пациентов с эпилепсией предполагает описание их психологической сферы, качества жизни и реакции на проводимую противосудорожную терапию.

Целью исследования является изучение гетерогенности группы больных эпилепсией по показателям эмоциональных и когнитивных нарушений, социальной адаптации и реакции на проводимую противосудорожную терапию для выделения критериев балльной оценки данных сфер.

Пациенты и методы. Обследовано 110 человек, страдающих эпилепсией. Проводилась оценка уровня тревоги и депрессии, когнитивных функций, уровня качества жизни по опросникам SF-36 и QOLIE-31, а также числа приступов и количества принимаемых антиконвульсантов. Разделение на подгруппы осуществлялось с применением методов многомерной статистики.

Результаты. На основе исследуемых характеристик выделены подгруппы пациентов, различающиеся по уровню тревоги и депрессии, характеристикам когнитивных функций, качеству жизни и реакции на проводимую терапию антиконвульсантами; установлена связь данных характеристик с формой эпилепсии, предложены критерии балльной оценки данных нарушений. Установлена гетерогенность пациентов, страдающих эпилепсией, по исследуемым показателям; описаны более высокий уровень когнитивных нарушений, низкая эффективность противосудорожной терапии и низкий уровень социальной адаптации у пациентов с симптоматической эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия; эмоциональная сфера; когнитивные нарушения; качество жизни.

Контакты: Роман Александрович Зорин; zorin.ra30091980@mail.ru

Для ссылки: Зорин РА, Жаднов ВА, Лапкин ММ. Гетерогенность больных эпилепсией по психологическим характеристикам, качеству жизни и реакции на противосудорожную терапию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(спецвыпуск 1):58–63.

The heterogeneity of patients with epilepsy in terms of psychological characteristics, quality of life, and a response to anticonvulsant therapy
Zorin R.A., Zhadnov V.A., Lapkin M.M.

Academician I.P. Pavlov Ryazan Medical State University, Ministry of Health of Russia, Ryazan, Russia
9, Vysokovoltmnaya St., Ryazan 390026

The complex characterization of patients with epilepsy involves a description of their psychological sphere, quality of life, and a response to ongoing anticonvulsant therapy.

Objective: to study the heterogeneity of a group of patients with epilepsy in terms of the indicators of emotional and cognitive disorders, social adaptation, and a response to ongoing anticonvulsant therapy in order to identify criteria for rating these spheres.

Patients and methods. 110 patients with epilepsy were examined. The levels of anxiety and depression, cognitive functions, and quality of life were assessed using the SF-36 and QOLIE-31 questionnaires, as well as the number of seizures and that of taken anticonvulsants were estimated. Multivariate statistical methods were used to divide the patients into subgroups.

Results. Based on the examined characteristics, the investigators identified patient subgroups differing in the level of anxiety and depression, the characteristics of cognitive functions, quality of life, and a response to ongoing therapy with anticonvulsants, established a relationship between these characteristics and the form of epilepsy, and proposed criteria for rating these disorders. The heterogeneity of a group of patients with epilepsy was established using the examined characteristics; the higher level of cognitive impairment, the low efficiency of anticonvulsant therapy and the level of social adaptation were described in patients with symptomatic epilepsy.

Keywords: epilepsy; emotional sphere; cognitive impairment; quality of life.

Contact: Roman Aleksandrovich Zorin; zorin.ra30091980@mail.ru

For reference: Zorin RA, Zhadnov VA, Lapkin MM. The heterogeneity of patients with epilepsy in terms of psychological characteristics, quality of life, and a response to anticonvulsant therapy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):58–63.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-58-63>

Классификация эпилепсии является одним из наиболее разработанных и в то же время сложных и непрерывно совершенствуемых вопросов эпилептологии [1, 2]. Комплексное описание состояния больных эпилепсией должно

характеризовать особенности психологической сферы, качество жизни, в том числе социальную адаптацию пациентов, а также реакцию на проводимую противосудорожную фармакотерапию [3, 4]. Одним из методических приемов,

используемых для анализа гетерогенности группы пациентов, является процедура многомерного статистического анализа [5], позволяющая выделить подгруппы как по клиническим, так и по электрофизиологическим, психологическим или социальным характеристикам.

Целью исследования является изучение гетерогенности группы больных эпилепсией по уровню эмоциональных и когнитивных нарушений, социальной адаптации и реакции на проводимую противосудорожную терапию для выделения критериев балльной оценки данных сфер.

Пациенты и методы. Обследовано 110 человек, страдающих эпилепсией, из них 52 мужчины и 58 женщин; средний возраст — 36,4 года (стандартная ошибка средней — 1,23 года).

Всеми пациентами подписан договор информированного согласия. Протокол обследования и форма договора информированного согласия утверждены комитетом по биомедицинской этике Рязанского государственного медицинского университета (протокол №2 от 02.10.2014 г.). Симптоматическая (структурно-метаболическая) эпилепсия выявлена у 56 пациентов, криптогенная (вероятно симптоматическая) — у 48 пациентов, идиопатическая (генетическая) — у 6 пациентов (пациенты с идиопатической юношеской миоклонической эпилепсией). На основе клинической феноменологии приступов, данных нейровизуализации (локализация структурных поражений головного мозга) и описания зон эпилептиформной активности по данным электроэнцефалографии локализационно обусловленные (парциальные) формы эпилепсии описаны как височная (59 наблюдений) и лобная эпилепсия (45 наблюдений).

Для исследования эмоциональной сферы проводилась оценка уровня тревоги по «Шкале проявлений тревоги Дж. Тейлор» в модификации В.Г. Норакидзе (ТМАС), заполнялась «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» с оценкой уровня тревоги и депрессии (Т HADS и Д HADS соответственно). Исследование уровня тревоги по шкале Тейлор использовалось в качестве парного теста (ретеста) [6]. Дополнительно оценивались число (процент) исследуемых, предъявляющих жалобы на наличие тревоги или депрессии при опросе, а также число пациентов, имеющих психотические состояния, связанные с эпилепсией, в анамнезе [7]. Когнитивные нарушения оценивались при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и батареи лобной дисфункции (FAB) [8]. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест) применялась как параллельный тест [9]. Показатели качества жизни исследовались как критерий уровня социальной адаптации пациентов. Использовались опросники SF-36 и QOLIE-31 [10–12].

Для оценки реакции на проводимую противосудорожную терапию определялось исходное среднее число фокальных моторных приступов с автоматизмами (сложных парциальных

приступов — СПП) и генерализованных (первично и вторично) приступов (ГП) за 1 мес по данным анамнеза в течение 1 года, число принимаемых антиконвульсантов, а также среднее число приступов за 1 мес после коррекции терапии при длительности периода наблюдения от 4 до 6 мес.

Для решения задачи разделения пациентов на подгруппы при помощи формализованных статистических процедур использовался метод кластерного анализа при помощи пакета программ Statistica 10.0 Ru. Определение числа подгрупп осуществлялось методом «иерархических деревьев» по графикам пошагового изменения межкластерного расстояния, для всех оцениваемых сфер выделено три подгруппы пациентов. При помощи метода k-средних были определены пациенты, входящие в состав подгрупп; методом дисперсионного анализа с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса (H) выявлены различия по показателям между подгруппами. Для описания показателей в подгруппах пациентов использовались среднее значение (M), медиана (Me), нижний и верхний квартили (LQ; UQ). Для сравнения числа пациентов в подгруппах применялись таблицы сопряженности 2×2 и критерий χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ [13].

Результаты. В табл. 1 представлены характеристики эмоциональной, когнитивной сферы, реакции на противосудорожную терапию в исследуемой группе больных эпилепсией. В целом группа характеризуется умеренным уровнем тревоги и депрессии, а также широким диапазоном вариации показателей когнитивной сферы, качества жизни, числа приступов и принимаемых антиконвульсантов, что отражает ее неоднородность.

Для решения задачи оценки неоднородности обследуемых по клиническим, психологическим и социальным ха-

Таблица 1. *Характеристики эмоциональной, когнитивной сферы, реакции на противосудорожную терапию в группе больных эпилепсией*

Показатели	M	Me	[LQ; UQ]
ТМАС	19,3	18,5	[12,5; 26,5]
Т HADS	6,0	6,0	[3,0; 8,0]
Д HADS	5,5	5,0	[3,0; 7,0]
MMSE	27,6	28,0	[27,0; 30,0]
FAB	16,1	17,0	[15,0; 18,0]
MoCA-тест	26,3	27,0	[25,0; 29,0]
Общее качество жизни QOLIE-31	62,7	66,0	[50,0; 75,0]
Социальное функционирование QOLIE-31	69	70,0	[46,0; 90,0]
Число СПП исходное	0,6	0,4	[0,0; 1,0]
Число ГСП исходное	0,7	0,6	[0,1; 1,2]
Число антиконвульсантов	1,5	1,0	[1,0; 2,0]
Число СПП после коррекции	0,2	0,2	[0,1; 0,3]
Число ГСП после коррекции	0,3	0,3	[0,0; 0,6]

Примечание. В табл. 1–5 для характеристик эмоциональной и когнитивной сферы представлена балльная оценка показателей.

Таблица 2. Характеристики эмоциональной сферы в подгруппах исследуемых

Показатели	Кластер 1 (n=39)			Кластер 2 (n=41)			Кластер 3 (n=30)			Н	p
	М	Ме	[LQ; UQ]	М	Ме	[LQ; UQ]	М	Ме	[LQ; UQ]		
T MAS	12,0	12,0	[9,0; 13,0]	19,1	20,0	[17,0; 21,0]	30,5	29,0	[28,0; 34,0]	59,3	<0,001
T HADS	3,5	3,0	[0,5; 4,0]	6,5	6,0	[3,0; 8,0]	9,5	10,0	[7,0; 12,0]	72,7	<0,001
Д HADS	3,0	3,0	[2,0; 4,5]	6,2	6,0	[3,0; 8,0]	7,3	7,0	[4,0; 11,0]	23,3	<0,001

Таблица 3. Характеристики когнитивных нарушений в подгруппах исследуемых

Показатели	Кластер 1 (n=52)			Кластер 2 (n=39)			Кластер 3 (n=19)			Н	p
	М	Ме	[LQ; UQ]	М	Ме	[LQ; UQ]	М	Ме	[LQ; UQ]		
MMSE	29,1	29,0	[28,5; 30,0]	27,1	27,0	[27,0; 28,0]	24,2	24,0	[23,0; 26,0]	41,3	<0,001
FAB	17,3	18,0	[16,5; 18,0]	15,2	15,0	[15,0; 17,0]	13,2	13,0	[12,0; 15,0]	37,5	<0,001
МоСА-тест	28,7	29,0	[28,0; 30,0]	26,0	26,0	[25,0; 27,0]	19,9	20,0	[19,0; 21,0]	60,9	<0,001

характеристикам осуществлялся кластерный анализ методом k-средних, что позволило формализовать процедуру выделения пациентов в подгруппы и избежать субъективного влияния экспертных оценок [14]. При анализе показателей тревоги и депрессии были выделены три кластера больных. В табл. 2 представлены характеристики показателей в кластерах. Пациенты кластера 1 характеризовались минимальным уровнем эмоциональных расстройств, кластер 2 являлся промежуточным по данным показателям; пациенты кластера 3 характеризовались максимальным уровнем тревоги и депрессии. Различия между подгруппами достоверны по критерию Краскела–Уоллиса.

Были определены достоверные различия между подгруппами по числу пациентов, предъявляющих при опросе жалобы на признаки тревоги и депрессии (12,5% в кластере 1 и 38,9% в кластере 3; $\chi^2=3,95$; $p=0,046$), и наличию в прошлом по данным медицинской документации психотических состояний, связанных с эпилепсией (4,2% в кластере 1 и 27,8% в кластере 3, значение статистического критерия $\chi^2=4,68$; $p=0,031$).

При анализе различий в когнитивной сфере по показателям MMSE, FAB, МоСА-тест (табл. 3) выделено три группы пациентов, достоверно различающихся по уровню когнитивных нарушений: пациенты кластера 1 характеризовались минимальным уровнем когнитивных расстройств или их отсутствием, пациенты кластера 2 занимали промежуточное положение; пациенты кластера 3 имели худшие показатели когнитивных функций. Различия между группами достоверны.

Выделенные кластеры различались по числу пациентов с симптоматическими формами эпилепсии (37% от общего числа пациентов кластера 1 и 92% от общего числа пациентов кластера 3; $\chi^2=25,2$; $p<0,001$). Достоверных различий по числу пациентов с лобной и височной эпилепсией не выявлено.

Показатели качества жизни исследовались как критерий уровня социальной адаптации пациентов. При описании выделенных подгрупп больных эпилепсией выявлены достоверные различия по всем сферам опросника QOLIE-31, в табл. 4 представлены характеристики субсфер «Общее качество жизни», «Социальное функционирование» (SF) QOLIE-31. Достоверные различия выявлены и по шкале

«Рольевые ограничения, связанные с физическим состоянием» (RF) опросника SF-36; при этом выделены три аналогичных кластера. Наибольший уровень баллов качества жизни по шкале RF определен в группе 1, группа 2 занимала промежуточное положение, наиболее низкие показатели были в группе 3; различия между группами достоверны ($N=34,0$; $p<0,001$).

Данные группы различались достоверно и по числу пациентов, имеющих инвалидность в связи с эпилепсией: в 1-й подгруппе – 4% пациентов, во 2-й подгруппе – 11,1%, в 3-й подгруппе – 40%; различия между 1-й и 3-й подгруппами достоверны: значение $\chi^2=9,0$ ($p=0,0027$). Кроме того, выявлено преобладание пациентов с симптоматической формой эпилепсии в кластере 2 по сравнению с кластером 1 (66 и 40% от общего числа пациентов в кластерах соответственно).

При анализе исходного числа приступов, числа принимаемых антиконвульсантов и изменения числа приступов после коррекции терапии выделено три группы испытуемых (табл. 5): пациенты группы 1 характеризовались преимущественно монотерапией антиконвульсантами, высокой эффективностью терапии с отсутствием приступов на фоне лечения; подгруппа 2 характеризовалась приемом двух и более препаратов, преобладанием генерализованных судорожных приступов и уменьшением среднего ежемесячного числа генерализованных приступов на 50% и более, отсутствием сложных парциальных приступов на фоне коррекции фармакотерапии; пациенты группы 3 принимали два и более антиконвульсантов, при этом сохранялись сложные парциальные приступы (уменьшение на 30% от исходного числа) и уменьшение среднего ежемесячного числа генерализованных приступов составило <50% от исходного уровня. Различия между группами по описываемым показателям статистически достоверны.

Выявлено достоверно большее число пациентов с симптоматической формой эпилепсии в кластерах 2 и 3 по сравнению с кластером 1 (84; 64 и 40% от общего числа больных в кластерах соответственно, различия между кластерами 1 и 2 по критерию $\chi^2=4,1$; $p=0,044$; между кластерами 1 и 3 $\chi^2=4,11$; $p=0,043$).

Обсуждение. Концептуальное определение эпилепсии предполагает характеристику не только стойкой предрасположенности к эпилептическим приступам, но и нейробио-

Таблица 4. Характеристика качества жизни по сферам QOLIE-31 в подгруппах

Показатели	Кластер 1 (n=52)			Кластер 2 (n=39)			Кластер 3 (n=19)			Н	р
	М	Ме	[LQ; UQ]	М	Ме	[LQ; UQ]	М	Ме	[LQ; UQ]		
«Общее качество жизни»	72	73	[55; 78]	67	68	[60; 73]	50	50	[33; 61]	17,2	0,0002
«Социальное функционирование»	85	88	[75; 100]	66	68	[60; 80]	43	44	[38; 54]	25,7	0,0001

Таблица 5. Число приступов до и после коррекции терапии и число принимаемых антиконвульсантов в подгруппах

Показатели	Кластер 1 (n=72)			Кластер 2 (n=14)			Кластер 3 (n=24)			Н	р
	М	Ме	[LQ; UQ]	М	Ме	[LQ; UQ]	М	Ме	[LQ; UQ]		
Число СПП исходное	0,10	0,02	[0,0; 0,2]	0,04	0,04	[0,00; 0,04]	2,20	2,50	[2,00; 2,50]	49,7	<0,001
Число ГСП исходное	0,40	0,30	[0,1; 0,7]	2,10	3,00	[2,00; 3,00]	0,35	0,29	[0,00; 1,00]	54,6	<0,001
Число препаратов	1,00	1,00	[1,0; 2,0]	1,50	2,00	[1,00; 2,00]	1,95	2,00	[1,00; 3,00]	15,3	<0,001
Число СПП после коррекции	0,00	0,00	[0,0; 0,0]	0,02	0,00	[0,00; 0,02]	1,5	1,75	[0,50; 3,50]	63,8	<0,001
Число ГСП после коррекции	0,01	0,00	[0,0; 0,2]	0,72	0,75	[0,00; 2,00]	0,12	0,10	[0,00; 0,17]	9,6	0,0081

логических, когнитивных, социальных последствий этого феномена [15]. Предполагается, что комплексная характеристика вышеописанных сфер позволит осуществить интегративный подход к описанию состояния больных эпилепсией с определением особенностей течения заболевания.

Пациенты с эпилепсией характеризуются высоким уровнем тревоги и депрессии, что, с одной стороны, связано с реакцией на социально дезадаптирующее расстройство, а с другой — является результатом дисфункции эмоциональных зон при височной и лобной эпилепсии [16, 17]. При анализе исследуемой группы больных эпилепсией выявлена ее неоднородность по уровню тревоги и депрессии, при этом установлена связь данных психометрии с субъективным осознанием феномена тревоги и депрессии и наличием психотических эпизодов в анамнезе, что позволило включить эти характеристики в критерии балльной оценки данной сферы. Большой вклад в когнитивные нарушения при эпилепсии вносят расстройства памяти и замедление познавательных процессов, как связанные с влиянием эпилептогенных очагов на интегративную деятельность мозга, так и обусловленные побочным действием лекарств [18]. Поэтому закономерным является преобладание в группе с более выраженными когнитивными нарушениями пациентов с симптоматической (структурной) эпилепсией. Выявление подгрупп пациентов, достоверно различающихся по характеристикам когнитивных тестов, позволило предложить трехуровневую схему оценки данной сферы с использованием для оценки тестов MMSE и FAB.

Эпилепсия характеризуется эпизодическим характером возникновения основной группы социально дезадаптирующих расстройств — эпилептических приступов [19], что

оказывает влияние на различные аспекты качества жизни. Учитывая выделение трех групп пациентов с эпилепсией, определенных по показателям качества жизни, а также возможности оценки эмоционального состояния, когнитивного функционирования и клинических характеристик в виде отдельных шкал, предложено в качестве показателей, используемых для балльной оценки социальной адаптации, определить характеристики сферы SF QOLIE-31 и шкалы RF SF-36.

Социально-психологические и клинические особенности течения заболевания определяются не только эмоциональным, когнитивным статусом пациентов, типом приступов и их частотой, но и спецификой проводимой фармакотерапии. В частности, монотерапия в адекватной дозе создает более высокий уровень качества жизни [20]. Среди обследованных больных эпилепсией установлено закономерное преобладание пациентов с симптоматическими эпилепсиями в группе с низкой эффективностью фармакотерапии.

Учитывая выделение достоверно различающихся по исследуемым показателям подгрупп пациентов, предложена балльная оценка уровня эмоциональных, когнитивных нарушений, социальной адаптации и реакции на терапию у больных эпилепсией на основании критериев, представленных ниже. Так, 0 баллов по сфере «Эмоциональные нарушения» соответствует уровень тревоги или депрессии по шкале HADS 0–3 балла; 1 баллу — тревога или депрессия по шкале HADS 4–6 баллов; 2 баллам — тревога или депрессия по шкале HADS >6 баллов, а также наличие жалоб на тревогу, депрессию у пациентов или психотических эпизодов, связанных с эпилепсией в анамнезе. При оценке когнитивных нарушений нулю баллов соответствует уровень MMSE

от 27 до 30 баллов или FAB 17–18 баллов; 1 баллу – MMSE 24–26 баллов или FAB 15–16 баллов; 2 баллам – уровень MMSE <24 или FAB <15 баллов. Оценка социальной адаптации предполагает выделение 0 баллов при оценке шкалы RF опросника SF-36 от 75 до 100 баллов или субсферы SF опросника QOLIE-31 от 80 до 100 баллов; 1 балла – при оценке шкалы RF опросника SF-36 от 40 до 74 баллов, субсферы SF QOLIE-31 от 55 до 79 баллов, 2 баллов – при оценке шкалы RF SF-36 <40 баллов, субсферы SF QOLIE-31 <55 баллов. При балльной оценке предполагается учитывать худшие показатели из предложенных критериев. При оценке эффективности противосудорожной терапии ноль баллов соответствует монотерапии и отсутствию приступов на фоне лечения, 1 балл – приему двух и более препаратов, снижению числа СПП более чем на 30% или снижению ГСП на 50% и более за 1 мес на фоне коррекции терапии; 2 балла – приему двух и более антиконвульсантов, снижению СПП на 30% и менее или снижению ГСП менее чем на 50% за 1 мес после коррекции терапии.

Валидность данного комплекса балльной оценки проверена путем сравнения кластеров, выделенных методом к-средних на основе предложенной схемы оценки, и групп, выделенных на основе расширенного набора признаков, включающего оценку тревоги по TMAS, T HADS и D HADS, уровня когнитивных нарушений по опросникам MMSE, FAB, MoCA-тест, качества жизни по опросникам SF-36, QOLIE-31, числа принимаемых антиконвульсантов, числа приступов до и после коррекции терапии. Кластеры,

выделенные на основе предложенной схемы балльной оценки и на основе полного комплекса признаков, имеют высокий уровень совпадений по пациентам, входящим в одноименные подгруппы (для кластера 1 – 74%, для кластера 2 – 75%, для кластера 3 – 78%). Предполагается, что предложенная схема балльной оценки может быть эффективна как для группового, так и для индивидуального определения уровня эмоциональных, когнитивных нарушений, социальных характеристик пациентов с эпилепсией и эффективности проводимой противосудорожной терапии, что важно для комплексного понимания проблем пациента и может быть использовано как в диагностической, так и в лечебной работе.

Таким образом, группа пациентов, страдающих эпилепсией, неоднородна по уровню тревоги и депрессии, когнитивным характеристикам, показателям социальной адаптации и реакции на проводимую противосудорожную терапию. При этом пациенты с симптоматической эпилепсией характеризуются высоким уровнем когнитивных нарушений, низкой эффективностью противосудорожной терапии и низким уровнем социальной адаптации. Выделение показателей эмоциональной сферы (тревоги и депрессии по шкале HADS), характеристик когнитивной сферы (уровень когнитивных нарушений по FAB, MMSE), показателей качества жизни (по сфере SF опросника QOLIE-31 и шкале RF SF-36) позволяет уменьшить число исследуемых показателей для характеристики соответствующих сфер и предложить трехуровневую балльную их оценку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676–85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
3. Меликян ЭГ, Мильчакова ЛЕ, Лебедева АВ и др. Возрастные аспекты исследования качества жизни больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(6-2):78–82 [Melikian EG, Mil'chakova LE, Lebedeva AV, et al. Age aspects of quality of life research in patients with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(6-2):78–82 (In Russ.)].
4. Михайлов ВА. Актуальные вопросы эпилептологии – стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010;2(3):39–44 [Mikhailov VA. Topical issues of epileptology – stigmatization, quality of life and rehabilitation of patients. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2010;2(3):39–44 (In Russ.)].
5. Калинин ВА, Якунина АВ, Повереннова ИЕ. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1S):26–30 [Kalinin VA, Yakunina AV, Poverennova IE. Regularities in the course of epilepsy during various age periods. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1S):26–30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-26-30.
6. Мантрова НН. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново: Нейрософт; 2007 [Mantrova NN. *Metodicheskoe rukovodstvo po psikhofiziologicheskoi i psikhologicheskoi diagnostike* [Methodological guidelines for psychophysiological and psychological diagnosis]. Ivanovo: Neurosoft; 2007].
7. Новиков АЕ. Эволюция в клинической эпилептологии. Иваново: Издательство ИвГМА; 2006 [Novikov AE. *Evolutsiya v klinicheskoi epileptologii* [Evolution in clinical epileptology]. Ivanovo: IvSMA Publishing House; 2006].
8. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–6. doi: 10.1212/WNL.55.11.1621
9. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Amer Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
10. Новик АА, ИONOVA ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ОЛМА-ПРЕСС; 2002 [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guide to the study of quality of life in medicine]. Moscow: OLMA-PRESS; 2002].
11. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, et al. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998;39(1):81–8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01278.x
12. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2000.
13. Боев ВМ, Борщук ЕЛ, Екимов АК и др. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программ Statistica 10.0. Оренбург: Южный Урал; 2014 [Boev VM, Borshchuk EL, Ekimov AK, et al. *Rukovodstvo po obespecheniyu resheniya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10.0* [Guide to the solution of biomedical problems with the application of Statistica 10.0]. Orenburg: Yuzhnyi Ural; 2014].
14. Дубров АМ, Мхитарян ВС, Трошин ЛИ. Многомерные статистические методы. Москва: Финансы и статистика; 2000 [Dubrov AM, Mkhitaryan VS, Troshin LI. *Mnogomernye statisticheskie metody* [Multivariate statistical methods]. Moscow: Finansy i statistika; 2000].

15. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4): 475-82. doi: 10.1111/epi.12550
16. Котов АС. Тревога у страдающих эпилепсией пациентов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(4-2):41-4 [Kotov AS. Anxiety in epileptic patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(4-2):41-4 (In Russ.)].
17. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, et al. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*. 2012;53(6):1104-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03488.x
18. Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, et al. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015; 385(9971):884-98. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6
19. Bonini F, McGonigal A, Trebuchon A, et al. Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia*. 2014;55(2):264-77. doi: 10.1111/epi.12490
20. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010 [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. Moscow: Meditsina; 2010].

Поступила 18.04.2014

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., Илюшенко С.В., Новоселова Г.Б.

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

Анализ случая фармакорезистентной детской абсансной эпилепсии в сочетании с мизофобией

В статье представлен случай детской абсансной эпилепсии у акцентуированной девочки в сочетании с мизофобией, паническими атаками и развитием альтернативного психоза на фоне медикаментозной ремиссии абсансов и изменений в электроэнцефалограмме.

Ключевые слова: акцентуированная личность; мизофобия; эпилепсия; абсансная эпилепсия; насильственная нормализация электроэнцефалограммы; синдром Ландольта.

Контакты: Владимир Алексеевич Карлов; v_karlov@barnsly.ru

Для ссылки: Карлов ВА, Илюшенко СВ, Новоселова ГБ. Анализ случая фармакорезистентной детской абсансной эпилепсии в сочетании с мизофобией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):64–68.

Analysis of a case of drug-resistant childhood absence epilepsy concurrent with mysophobia

Karlov V.A., Ilyushenko S.V., Novoselova G.B.

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 article presents a case of childhood absence epilepsy concurrent with mysophobia, panic attacks, and the development of alternative psychosis in an accentuated girl with drug-induced remission of absence seizures and EEG changes.

Keywords: accentuated personality; mysophobia; epilepsy; absence epilepsy; forced EEG normalization; Landolt syndrome.

Contact: Vladimir Alekseevich Karlov; v_karlov@barnsly.ru

For reference: Karlov VA, Ilyushenko SV, Novoselova GB. Analysis of a case of drug-resistant childhood absence epilepsy concurrent with mysophobia. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):64–68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-64-68>

В свое время одним из нас было показано, что фармакорезистентность является нестабильным состоянием и соответствующая дефиниция может быть использована только на текущий период времени [1].

В данной статье представлен случай детской абсансной эпилепсии у акцентуированной девочки в сочетании с мизофобией, паническими атаками и развитием альтернативного психоза на фоне медикаментозной ремиссии абсансов и изменений на электроэнцефалограмме.

Больная А., 7 лет, первое обращение — 27.09.2012 г. Со слов бабушки и деда известно, что в течение года у девочки возникают эпизоды, проявляющиеся в виде рисования в воздухе фигур большим пальцем правой руки. С апреля 2012 г. появились эпизоды отключения сознания без падений: «стеклянные глаза», расширенные зрачки.

Из анамнеза жизни: рождена 27-летней матерью от первой беременности. На ранних сроках гестации у матери обнаружили гипертонус матки, на 5-м месяце беременности диагностировали анемию. Роды в срок, затяжные, под эпидуральной анестезией в связи с миопией и риском разрыва сетчатки. Оценка по шкале Апгар 10 баллов, тем не менее крик был чуть с задержкой и ребенок был вялый. Грудь брала неактивно. Выписаны на 5-й день. Сопутствующие заболевания: сразу после рождения был поставлен диагноз «диспла-

зия левого тазобедренного сустава», с четырехлетнего возраста страдает дискинезией желчного протока. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Фебрильные припадки, эпилептические приступы в роду отрицаются. Контакт нормальный — девочка живая, активная, адекватная. Интеллект высокий, идеи формально нормальные, по существу сверхценные — желание владеть миром. Асинергия по Бабинскому.

Дополнительные методы обследования: предъявлено две записи электроэнцефалографии (ЭЭГ) бодрствования, в которых эпилептиформных изменений нет, и ЭЭГ-мониторинг ночного сна, в котором в начале сна регистрируется эпизодическое замедление в отведениях с правым виском и во сне после пробуждения в лобных отведениях. Хотя во время ЭЭГ-мониторинга ночного сна эпилептиформной активности на ЭЭГ не было зарегистрировано, тем не менее после завершения процедуры ЭЭГ у девочки случился приступ автоматизма, проявившийся в виде рычания, с последующим падением без травматизации. Магнитно-резонансная томография головного мозга патологии не выявила. На основании вышеизложенного было сделано следующее заключение: патология в рамках конверсионных расстройств; данных, свидетельствующих о наличии эпилепсии, нет. Было рекомендовано наблюдение и лечение у психотерапевта или психиатра.

Динамика заболевания по данным неврологического наблюдения: при следующем обращении, практически через год (12.09.2013 г.), были клинически диагностированы абсансные приступы, которых больная не ощущала, но знала о них со слов родственников. В течение последних 4 мес отмечалось учащение и удлинение приступов. В неврологическом статусе патологий не определялось. ЭЭГ-мониторинг ночного сна, который ранее не выявил эпилептиформной активности, теперь обнаружил генерализованную (типичный абсанс; рис. 1) и регионарную (регионарный абсанс; рис. 2) спайк-волновую активность частотой 3 Гц или ритмические медленные волны той же частоты. На основании вышеизложенного был поставлен диагноз: детская абсансная эпилепсия (ДАЭ). Одновременно с возникновением абсансных приступов у больной появились раздражительность и расторможенность агрессии — она начала драться в школе и во дворе по любому поводу, что являлось заострением преморбидной акцентуации характера, раздражительного и импульсивного. Также возникла мизофобия: больная начала мыть руки десятки раз в день, опасаясь грязи и «липкости». Успеваемость в школе стала плохой. Прослеживалась отчетливая коморбидность клинических проявлений абсансной эпилепсии и заострения черт характера с симптомами мизофобии. Больной было рекомендовано начать лечение с суксимида, а именно с петнида-на 250 мг 2 раза в день после еды, назначена повторная консультация со све-жим ЭЭГ-мониторингом ночного сна через 2 нед после начала приема про-тивоэпилептического препарата (ПЭП).

На приеме 15.10.2013 г. были предъявлены следующие жалобы: практически сразу после начала приема ПЭП обострились боли в области пра-вого подреберья; после 10-дневного при-ема оставались частые корреляты аб-санса, но они стали более короткими по времени; 2 октября был зарегистрирован приступ: покраснение лица, ощущение «тряски» внутри, с последующей бледностью и похолоданием рук, наблюдалось набухание вен. Больная была консультирова-на узкопрофильными специалистами, получены их заключения: офтальмолог — ангиопатия сетчатки; оториноларинголог — аденоиды 1–2-й степени; ультразвуковое исследование брюш-ной полости — панкреопатия, дискинезия желчевыводящего протока, дисбактериоз кишечника. В неврологическом стату-се патологии не выявлено. Поскольку известно, что альтерна-тивной суксимидам являются препараты вальпроевой кислоты (ВК), исходя из массы тела девочки (29 кг), был назначен депа-

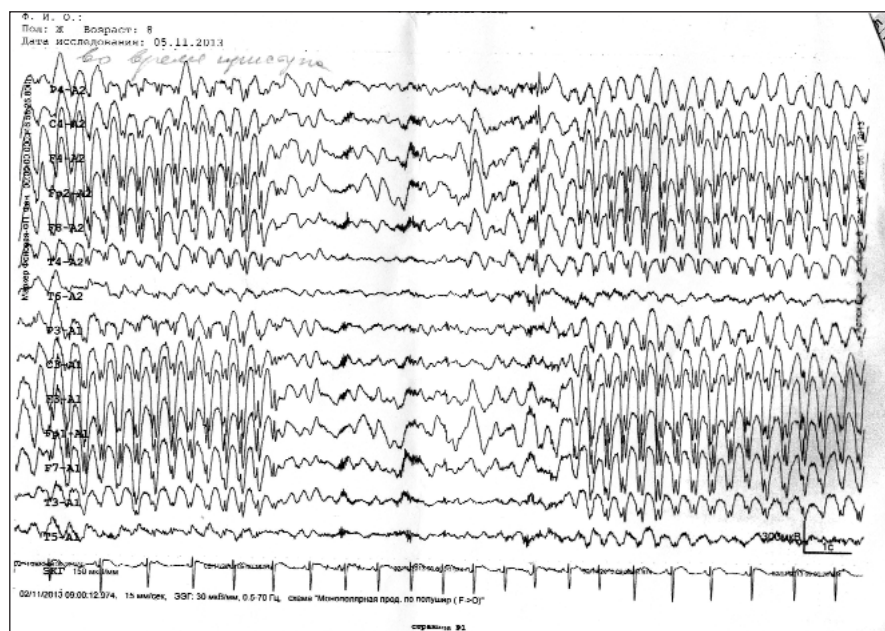


Рис. 1. Генерализованная абсансная активность на ЭЭГ

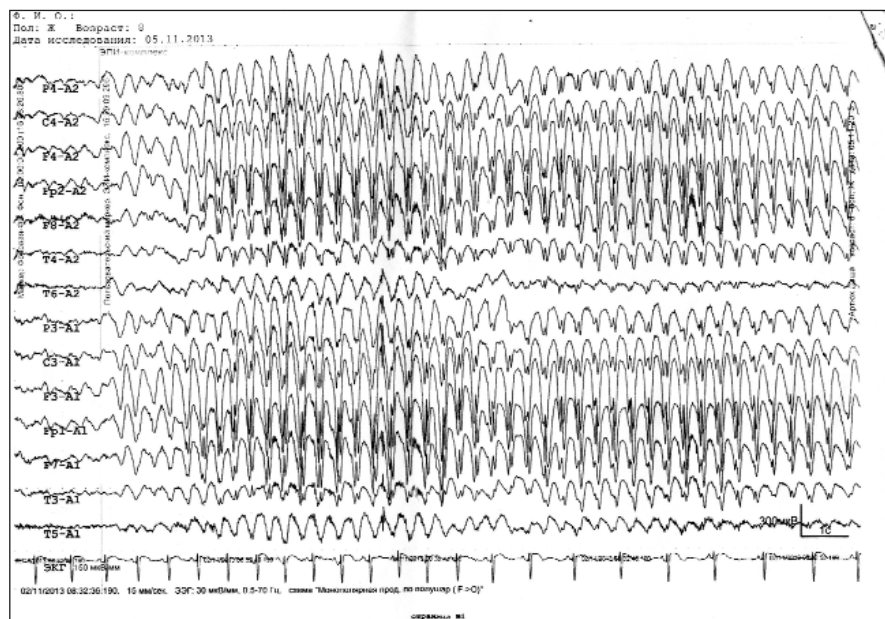


Рис. 2. Регионарная (отсутствие в височных отведениях!) абсансная активность на ЭЭГ

кин сироп 3 мл 2 раза в день (примерно 400 мг/сут). Было реко-мендовано определить концентрацию ВК в крови через 2 нед после начала приема ПЭП.

На приеме 07.11.2013 г. были предъявлены результаты определения концентрации ВК в крови: 42–70 мкг/мл. По срав-нению с предыдущим ЭЭГ-мониторингом динамики нет. Кли-нически определялось улучшение состояния — уменьшение коли-чества приступов. Были даны рекомендации увеличить вечер-ную дозу депакина сиропа до 4 мл, утреннюю дозу оставить прежней (около 420 мг/сут), строго соблюдать 12-часовой ин-тервал между приемами ПЭП, через 3 мес повторить ЭЭГ-мо-ниторинг ночного сна и определить концентрацию ВК в крови.

На консультации 13.02.2014 г. были предъявлены жалобы на: 1) нестабильные по локализации мягкие боли; 2) неустойчивое поведение с демонстративными реакциями: агрессия при попытке помочь, намеренная медлительность, истерики; 3) «отключки»; 4) навязчивое мытье рук. Обнаружено «застывание» рук в приданном им положении. Данный факт обусловил необходимость консультации психиатра. На тот момент пациентка принимала депакин сироп 3 мл утром и 4 мл вечером (420 мг/сут). Концентрация ВК в крови — 55–75 мкг/мл. ЭЭГ-мониторинг — «забит» коррелятами регионарного абсанса. Было решено добавить к проводимой терапии суксилеп в дозе 250 мг (1 капсула) в сутки.

На консультации 13.03.2014 г. (возраст 9 лет), по данным ЭЭГ-мониторинга, регистрировалась некоторая положительная динамика, однако у больной отмечались выраженные побочные явления: жжение в области пищевода, выпадение ресниц, сонливость. В связи с этим было рекомендовано: 1) перейти с депакина сиропа на депакин хроносферу, дозу препарата уменьшить до 300 мг на ночь, принимать во время еды согласно инструкции; 2) дозу суксилепа нарастить до приема 1 капсулы 2 раза в сутки.

На консультации 10.04.2014 г. приступы фактически клинически сошли на нет. На ЭЭГ (мониторинг) регистрируется положительная динамика, «осколки» абсанса только во сне, и их немного. По поводу навязчивости проконсультирована у психиатра.

Осмотр, наблюдение и заключение психиатра. Анамнез жизни: ходить начала в возрасте 1 года, говорить — в 2 года. Проводилась интенсивная логопедическая коррекция.

Воспитывалась в основном бабушкой и дедушкой, отца не было, мать работала за границей. С раннего детства не складывались отношения со сверстниками, в песочнице разбрасывала игрушки других детей, разрушала построенные ими песчаные крепости. В детском саду подружка не имела. Была агрессивна при общении с другими детьми. В школу пошла вовремя; у больной появилась одна подружка, однако остальные дети ее травили из-за склонности драться по малейшему поводу, грубости. Успеваемость была средняя.

В 9 лет у пациентки появились навязчивые мысли, что ее обижают. Больная жаловалась на скуку и тоску, тогда же начала часто, по несколько десятков раз за день, мыть руки, боясь грязи. Говорила, что чувствует «липкость» на руках. Когда на больную случайно попадали несколько капель компота, устраивала истерики, требовала срочно переодеться и долго мыла руки.

Был назначен пароксетин 5 мг в сутки, через 2 мес доза была доведена до 10 мг/сут. Также был назначен рisperидон в каплях с постепенным увеличением дозы до 1 мг/сут. Психопатологическая симптоматика не возвращалась до мая 2015 г., когда вновь появились жалобы на «липкость», частое мытье рук, депрессивное состояние. Были вновь назначены пароксетин и рisperидон, однако мизофобия лишь частично реагировала на терапию, хотя уже не доставляла больной ежеминутного дискомфорта.

В возрасте 11 лет, зимой 2015–2016 гг., при проведении рутинного ЭКГ-исследования у больной были обнаружены транзиторный синдром укорочения интервала P–Q и признаки синдрома ранней реполяризации. До консультации кардиолога нейролептик был отменен. После отмены препарата больная стала агрессивна, кричала на домашних, бранилась, каждый день требовала новую одежду, без чего отказывалась идти гу-

лять. Перестала успевать в школе, дралась с одноклассниками. Вновь начала мыть руки по несколько десятков раз в день. Появился страх темноты (в частности, в подъезде), боялась «призраков». После консультации кардиолога решено было вернуть рisperидон в дозе 2 мг/сут, пароксетин оставался в дозе 10 мг/сут. После этого произошла полная редукция агрессии, поведение стало упорядоченным, учеба наладилась, однако ощущение «липкости» на руках не прошло, больная по-прежнему часто и подолгу моет руки. В связи с этим рассматривается возможность назначения типичных нейролептиков.

Психический статус: на прием пришла вместе с матерью, бабушкой и дедушкой. Поведение матери (постоянные рыдания, отказ от лечения дочери, немотивированные убегания из кабинета во время приема) позволило предположить наследственную психопатологическую отягощенность у больной.

Сознание ясное, ориентирована в собственной личности, времени и пространстве. Одеты аккуратно. Непоседлива, часто меняет позу, гипомимична. Речь правильная, громкая. Не смеется. Отвечает не всегда по теме заданного вопроса. Отчетливых нарушений мышления не выявлено. Пословицы и поговорки понимает правильно. О себе говорит коротко, нехотя. Однако часто и многословно перебивает родственников, спорит с ними по любому поводу. Предъявляет жалобы на скуку, потерю интереса к играм, негативно отзываясь об учебе в школе. Также жалуется на ощущение «липкости», грязи на руках, особенно усиливающихся при приеме жидкой пищи — супов, киселя и т. д. К жалобам не критична. Фон настроения сниженный. Сон, аппетит не изменены.

Диагноз: наличие продуктивной симптоматики (мизофобия, навязчивости, страхи, вспышки агрессии) и отсутствие симптомов психического дефицита или дефекта позволяют поставить диагноз «шизотипическое расстройство» (F.21), депрессивное состояние.

На основании положительной динамики было рекомендовано добавление психотропных препаратов — паксила 1/4 таблетки и рisperидон 4 капли (0,2 мг) 2 раза в день.

Консультация 20.06.2014 г. По описанию бабушки, у больной бывали эпизоды «отключек», они всегда провоцируются эмоционально. На ЭЭГ бодрствования эпилептиформная активность не регистрировалась, все эпилептиформные феномены провоцировались только сном. Динамика по данным ЭЭГ: они стали более затяжными, обнаружен один генерализованный коррелят. По согласованию с лечащим врачом-психиатром было решено перераспределить и увеличить дозу рisperидона до 3 капель утром и 6 (при необходимости — 7; общая дозировка — 0,6 мг/сут) капель вечером. Также было рекомендовано увеличить дозу депакина хроносферы до 400 мг на ночь.

Консультация 17.07.2014 г. В основном больная лечилась у психиатра с положительной динамикой. В то же время возобновились приступы как «отключек», так и падения. Медикаментозная терапия на тот момент: депакин хроносфера 400 мг и суксилеп 500 мг/сут, концентрация ВК в крови — 67 мкг/мл. ЭЭГ без улучшений: регистрировались короткие и затяжные корреляты абсансов и регионарные электрографические полиморфные лобно-центральный двусторонний разряды. На основании того, что имелись приступы падения, рекомендовано заменить суксилеп на ламотриджин (ламиктал), накопительная доза 25 мг один раз в сутки, при хорошей переносимости с повышением каждые 2 нед на 25 мг, довести дозу до 50 мг 2 раза в день.

На консультации 18.09.2014 г. больная предъявляла жалобы на эпизоды потери сознания. Бабушка тщательно отслеживала клинические проявления и динамику событий — были единичные эпизоды «отключек», однажды был кластер. Успеваемость в школе снизилась до оценок 3 и 4. Отмечен дефицит внимания. На фоне приема рисполепта и паксила синдром навязчивости редуцирован до минимума. Терапевтом было проведено тщательное обследование больной и выявлено: 1) некоторое увеличение печени в связи с длительным приемом лекарственных препаратов; 2) заброс содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, что является терапевтической проблемой и не связано с лечением у невролога и психиатра; 3) изменение со стороны белой крови (легкий нейтрофилез, мягкий лимфоцитоз с нейтропенией), что является типичным для больных эпилепсией на фоне длительного приема ПЭП и не требует коррекции. На ЭЭГ: фон практически нормальный, единичные генерализованные вспышки перед сном в бета-диапазоне; при засыпании — эпизоды регионарной спайк-волновой активности и медленная генерализованная активность без спайка в ритме 3 Гц. Было рекомендовано продолжать лечение и увеличить вечернюю дозу ламиктала до 75 мг. В связи с увеличением печени был назначен курс лечения эссенциале в дозе 1 таблетка 3 раза в день в течение 3 нед. По согласованию с лечащим врачом-психиатром было решено добавить терален — 2 капсулы утром и 3 капсулы днем.

На консультации 23.01.2015 г. предъявлялись следующие жалобы: 1) проблемы с пробуждением; 2) одевается «в задумчивости», вплоть до 10–25 мин может надевать колготки, если подгоняют, то становится раздражительной; 3) трудности в выполнении школьных заданий, хотя выполняет их хорошо; 4) частые головные боли на протяжении последних 2 нед. Навязчивость прошла. Психотропные препараты были отменены. Медикаментозная терапия: депакин хроносфера 400 мг вечером, ламиктал 50 мг утром и 75 мг вечером. Во время ночного сна на ЭЭГ регистрировались спайк- и полиспайк-разряды высокой амплитуды в лобных отведениях, единичный, но затяжной коррелят абсансов. Было рекомендовано принимать парацетамол при головной боли, дозу депакина хроносферы увеличить до 500 мг/сут.

Консультация 23.04.2015 г.: приступы стали ежедневными, проявляются в виде махов рук, отключения сознания на долю секунды. Факторами провокации являлись страх не успеть вовремя сделать уроки, усталость. Медикаментозная терапия: депакин хроносфера 500 мг на ночь, мезим, нотбак. В неврологическом статусе признаков интоксикации нет, девочка контактна, внимание снижено, признаки вегетативной дисфункции. Концентрация ВК в крови — 84–91 мкг/мл. На ЭЭГ отмечалась отрицательная динамика за счет фазы медленного сна, хотя были и защитные феномены — эпизоды ритмической медленной активности. Поскольку дозу депакина хроносферы наращивать нецелесообразно, так как у девочки имелась избыточная масса тела и концентрация ПЭП в крови хорошая, необходимо вернуться к суксилепу в дозировке 1 капсула в день. Предпоследний прием — 22.11.2016 г.: контакт удовлетворительный, держалась спокойно. Очаговой симптоматики нет. Рука сухая, теплая. Выраженная асинергия по Бабинскому. Холестерин общий — 5,3 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 202 Ед/л. Концентрация ВК — 64–74 мкг/мл. ЭЭГ бодрствования — норма.

Успех противосудорожного лечения поразителен! Достигнута клиническая ремиссия на фоне приема утром одной

капсулы петнидана, вечером 500 мг депакина хроносферы и 25 мг топамакса; постоянно наблюдается у психиатра, принимает: абифилай 2,5 мг утром, симбалта 30 мг утром, галоперидол капли — 3–10 капель (до 1 мг), неулептил по 1 капле 3 раза в день, акинетон 1 мг 3 раза в день, паксил 20 мг вечером. В связи с избыточной массой тела уменьшать дозу вальпроаты нельзя, так как девочка вступает в пубертат. Рекомендовано увеличить дозу топамакса до 100 мг/сут (каждые 2 нед прибавлять 25 мг). На этом фоне редуцировались психотические явления: исчезла мизофобия, успеваемость в школе стала очень хорошей. Через 7 мес после достижения ремиссии психотропная терапия была отменена. Таким образом, на фоне совместного комплексного лечения эпилепсии и психотических проявлений достигнута полная нормализация ЭЭГ и редукция психоза.

23.03.2017 г.: на фоне нормализации ЭЭГ обострился аффективный психоз — атипичная депрессия истощения (утром лучше, чем вечером, утомляемость после 2 мин умственной или физической нагрузки, тяга к шоколаду, сильная лабильность настроения). Увеличилась агрессия — драки происходили при малейших раздражителях во дворе и дома. Появилась навязчивая одержимость порядком (выбросила из комнаты все чужие вещи, выходит из себя, если ее чашка сдвинута). Следует отметить явное преобладание аффективных расстройств над продуктивными психотическими. Таким образом, у больной произошел патоморфоз расстройств шизофренического спектра в аффективный синдром с заострением преморбидной агрессивной акцентуации характера.

Подобный аффективный психоз характерен для синдрома «насиловственной нормализации». Это подтверждается и тем, что больная остается «теплой», психический дефект не нарастает. Отсутствие галлюцинаций и параноидных идей не опровергает такого диагноза, зрительный галлюциноз и параноидный психоз являются частыми, но не облигатными признаками синдрома Ландольта.

В связи с резистентностью депрессии и агрессивного поведения к фармакотерапии была рекомендована госпитализация в психиатрический стационар и снижение дозы топамакса до 25 мг/нед.

Обсуждение. Международная противосудорожная лига (ILAE) определяет ДАЭ по следующим критериям: возникновение, как правило, у детей школьного возраста (пик манифестации — от 6 до 7 лет) с выраженной семейной предрасположенностью у здоровых, чаще у девочек, чем у мальчиков. Заболевание характеризуется частыми (от нескольких до многих в день) типичными абсансами, наличием на ЭЭГ билатеральных, синхронных симметричных спайк-волн, частотой обычно 3 Гц, на фоне нормальной основной активности.

ДАЭ протекает доброкачественно: средняя продолжительность течения абсансов — 6,6 года, т. е. абсансы исчезают в возрасте 10–14 лет. Однако исчезновение абсансов не всегда означает выздоровление от эпилепсии; так, в пубертате возможно возникновение генерализованных тоникоклонических припадков. В 6% всех случаев ДАЭ абсансы сохраняются и у взрослых. Они становятся редкими, иногда возникают на фоне провоцирующих факторов (недосыпание, менструация), их клинические проявления менее выражены, а терапия не всегда успешна.

Пожалуй, ни один из типов эпилептических припадков не подвергся со времени его описания [2] столь значительной трансформации в понимании его нейрофизиологи-

ческой сущности, как абсанс: от генерализованного эпилептического припадка, происходящего из срединных мозговых структур, до происхождения его, как правило, из префронтальной коры, от одного из вариантов патогенного механизма — эпилептогенеза до механизма противоэпилептической защиты — саногенеза. В англоязычной литературе игнорируется основополагающий вклад в этот процесс советских, российских авторов: Е.К. Сеппа [3], В.А. Карлова и соавт. [4–8]. Принципиально дополнено представление Н. Gastaut и М. Fischer-Williams [9] о постспайковой медленной волне: установлена ее локализационная диссоциация со спайком по вертикали (орбито-фронтальная кора) и по горизонтали (у правой и/или с обеих сторон) [8]. Среди типичных форм абсансной эпилепсии, ЭЭГ-коррелятом которых считается генерализованная синхронная спайк-волновая активность 3 Гц или близкой к этому значению частоты (ранняя, детская, юношеская и абсансная форма взрослых) ДАЭ считается максимально благоприятной. Особенность проанализированного случая заключается в следующем. Во-первых, это преморбидная акцентуация личности: несдержанность, склонность к конфликтности. Клинический дебют заболе-

вания — в виде обострения преморбидных особенностей личности и их трансформации в шизотипические. Далее — дебют ДАЭ и совместное ведение с психиатром, трудное в связи с коморбидностью, но, в конечном счете, клинко-электроэнцефалографическая ремиссия абсансной эпилепсии и субкомпенсация шизотипических расстройств. И наконец, на этом фоне, новое обострение заболевания, с иными клиническими проявлениями — преимущественно аффективных психических нарушений, картина альтернативного психоза или насильственной нормализации ЭЭГ. И здесь — необычное. Н. Landolt впервые в 1962 г. описал феномен насильственной нормализации ЭЭГ на фоне лечения этосуксимидом [10, 11]; в последующем этот феномен описывался как ответ на лечение практически всеми ПЭП, включая топирамат, зонисамид, леветирацетам и даже вагус-стимуляцию [12]. Таким образом, то, какой ПЭП использовался, не имеет значения, а основная роль принадлежит самому феномену «нормализации ЭЭГ» и, соответственно, элиминации защитной роли припадков. Пожалуй, это первый случай, когда в защитной роли выступают не судорожные припадки (электросудорожная терапия!), а абсансы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010 [Karlova VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. Moscow: Meditsina; 2010].
2. Delasiauve L. Traite de l'epilepsie histoire — traitement — medecine legale. Paris: Victor Masson; 1854. 559 p.
3. Сепп ЕК. Эпилепсия. Москва; 1937 [Sepp EK. *Epilepsiya* [Epilepsy]. Moscow; 1937].
4. Карлов ВА, Макаров ВА, Савин АА. Диагностика и коррекция нарушений гомеостаза у больных эпилептическими припадками. Методические рекомендации. Москва; 1980 [Karlova VA, Makarov VA, Savin AA. *Diagnostika i korrektsiya narushenii gomeostaza u bol'nykh epilepticheskimi pripadkami*. Metodicheskie rekomendatsii [Diagnosis and correction of homeostatic disorders in patients with epileptic seizures. Guidelines]. Moscow; 1980].
5. Карлов ВА, Гнездицкий ВВ. Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. Москва: Пресссервис; 2005 [Karlova VA, Gnezditskii VV. *Absansnaya epilepsiya u detei i vzroslykh* [Absence epilepsy in children and adults]. Moscow: Pressservis; 2005].
6. Карлов ВА, Носкова ТЮ, Гнездицкий ВВ, Власов ПН. Случай абсансной эпилепсии взрослых. Неврологический журнал. 1999;(3):12–4 [Karlova VA, Noskova TYu, Gnezditskii VV, Vlasov PN. The case of absence epilepsy of adults. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 1999;(3):12–4 (In Russ.)].
7. Карлов ВА, Гнездицкий ВВ. Префронтальная кора и эпилептогенез. В кн.: Восточная конференция «Эпилепсия и нейрофизиология», 3-я. Гурзуф; 2001. С. 18 [Karlova VA, Gnezditskii VV. Prefrontal'naya kora i epileptogenez. In: *Vostochnaya konferentsiya «Epilepsiya i neurofiziologiya»* [Eastern Conference «Epilepsy and Neurophysiology»], 3rd. Gurzuf; 2001. P. 18].
8. Карлов ВА, Гнездицкий ВВ, Гейбатова ЛГ. Латерализация эпилептических очагов и компонентов спайк-волнового комплекса у пациентов с префронтальной эпилепсией и проблема функциональной асимметрии больших полушарий головного мозга. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012;4(4):32–9 [Karlova VA, Gnezditskii VV, Geibatova L. Lateralization of epileptiform focuses and components of spike-wave complexes in patients with prefrontal epilepsy and problem of functional hemispheric asymmetry. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2012;4(4):32–9 (In Russ.)].
9. Gastaut H, Fischer-Williams M. The pathophysiology of epileptic seizures. In: Handbook of Physiology. *Neurophysiology*. 1959;1:329–63.
10. Landolt H. Serial electroencephalographic investigations during psychotic episodes in epileptic patients and during schizophrenic attacks. In: Lorentz de Haas AM, editor. Lectures on Epilepsy. Amsterdam: Elsevier; 1958.
11. Landolt H. Psychic disorders in epilepsy. Clinical and electroencephalographic research. *Dtsch Med Wochenschr*. 1962;87:446–52 (In Germ.). doi: 10.1055/s-0028-1111776
12. Khaled AK, Khoury J, Macaron G, Richa S. Forced normalization and psychosis following use of lacosamide. *Seizure*. 2016 Oct; 41:96–9. doi: 10.1016/j.seizure.2016.07.011

Поступила 19.04.2017

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.

Котов А.С., Литвиненко М.А., Санду Е.А., Алакова М.А., Сорокина Е.К.

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

Суперрефрактерный эпилептический статус и ишемический инсульт: описание клинического случая

Генерализованный судорожный эпилептический статус (ГСЭС) — самый опасный тип эпилептического статуса. Приводим описание клинического случая пациентки 33 лет, поступившей в реанимационное отделение с диагнозом: «Ишемический инсульт в бассейне задней мозговой артерии. ГСЭС». При электроэнцефалографии наблюдались диффузные разряды эпилептиформной активности на уплощенном фоне (электрофизиологический коррелят терминальной фазы эпилептического статуса). Проводилось интенсивное лечение, исход заболевания был фатальным. В статье обсуждаются возможные причины и тактика лечения эпилептического статуса у пациентки.

Ключевые слова: судорожный эпилептический статус; ишемический инсульт; эпилепсия.

Контакты: Алексей Сергеевич Котов; alex-013@yandex.ru

Для ссылки: Котов АС, Литвиненко МА, Санду ЕА и др. Суперрефрактерный эпилептический статус и ишемический инсульт: описание клинического случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):69–73.

Super-refractory status epilepticus and ischemic stroke: A clinical case report

Kotov A.S., Litvinenko M.A., Sandu E.A., Alakova M.A., Sorokina E.K.

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

Generalized convulsive status epilepticus (GCSE) is the most dangerous type of status epilepticus. The paper describes a clinical case of a 33-year-old female patient admitted to an intensive care unit for diagnosed ischemic stroke in the posterior cerebral artery bed and GCSE. EEG showed diffuse discharges of epileptiform activity against a flattened background (an EEG correlate of the terminal phase of status epilepticus). Intensive treatment was performed; the outcome of the disease was fatal. The article discusses the possible causes of status epilepticus and its treatment policy in the patient.

Keywords: generalized convulsive status epilepticus; ischemic stroke; epilepsy.

Contact: Alexey Sergeevich Kotov; alex-013@yandex.ru

For reference: Kotov AS, Litvinenko MA, Sandu EA, et al. Super-refractory status epilepticus and ischemic stroke: A clinical case report. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017;(Special Issue 1):69–73.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-69-73>

Введение

Эпилептический статус (ЭС) — это состояние, возникающее как в результате нарушения механизмов, отвечающих за прекращение приступа, так и при инициации механизмов, ведущих к аномальным пролонгированным приступам (т. е. к приступам, которые длятся дольше временной точки t_1). Это состояние, которое может иметь долгосрочные последствия (если оно длится дольше временной точки t_2), включая гибель нейронов, повреждение нейронов, нарушение структуры нейронных связей в зависимости от типа и продолжительности приступов. По данным клинических исследований, для каждого типа статуса точки t_1 и t_2 имеют свои различные значения [1]. Генерализованный судорожный эпилептический статус (ГСЭС) — самый опасный тип эпилептического статуса. По данным разных исследований, частота ЭС варьирует от 10,3 до 61 на 100 тыс. населения. Частота ГСЭС (как первично-, так и вторично-генерализованных приступов) составляет от 33,3 до 71% всех случаев ЭС [2].

По причине возникновения ЭС выделяют: ЭС известной этиологии (симптоматический) и ЭС неизвестной

этиологии (криптогенный). ЭС может быть вызван различными причинами. У 12% больных ЭС служит дебютом эпилепсии, причем в дальнейшем может иметь место статусное течение эпилепсии [3]. Среди причин, вызывающих ЭС, выделяют острые, отдаленные и прогрессирующие процессы. К острым процессам, которые могут вызывать ЭС, относят инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, энцефалит, метаболические нарушения, черепно-мозговую травму, а также отмену противоэпилептических препаратов (ПЭП). К отдаленным процессам относят последствия травмы, инсульта и т. д. Прогрессирующие процессы, лежащие в основе ЭС, — это опухоли головного мозга и ряд других состояний [4, 5].

Приводим описание клинического случая.

Пациентка С., 33 лет, 24.03.2015 г. была экстренно госпитализирована в реанимационное отделение Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского в состоянии комы, с диагнозом: «Ишемический инсульт в бассейне задней мозговой артерии слева от 11.03.2015 г. Симптоматическая фокальная

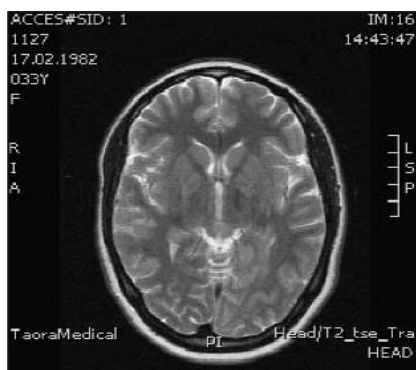


Рис. 1. МРТ пациентки С. от 15.03.2015 г.



Рис. 2. РКТ пациентки С. от 03.06.2015 г.

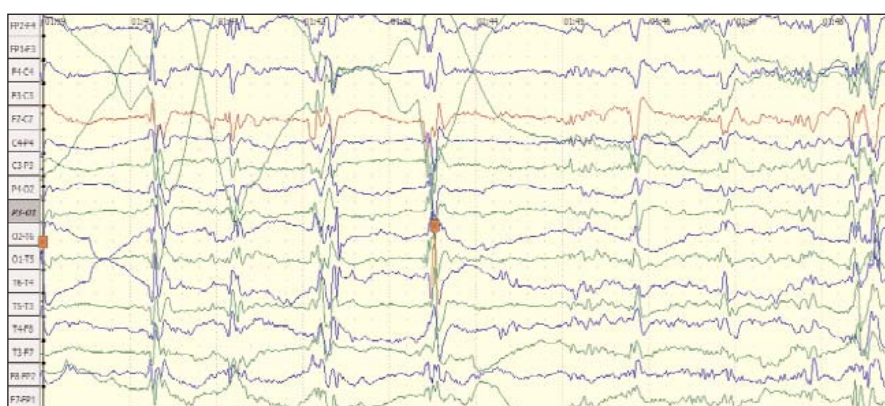


Рис. 3. ЭЭГ от 25.03.2015 г. Диффузные разряды эпилептиформной активности на уплощенном фоне

эпилепсия со вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами. Генерализованный судорожный статус от 15.03.2015 г. Отек головного мозга. Кома III».

На момент осмотра отмечалось крайне тяжелое состояние, проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) через трахеостомическую трубку. На медикаментозной седации (пропофол). Шкала комы Глазго — 3 балла. Менингеальные симптомы отсутствуют. Фотореакции живые. Лицо симметричное. Активных движений нет, объем пассивных движений не ограничен. Диффузная мышечная гипотония. Миоклонические подергивания в конечностях. Сухожильные рефлексы симметричные, живые. На болевые раздражители не реагирует.

Из анамнеза и со слов родственников известно, что около 5 лет назад у больной отмечалось выпадение наружного поля зрения правого глаза, за медицинской помощью не обращалась, обследования не проходила. На фоне относительного благополучия 11.03.2015 г. пациентка отмечала свечение в правом глазу и выпадение наружного поля зрения правого глаза, затем, 14.03.2015 г., резко появилась выраженная головная боль, сопровождавшаяся тошнотой, многократной рвотой. На фоне сильной головной боли, повышения температуры тела до 38°C 15.03.2015 г. в 01.00 впервые развился генерализованный судорожный приступ длительностью около 15 мин. Бригадой скорой медицинской помощи приступ был купирован. Наутро, 15.03.2015 г., при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга был выявлен ишемический очаг в затылочной доле слева. После проведения процедуры было решено провести исследование с внутривенным контрастированием

омнисканом. По завершении исследования пациентка почувствовала себя плохо, потеряла сознание, произошла остановка дыхания, реанимационные мероприятия проводились в течение 10 мин. Больная была доставлена в тяжелом состоянии в реанимационное отделение РКБ г. Одинцово, переведена на ИВЛ. Больной было проведена рентгеновская компьютерная томография (РКТ, 17.03.2015 г.), при которой было выявлено наличие ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА) с геморрагической трансформацией. Снимки МРТ головного мозга были показаны родственниками специалистам из Научного центра неврологии: данных, свидетельствующих об очаговом поражении головного мозга, не получено (рис. 1). Затем, 24.03.2015 г., больная была переведена в реанимационное отделение МОНИКИ. Из сопутствующих заболеваний: страдала аутоиммунным тиреоидитом (принимает левотироксин натрия в дозе 25 мг). Принимала пероральные контрацептивы до апреля 2014 г. Беременность от сентября 2014 г., закончилась самопроизвольным абортom в октябре 2014 г.

Лабораторные анализы крови и мочи соответствовали норме. На КТ органов грудной клетки от 25.03.2015 г. выявлены картина массивной левосторонней нижнедолевой плевропневмонии, множественные оча-

говые уплотнения в верхней доле левого легкого — проявление аспирации. При РКТ головного мозга от 25.03.2015 г. отмечались изменения в затылочной доле слева (которые следует дифференцировать между ишемией с вторичным геморрагическим пропитыванием и глиальной опухолью), гипоксически-ишемические изменения в таламусах и подкорковых ядрах, признаки отека больших полушарий мозга.

При повторном проведении РКТ головного мозга в динамике 03.06.2015 г., по сравнению с исследованием от 25.03.2015 г., было обнаружено появление множественных очагов и участков пониженной плотности разной степени выраженности в обеих гемисферах и в области подкорковых ядер, нарастание отека головного мозга (рис. 2).

На ЭЭГ от 25.03.2015 г. регистрировалась генерализованная эпилептиформная активность в виде диффузных разрядов полиспайков на уплощенном фоне, совпадающая с миоклониями в конечностях (рис. 3).

После внутривенного введения пропофола у пациентки исчезли миоклонические подергивания в конечностях и резко снизилась амплитуда разрядов эпилептиформной активности (однако эпилептиформная активность продолжала персистировать; рис. 4).

На ЭЭГ от 01.04.2015 г. отмечается снижение амплитуды и частоты разрядов эпилептиформной активности, которая, впрочем, все равно продолжает персистировать (рис. 5).

Больной проводилось лечение инъекционными формами вальпроевой кислоты и левитирацетама, а также инфузионная, нейрометаболическая и антибактериальная терапия. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной оставалось тяжелым, и 15.06.2015 г. наступил летальный исход.

Обсуждение. Описанный клинический случай демонстрирует трудность выявления причины суперрефрактерного эпилептического статуса у данной пациентки. Также до конца не выясненной остается причина развития ишемического инсульта у данной больной. Возможно, ишемический инсульт стал следствием тромбофилии или другой редкой патологии (в пользу этого говорят молодой возраст пациентки, отсутствие стандартных факторов риска инсульта, а также выкидыш в анамнезе).

Тромбофилии — это нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза. Тромбофилия практически не имеет клинических проявлений, что затрудняет ее диагностику до развития первого эпизода тромбообразования. В 1/3 случаев причина тромбозов остается неустановленной, частота криптогенных инсультов составляет 15–20% [6].

Самым частым приобретенным тромбофилическим нарушением является антифосфолипидный синдром (АФС). Он чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1). АФС диагностируется при повышении уровня антикардиолипиновых антител IgG и IgM (>20 МЕ/мл) или наличии волчаночного антикоагулянта, ведущим признаком которого является венозный или артериальный тромбоз [7].

Для подтверждения диагноза данной пациентке нужно было провести анализ крови с целью выявления антител к кардиолипинам IgG, IgM, антителам к бета-2-гликопротеину 1, суммарным IgG, IgA, IgM.

Учитывая данные анамнеза, а также результаты нейровизуализации, проводилась дифференциальная диагностика между инсультом и объемным образованием головного мозга в затылочной доле.

Дифференциальная диагностика опухолей и сосудистых заболеваний, по данным ряда авторов, нередко вызывает затруднения, что связано с общностью их клинической картины, а также со сходством некоторых данных, получаемых при инструментальных исследованиях. Одной из главных причин диагностических затруднений является схо-

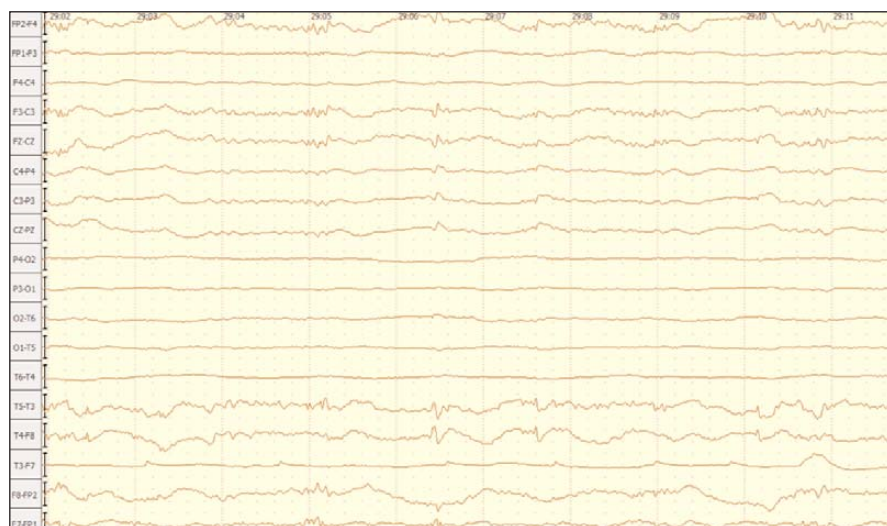


Рис. 4. ЭЭГ от 25.03.2015 г. Снижение амплитуды (но не исчезновение) разрядов эпилептиформной активности на ЭЭГ через 1 мин после внутривенного введения пропофола

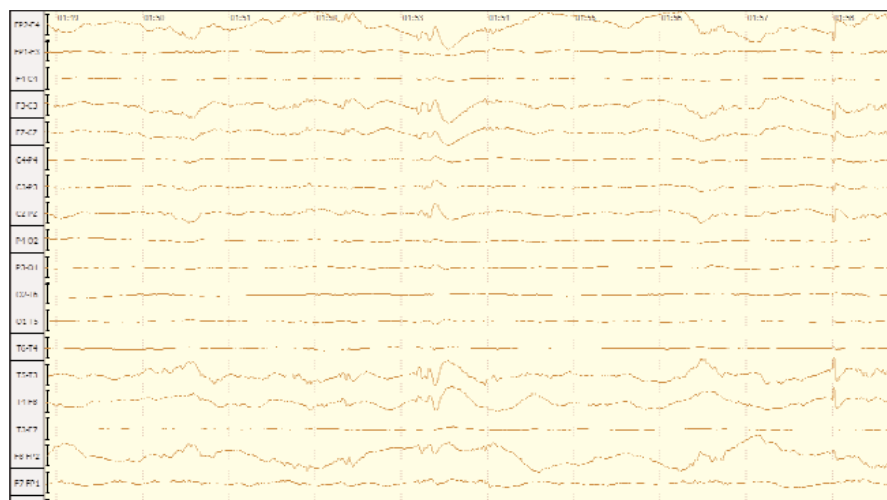


Рис. 5. ЭЭГ от 01.04.2015 г. Уплощенная ЭЭГ с редуцированными разрядами эпилептиформной активности у пациентки в терминальном состоянии

жесть отдельных клинических проявлений опухолей головного мозга и цереброваскулярных заболеваний, особенно в случаях инсультоподобной манифестации опухолей. Инсультоподобные опухоли головного мозга характеризуются развитием угнетения сознания вплоть до комы, пирамидной недостаточностью, развитием генерализованного судорожного приступа, а также стволовой симптоматикой [8]. Усложняется сбор анамнеза и жалоб вследствие тяжелого состояния больного.

Учитывая выраженную фармакологическую резистентность к ПЭП и агрессивное течение эпилептического статуса у данной пациентки, можно также предположить наличие фокальной корковой дисплазии (ФКД). ФКД — это локальный порок развития коры головного мозга, часто приводящий к манифестации эпилепсии у детей и взрослых. Эпилепсия при ФКД отличается высокой фармакологической резистентностью и нередко вызывает энцефалопатию, особенно у детей [9].

По гистологическим признакам выделяют три типа ФКД. Для ФКД I и II характерно нарушение нейронной и глиальной пролиферации, а также процессов нейронной миграции и корковой организации. Таким образом, эти нарушения приводят к образованию локального участка коры, характеризующегося патологической утолщенностью, нарушенной ориентацией корковых слоев и аномальными нейронами [10]. ФКД III типа ассоциируется с каким-либо другим ведущим поражением головного мозга. Участок ФКД локализуется непосредственно вблизи повреждения, и нарушение цитоархитектоники коры возникает вторично по отношению к основному заболеванию [11].

Для диагностики ФКД используют МРТ-исследование головного мозга. Наиболее часто применяются режимы T2 и FLAIR. При ФКД I типа мы видим размытость границы между серым и белым веществом, фокальную гипоплазию коры, гиперинтенсивность T2-сигнала от белого вещества. ФКД II типа чаще имеет экстратемпоральную локализацию и в большинстве случаев располагается в лобных долях. При нейровизуализации ФКД II типа будет выявляться гипо-, де- или дисмиелинизация в подкорковом белом веществе в области поражения. В ряде случаев над диспластичной корой можно наблюдать локальное расширение субарахноидального пространства [12, 13]. Это важно учитывать при отсутствии четко визуализирующих признаков ФКД при МРТ-исследовании.

Диагноз ФКД у данной пациентки маловероятен, так как отсутствуют признаки, выявляемые при нейровизуализации головного мозга и характерные для ФКД различных типов. ФКД чаще всего выявляется у детей, страдающих эпилепсией.

Учитывая, что заболевание началось остро с подъема температуры тела, выраженной головной боли, рвоты, резкого ухудшения состояния и развития генерализованного судорожного приступа, можно предположить энцефалит. Важную роль в диагностике энцефалита играют люмбальная пункция и исследование цереброспинальной жидкости. Для идентификации возбудителя болезни проводят серологические и бактериологические исследования крови. Также больным с энцефалитом проводится МРТ головного мозга, при котором выявляются локальные очаги поражения головного мозга. У данной пациентки на томограммах отсутствовали характерные изменения головного мозга, указывающие на энцефалит, а исследование цереброспинальной жидкости не проводилось.

Возможно, патоморфологическое исследование могло бы помочь в верификации структурных изменений головного мозга, однако оно не было проведено по требованию родственников. Кроме того, наличие изменений вещества мозга в виде множественных постгипоксических очагов, возникших вследствие прекращения сердечной деятельности и выраженного отека, дополнительно затрудняли бы исследование (так как было бы трудно однозначно утверждать, являются ли данные изменения следствием или причиной развития статуса).

Может быть, резкое ухудшение состояния пациентки и развитие агрессивного течения ЭС связаны с патофизиологическими нарушениями, происходящими во время приступа. Приступная активность при ГСЭС обуславливает нарушения метаболизма, которые представляют угрозу для жизни пациента. Учитывая патофизиологические измене-

ния, возникающие во время ЭС, в его течении выделяют фазу компенсации (первые 30 мин) и фазу декомпенсации (после 30 мин) [14, 15].

Во время фазы компенсации происходит массивный выброс катехоламинов, приводящий к повышению артериального давления, частоты сердечных сокращений и уровня глюкозы в крови. При длительных судорогах развивается стойкая гипертермия, ведущая к повреждению головного мозга и ухудшающая прогноз. Часто у больных развивается ацидоз, что также может приводить к жизнеугрожающему состоянию, угнетению сознания. Нарушения гематоэнцефалического барьера и повреждения головного мозга в этой фазе не происходит.

Во время фазы декомпенсации нарушаются компенсаторные механизмы, приводящие к прогрессирующему снижению артериального давления и гипоксии; все это приводит к недостаточному кровоснабжению головного мозга, а также к сердечной недостаточности. Повреждение головного мозга при ЭС обусловлено гипоперфузией и метаболическими нарушениями, но главную роль играет эксайтотоксичность, обусловленная как электрической приступной активностью, так и повторной деполаризацией нейронов, происходящей во время непрерывных судорог. Электрическая активность приводит к постепенно увеличивающемуся притоку кальция в пораженные нейроны, что запускает процессы апоптоза. Происходит гибель нейронов в различных областях головного мозга. Таким образом, во время ЭС самым важным является прекращение двигательной и электрической приступной активности с помощью ПЭП.

Целью лечения ЭС является быстрая остановка приступной активности. Если это удастся, то снижается риск необратимого повреждения нейронов и нарушения функций внутренних органов и у пациента имеется больше шансов на полное восстановление. Для стартовой терапии используют бензодиазепины. При отсутствии эффекта от бензодиазепинов показано парентеральное введение вальпроатов. Если же и при назначении вальпроатов не наблюдается эффекта, то тогда у пациента имеются все критерии для диагностики рефрактерного эпилептического статуса. Таким больным показано введение в наркоз раствором пропофола. Критерием эффективности лечения у таких больных будет являться подавление приступной активности на ЭЭГ. Важный вопрос в терапии рефрактерного статуса — как долго поддерживать лекарственную кому и как снижать дозу системного анестетика, ее вызывающего. Основная задача — добиться исчезновения эпилептиформной активности на ЭЭГ на 48–72 ч и затем постепенно снижать дозу пропофола. Перед тем как уменьшить дозу анестетиков, необходимо добиться адекватной концентрации ПЭП в крови больного. Если эпилептиформная активность на ЭЭГ во время снижения дозы системного анестетика вновь появляется, доза анестетика снова увеличивается еще на 48–72 ч, и подобный процесс может повторяться столько раз, сколько это необходимо [16].

Учитывая резкое прогрессирующее течение заболевания у данной пациентки, а также данные нейровизуализации, свидетельствующие о наличии ишемического очага в левой затылочной доле, вероятнее всего предположить наличие ишемического инсульта, осложнившегося суперрефрактерным ЭС. Для более точного определения характера и природы очага поражения данной пациентке дополнитель-

но нужно было провести позитронно-эмиссионную томографию головного мозга при жизни и/или патоморфологическое исследование после смерти. Отсутствие эффекта в ответ на проводимую терапию объясняется тем, что паци-

ентка была доставлена в реанимационное отделение уже в состоянии суперрефрактерного ЭС, развившегося после остановки сердечной деятельности, повлекшей за собой необратимое повреждение головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515–23. doi: 10.1111/epi.13121
2. Bleck TP. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Apr;11(2):117–20. doi: 10.1097/01.ccx.0000157079.72999.87
3. Rossetti AO, Bromfield EB. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology*. 2005 Aug 9;65(3):500–1; author reply 500–1. doi: 10.1212/WNL.65.3.500-a
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676–85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
5. Bauer G, Trinka E. Seizures, syndromes and classifications. *Epileptic Disord*. 2006 Jun;8(2):162–3.
6. Добрынина ЛА, Калашникова ЛА, Павлова ЛН. Ишемический инсульт в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(3):4–8 [Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Pavlova LN. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(3):4–8 (In Russ.)].
7. Lee RM, Brown MA, Branch DW, et al. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003 Aug;102(2):294–300.
8. Старченко АА. Клиническая нейрореаниматология: Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2007. 942 с. [Starchenko AA. *Klinicheskaya neiroreanimatologiya: Rukovodstvo dlya vrachei* [Clinical neuroreanimatology: A guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2007. 942 p.].
9. Рузикулов ММ, Джинджахидзе РС, Лазарев ВА. Инсультоподобное клиническое течение опухолевых заболеваний головного мозга. Доктор.Ру. 2014;6(94):26–8 [Ruzikulov MM, Dzhindzhakhidze RS, Lazarev VA. Stroke-like clinical course of neoplastic diseases of the brain. *Doktor.Ru*. 2014;6(94):26–8 (In Russ.)].
10. Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, et al. Electroconvulsive discharge patterns in patients with a cavernous hemangioma and pharmacoresistant epilepsy. *J Neurosurg*. 2007 Sep;107(3):495–503. doi: 10.3171/JNS-07/09/0495
11. Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain and skull. In: Barkovich AJ, editor. *Pediatric neuroimaging*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. P. 291–439.
12. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011 Jan;52(1):158–74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
13. Krsek P, Maton B, Korman B, et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol*. 2008 Jun;63(6):758–69. doi: 10.1002/ana.21398
14. Palmini A, Lüders HO. Classification issues in malformations caused by abnormalities of cortical development. *Neurosurg Clin N Am*. 2002 Jan;13(1):1–16, vii. doi: 10.1016/S1042-3680(02)80002-X
15. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1743–8. doi: 10.1212/01.WNL.0000125184.88797.62
16. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg*. 1999 Nov;91(5):750–60. doi: 10.3171/jns.1999.91.5.0750

Поступила 08.04.2017

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.

Миронов М.Б.^{1,2}, Бобылова М.Ю.³, Бурд С.Г.^{2,4}, Красильщикова Т.М.⁵, Гунченко М.М.²,
Саржина М.Н.², Батышева Т.Т.²

¹Кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия; ²Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; ³Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва, Россия; ⁴Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета и ⁵Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91; ²119602 Москва, Мичуринский проспект, 74; ³119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9; ^{4,5}117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Клинический случай эпилепсии у пациентки с двойной мутацией в генах *SCN2A* и *PCDH19*

Представлено описание пациентки 6 лет с эпилепсией, обусловленной мутациями в генах *SCN2A* и *PCDH19*, клинически проявляющейся эпилептическими приступами, фармакорезистентным течением эпилепсии, вторичной микроцефалией, задержкой психоречевого развития и аутизмом. Проведен обзор литературы, касающийся обеих мутаций. Публикаций на тему сочетания двух мутаций эпилептических энцефалопатий *SCN2A* и *PCDH19* у одной пациентки в мировой литературе не обнаружено.

Ключевые слова: генетические эпилептические энцефалопатии у детей; эпилепсия; видео-электроэнцефалографический мониторинг; частые и тяжелые эпилептические приступы; межприступная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме; выраженная задержка развития с аутистическим поведением.

Контакты: Михаил Борисович Миронов; mironovmb@mail.ru

Для ссылки: Миронов МБ, Бобылова МЮ, Бурд СГ и др. Клинический случай эпилепсии у пациентки с двойной мутацией в генах *SCN2A* и *PCDH19*. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):74–77.

A clinical case of epilepsy in a female patient with double mutations in the SCN2A and PCDH19 genes

Mironov M.B.^{1,2}, Bobylova M.Yu.³, Burd S.G.^{2,4}, Krasilshchikova T.M.⁵, Gunchenko M.M.², Sarzhina M.N.², Batysheva T.T.²

¹Department of Clinical Physiology and Functional Diagnosis, Institute of Advanced Training, Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia;

²Research and Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ³Saint Luke Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy, Moscow, Russia; ⁴Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 123371; ²74, Michurinsky Prospect, Moscow 119602; ³9, Academician Anokhin St., Moscow 119579; ^{4,5}1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

The paper describes a 6-year-old female patient with epilepsy caused by mutations in the *SCN2A* and *PCDH19* genes, which clinically appears as epileptic seizures, drug-resistant epilepsy, secondary microcephaly, mental retardation, and autism. It reviews the literature regarding both mutations. World literature lacks publications on a combination of two *SCN2A* and *PCDH19* mutations in one female patient with epileptic encephalopathies.

Keywords: genetic epileptic encephalopathies in children; epilepsy; video EEG monitoring; frequent and severe epileptic seizures; interictal epileptiform EEG activity; obvious growth retardation with autistic behavior.

Contact: Mikhail Borisovich Mironov; mironovmb@mail.ru

For reference: Mironov MB, Bobylova MYu, Burd SG, et al. Super-refractory status epilepticus and ischemic stroke: A clinical case report. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; (Special Issue 1):74–77.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-74-77>

Исследования последних лет в области генетики эпилепсий доказали важную роль мутаций в генах нейрональных ионных каналов в патогенезе моногенных эпилепсий. Эпилепсии, ассоциированные с мутацией одного или нескольких генов, нередки в детском возрасте. Важным их отличием является сочетание с нарушениями поведения и ин-

теллекта. Указанные нарушения не только возникают вследствие длительного воздействия эпилептиформной активности на развивающийся мозг (как это постулировалось ранее), но и являются прямым следствием мутации, которая, с одной стороны, вызывает эпилептогенез, а с другой — нарушает процессы мышления и психического развития [1].

До недавнего времени наибольшее число публикаций представляли собой описания случаев новой мутации. По мере накопления базы данных генетических мутаций стало ясно, что одна и та же мутация может вызывать развитие разной клинической картины, а совершенно различные генетические мутации иногда проявляются одинаковым фенотипом эпилептической энцефалопатии [2].

По-видимому, данные формы эпилепсии не вызываются мутацией одного гена, повышающего возбудимость нейронов, а связаны с влиянием других генов на основную мутацию. Поэтому в настоящее время актуальны описания клинической картины при выявленной мутации и поиск генов-модификаторов [3, 4].

По данным J. Patel и S. Mercimek-Mahmutoglu [5], среди 110 пациентов с резистентной эпилепсией, задержкой моторного и психического развития генетические причины выявлены в 28% случаев. Болезни обмена (дефицит пиридоксина, болезнь Менкеса, GLUT-1 и др.) составили 7% случаев, генетические синдромы, выявленные при проведении сравнительной геномной гибридизации (SCN1A, SCN2A, SCN8A, KCNQ2, STXBP1, PCDH19, SLC9A6), — 21%. Болезни обмена, поддающиеся лечению, имели 4,5% пациентов.

Мы представляем клинический случай, когда у пациентки с эпилептической энцефалопатией обнаружены мутации двух генов.

Пациентка В., 6 лет. Диагноз: генетическая патология, обусловленная мутациями в генах SCN2A и PCDH19. Симптоматическая мультифокальная эпилепсия. Вторичная микроцефалия. Задержка психоречевого развития. Аутизм.

Родители девочки обратились с жалобами на повторяющиеся эпилептические приступы, задержку психоречевого развития, своеобразие поведения.

Анамнез: девочка от молодых здоровых родителей (матери — 31 год, отца — 33 года). Беременность протекала без осложнений. Роды первые, на 41-й неделе. При рождении масса тела 3750, рост 53 см, окружность головы 35 см, оценка по шкале Апгар 9 баллов. Родилась с двойным тугим обвитием пуповиной. Из роддома выписана на 4-е сутки. На грудном вскармливании до 4 мес. С рождения была беспокойной, отмечались срыгивания, колики. Моторное развитие происходило с задержкой: начала поворачиваться в 4 мес, села в 8 мес, начала ходить в 1 год 4 мес. Психическое и предречевое развитие до 1 года соответствовало нормативам: обращенная улыбка появилась в 2 мес, живо интересовалась окружающими игрушками и реагировала на звуки. Лепет появился в 6 мес, к 10 мес го-

ворила около 10 лепетных слов (мама, папа, баба и т. д.). Вскоре после 1 года пропали слова, затем снизился и постепенно исчез интерес к окружающему, появилась негативная реакция на контакт. Отмечен регресс психоречевого развития. Навыки опрятности не сформированы до настоящего времени. С 2 лет отмечаются стереотипии (хлопанье в ладоши, потряхивание кистями и пр.). Ест протертую пищу, жует и глотает сладости, от остальной твердой пищи отказывается. Игрушками не интересуется. Произвольная деятельность не сформирована. Облизывает предметы, затем бросает их. Внимание полевое. Контакт нарушен. Ходит по кругу — «манежный бег».

В 1 год 10 мес произошел первый вторично-генерализованный тонико-клонический приступ (ВГТКП) во сне, который клинически проявлялся заведением глаз вправо, напряжением конечностей, запрокидыванием головы и мочеиспусканием. Приступ длился 4–5 мин. Девочка была госпитализована по скорой медицинской помощи, в стационаре такой же приступ повторился. В постприступный период в течение двух дней отмечалась мышечная слабость, не могла стоять. Далее билатеральные тонико-клонические приступы стали повторяться с интервалом 2 нед, сериями (3–4 приступа в серию; каждый из них по 2 мин). Позже подобные серии приступов стали возникать каждые 2–3 дня. После указанных пароксизмов отмечалось повышение температуры без катаральных явлений.

Постприступное состояние характеризовалось общей слабостью, вялостью без признаков парезов, девочка не ходила, отказывалась от пищи, кроме молочных продуктов, избегала контакта с людьми, много плакала («как будто у нее что-то болит»). После каждого приступа отмечался регресс психомоторного развития («утрачивает то, чему только что научилась»), нарушалась походка.

В настоящее время приступы полностью не купированы (медикаментозный анамнез представлен в таблице), но сохраняются лишь 1 раз в месяц, во время сна, с 6.30 до 7.30 утра. В начале приступа отмечается ритмичное шумное дыхание, при этом глаза широко раскрыты, наблюдается подергивание правого угла рта. Далее возникают билатеральные тонико-клонические судороги. Приступ завершается мелкоамплитудным тремором в руках и ногах. После приступа девочка просыпается, затем быстро засыпает, при этом в начале сна появляется чмоканье. Окончательно пробуждается сама через 1,5–2 ч, в удовлетворительном состоянии, с нормальной температурой тела.

Принимаемые пациенткой В. лекарственные средства

Возраст	Терапия	Эффект
1 год 10 мес	Вальпроат	Без эффекта
2 года	Вальпроат + топирамат	Без эффекта
3 года	Леветирацетам в растворе	Снижение частоты приступов
4 года	Леветирацетам в растворе + карбамазепин	Возобновились ночные ВГСП
Настоящее время	Леветирацетам 500 мг утром — 750 мг вечером (1250 мг/сут) Карбамазепин ретардированной формы 200 мг утром — 200 мг вечером (400 мг/сут) Вальпроевая кислота пролонгированного действия 300 мг утром — 300 мг вечером (600 мг/сут)	Дальнейшее снижение частоты приступов. ВГСП во сне, 1 раз в 1,5–2 мес

Примечание. ВГСП — вторично-генерализованные судорожные приступы.

В связи с задержкой развития получает курсы массажа и лечебной физкультуры 3 раза в год и регулярно занимается с логопедом-дефектологом.

В связи с резистентным течением эпилепсии и выраженным когнитивным дефицитом девочка обследована в Германии.

В сознании. Активна. Ходит по кругу. Контакт отсутствует. Речь не сформирована. Выраженных стигм дизэмбриогенеза не наблюдается. Соматический статус в норме. Объем движений в суставах не нарушен. Масса тела 23 кг. Рост 116 см. Окружность головы 49 см. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Видео-электроэнцефалографический мониторинг (Россия): замедление основной активности; единичные региональные спайки, комплексы острая волна — медленная волна в правой теменно-височной и левой лобно-теменной области во сне.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (Германия): внутренние и наружные полости нормальных размеров. Признаков нарушения ликвороциркуляции нет. Миелинизация соответствует возрасту. Кортикальная пластинка не утолщена. Серо-белая демаркация лучше выражена слева. Правая латеральная затылочно-теменная извилина справа — 5 см, слева — 3,8 см. Задержка миелинизации в правой височно-базальной области по типу фокальной кортикальной дисплазии I-го типа.

Консультация нейрохирурга (Германия): выявленные изменения на МРТ не коррелируют с данными электроэнцефалографии (ЭЭГ). Оперативного лечения эпилепсии не требуется.

Генетические исследования (Германия): проведены сравнительная геномная гибридизация и микроматричный анализ. Выявлены мутации в двух генах:

1) *SCN2A* (с.5512C>T; р.Q1838X) гетерозиготная. Наследование аутосомно-доминантное. Данная мутация ранее не описана в литературе. Результатом мутации является усечение протеина *SCN2A*;

2) *PCDH19* (с.1294A>G; р.M432V), гетерозиготная. Наследование X-сцепленное доминантное.

Обсуждение. Ген *SCN2A*, расположенный в локусе 2q24.3, кодирует альфа-субъединицу нейрональных каналов 2-го типа. Мутации *SCN2A* вызывают несколько совершенно различных заболеваний.

Первое из них — доброкачественная семейная эпилепсия младенчества 3-го типа (OMIM 607745), при которой отмечаются фокальные афебрильные приступы и нарушения дыхания [6].

Второе заболевание — эпилептическая энцефалопатия 11-го типа (OMIM 613721), которая сопровождается задержкой психоречевого развития и частыми тонико-клоническими судорогами, нередко фебрильными. I. Ogiwara и соавт. [7] описали случай гетерозиготной мутации *SCN2A*, *GLU1211LYS*, у 22-летней женщины с тяжелой умственной отсталостью. Эпилепсия у нее дебютировала в возрасте 11 мес с инфантильных спазмов. С 2 до 3 лет отмечались резистентные ВГТКП и фебрильные приступы. После эпилептического статуса, перенесенного в возрасте 17 лет, у пациентки сформировался тетрапарез. Тому же коллективу авторов принадлежит описание пациентки с тоническими и тонико-клоническими приступами, дебютировавшими в 1 мес, эпилептическим статусом, с выраженной супрессией на ЭЭГ и иктальными вспышками эпилептиформной активности, гипонатриемией, мегалэнцефалией. Приступы купированы лидокаином. Смерть наступила в 7 лет 8 мес, спонтанно, без явных причин.

Мутация *SCN2A*, ILE1473MET, описана К. Kamiya и соавт. [8] у пациентки 29 лет с резистентной формой эпилепсии с фокальными приступами, которые дебютировали в 1 год 7 мес. Все приступы были афебрильными. В дошкольном возрасте у пациентки сформировался аутизм с гипердинамическим поведением. На ЭЭГ в раннем возрасте регистрировалось замедление основной активности, а после 3 лет появилась и стала нарастать пик-волновая активность. Тонико-клонические и атонические приступы персистировали в течение всего детского возраста, не поддаваясь противозепилептической терапии. Двигательных нарушений у пациентки нет. Отмечается грубый когнитивный дефицит. МРТ головного мозга выявила умеренную корково-подкорковую атрофию.

Мягкое течение эпилептической энцефалопатии 11-го типа, вызванного мутацией *SCN2A*, ala263val, описано у мальчика 11 лет Y. Liao и соавт. [9]. Клиническая картина характеризовалась гипомоторными, фокальными и генерализованными тонико-клоническими приступами, которые дебютировали в неонатальном периоде и продолжались до 1 года 3 мес. После купирования приступов появились эпизоды атаксии, нечеткости речи, миоклонических вздрагиваний, оканчивающихся головной болью, рвотой, одышкой. Между эпизодами отмечалась моторная неловкость без атаксии, противозепилептические средства в различных комбинациях — без эффекта. Приступы купированы ацетазоламином. На МРТ в 5 лет — атрофия мозжечка.

И третье заболевание, которое сопряжено с мутацией в гене *SCN2A*, — расстройство аутистического спектра без эпилепсии [10, 11].

Мутации в генах *SCN1A* и *SCN2A* отвечают за несколько типов эпилепсии у человека. Различная клиническая картина у разных членов семьи с одной мутацией предполагает высокую степень генетического взаимодействия, т. е. влияния других генов индивидуума на степень и выраженность симптомов. Поэтому, обнаружив мутацию в данных генах, рекомендуется не останавливаться на диагностическом поиске, а продолжить поиск в других генах, где можно обнаружить гены-модификаторы. Следовательно, при фенотипе синдрома Драве желательно не сдавать анализ на ген *SCN1A*, а проводить сравнительную геномную гибридизацию или микроматричный анализ [12].

Мутация гена *PCDH19* вызывает развитие эпилептической энцефалопатии 9-го типа (OMIM 300088), которая называется «эпилепсия и умственная отсталость у женщин» (латинская аббревиатура EFMR). Ген расположен в локусе Xq22.1 L.M. Dibbens и соавт. [13] обнаружили, что ген *PCDH19* экспрессируется в развивающейся нервной системе плода, особенно в гиппокампах и коре, и не экспрессируется в белом веществе. Продукт гена — белок протокадгерин-19, в большом количестве представленный в развивающемся мозге. Протокадгерин-19 участвует в процессах клеточной адгезии и играет важную роль в синаптогенезе и нейрональной миграции.

Фенотипически эпилептическая энцефалопатия 9-го типа напоминает синдром Драве, характеризуется различной степенью интеллектуальных нарушений и эпилепсией. Это X-сцепленное заболевание с разной степенью пенетрантности. Мутации в гене *PCDH19*, главным образом, возникают *de novo*. А наследственные случаи имеют уникальный паттерн наследования: девочки с гетерозиготной мутацией

болеют, а гомозиготные мальчики не болеют, но являются носителями. По современным данным, *PCDH19*-ассоциированные эпилептические энцефалопатии раннего младенчества составляют 16% (у женщин — 25%) при *SCN1A*-негативных случаях синдрома Драве. Таким образом, по частоте *PCDH19*-ассоциированные эпилептические энцефалопатии уступают лишь *SCN1A*-ассоциированным [14].

С. Depienne и соавт. [15] описали 28 мальчиков со сходной клинической картиной, у которых выявлен соматический мозаицизм делеции гена *PCDH19*. Авторы подчеркивают, что у лиц, имеющих мутантный ген в гомозиготном состоянии, болезнь не встречается. Следовательно, для реализации клинической картины нужно взаимодействие *PCDH19* с другим геном, который пока не выявлен. В настоящее время база данных OMIM содержит несколько мута-

ций гена, клиническая картина во всех случаях включает эпилепсию с дебютом до 1 года и умственную отсталость с поведенческими нарушениями (аутизм и гиперактивность).

У пациенток с мутациями в гене *PCDH19* выявлен широкий спектр клинических проявлений: дебют эпилепсии после 1 года, фебрильные судороги, фокальные и генерализованные приступы, спорадические и семейные случаи [16].

Когнитивные нарушения у пациенток с мутацией *de novo* в гене *PCDH19* и ранним дебютом эпилепсии включают: снижение интеллекта от средней до тяжелой степени, нарушения поведения (агрессивность, депрессивное настроение, психотические эпизоды). Из 11 пациенток у 6 отмечалась негрубая задержка психоречевого развития, а у 5 — умственная отсталость и аутизм. Для всех девочек характерны задержка экспрессивной речи и бедный словарный запас [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Striano P, de Jonghe P, Zara F. Genetic epileptic encephalopathies: is all written into the DNA? *Epilepsia*. 2013 Nov;54 Suppl 8:22-6. doi: 10.1111/epi.12419
2. Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. *Pediatr Neurol*. 2012 Jan;46(1):24-31. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.003
3. Berkovic SF. Genetics of epilepsy in clinical practice. *Epilepsy Curr*. 2015 Jul-Aug;15(4):192-6. doi: 10.5698/1535-7511-15.4.192
4. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):304-16. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1. Epub 2015 Nov 17.
5. Patel J, Mercimek-Mahmutoglu S. Epileptic encephalopathy in childhood: A stepwise approach for identification of underlying genetic causes. *Indian J Pediatr*. 2016 Oct;83(10):1164-74. doi: 10.1007/s12098-015-1979-9. Review. PMID: 2682154.
6. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol*. 2004;55:550-7. doi: 10.1002/ana.20029
7. Ogiwara I, Ito K, Sawaiishi Y, et al. De novo mutations of voltage-gated sodium channel alpha-II gene SCN2A in intractable epilepsies. *Neurology*. 2009;73:1046-53. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b9cebc
8. Kamiya K, Kaneda M, Sugawara T, et al. A nonsense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a patient with intractable epilepsy and mental decline. *J Neurosci*. 2004;24:2690-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3089-03.2004
9. Liao Y, Deprez L, Maljevic S, et al. Molecular correlates of age-dependent seizures in an inherited neonatal-infantile epilepsy. *Brain*. 2010;133:1403-14. doi: 10.1093/brain/awq057
10. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012;485:237-41. doi: 10.1038/nature10945
11. Tavassoli T, Kolevzon A, Wang AT, et al. De novo SCN2A splice site mutation in a boy with autism spectrum disorder. *BMC Med Genet*. 2014;15:35. doi: 10.1186/1471-2350-15-35
12. Bergren SK, Chen S, Galecki A, Kearney JA. Genetic modifiers affecting severity of epilepsy caused by mutation of sodium channel SCN2A. *Mammalian Genome*. 2005;16(9):683-90. doi: 10.1007/s00335-005-0049-4
13. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet*. 2008;40:776-81. doi: 10.1038/ng.149
14. Duszyc K, Terczynska I, Hoffman-Zacharska D. Epilepsy and mental retardation restricted to females: X-linked epileptic infantile encephalopathy of unusual inheritance. *J Appl Genet*. 2015;56(1):49-56. doi: 10.1007/s13353-014-0243-8
15. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in *PCDH19* resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet*. 2009 Feb;5(2):e1000381. doi: 10.1371/journal.pgen.1000381
16. Gagliardi M, Annesi G, Sesta M, et al. *PCDH19* mutations in female patients from Southern Italy. *Seizure*. 2015 Jan;24:118-20. doi: 10.1016/j.seizure.2014.08.010
17. Cappelletti S, Specchio N, Moavero R, et al. Cognitive development in females with *PCDH19* gene-related epilepsy. *Epilepsy Behavior*. 2015;42:36-40. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.10.019

Поступила 26.04.2017

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.

Парфенова Е.В., Ридер Ф.К., Герсамия А.Г.

ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
115419 Москва, ул. Донская, 43

Стигматизация пациентов с эпилепсией

Представлены современные данные о влиянии стигматизации на качество жизни и повседневную активность пациентов с эпилепсией. Рассмотрена тема когнитивных убеждений общества и пациентов, связанных с этиологией и течением заболевания. Указаны культурные и гендерные различия в восприятии эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия; стигматизация; самостигматизация; качество жизни.

Контакты: Елена Владимировна Парфенова; helen41131@rambler.ru

Для ссылки: Парфенова ЕВ, Ридер ФК, Герсамия АГ. Стигматизация пациентов с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(спецвыпуск 1):78–83.

Stigmatization of patients with epilepsy

Parfenova E.V., Rider F.K., Gersamia A.G.

*Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
43, Donskaya St., Moscow 115419*

The paper gives an update on the impact of stigmatization on the quality of life and daily activity of patients with epilepsy. The cognitive beliefs of society and patients, which are associated with the etiology and course of the disease, are considered. Cultural and gender differences in the perception of epilepsy are pointed out.

Keywords: epilepsy; stigmatization; self-stigmatization; quality of life.

Contact: Elena Vladimirovna Parfenova; helen41131@rambler.ru

For reference: Parfenova EV, Rider FK, Gersamia AG. Stigmatization of patients with epilepsy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; (Special Issue 1):78–83.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-78-83>

Эпилепсия чаще возникает в юном или старческом возрасте [1]. Частота эпилепсии выше в странах с низким социально-экономическим уровнем развития, в развитых странах — у людей с низким достатком [2]. Эпилепсия — не только неврологическое заболевание, но и стигматизирующее состояние, которое может оказывать влияние на жизнь пациентов больше, чем физические аспекты заболевания [3].

Термин «стигма» был впервые использован в Древней Греции для описания отличительных телесных знаков, демонстрирующих статус обозначаемого ими индивида. Стигма (stigma) по-латыни означает «признак, клеймо позора, открытая рана» и происходит от греческого слова со значениями «укол», «ожог», «клеймо» [4]. Такие вырезанные или выжженные на теле знаки говорили о том, что их носитель — раб, преступник или изменник, т. е. человек, запятнавший себя позором, тот, кого следует сторониться, особенно в публичных местах. Позднее, во времена христианства, телесные отметины были связаны с различными религиозными верованиями. Сейчас этот термин широко используется в первоначальном смысле, но связан с постыдным статусом, вне зависимости от наличия физических отличий. Проблема стигматизации особенно актуальна при эпилепсии. Об этом свидетельствует создание в 2000 г. Европейским департаментом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) специальной группы, изучающей стигматизацию в разных странах [5].

Существует большое количество определений стигматизации. Например, Е. Goffman [6] определяет стигму как дис-

кредитирующий признак, а личность с таким признаком — как социально нежелательную и отторгаемую обществом. Другие ученые определяют стигму как ситуацию, когда индивид считается неспособным к полноценной социальной жизни [7]. Также стигму определяют как социальный процесс или личный опыт, характеризующийся изоляцией, отклонением, виной или обесцениванием, проистекающий из ожидания негативной реакции со стороны общества или из враждебного осуждения по отношению к индивидууму или группе с определенной проблемой здоровья [8]. Пациенты с эпилепсией являются стигматизированной группой. Стигматизированная группа — это группа людей (группа-меньшинство), объединенных признаком (стигмой), неприемлемым для нормализованной группы (группа-большинство). Для формирования стигматизированной группы необходимы три условия. Во-первых, группа должна быть малочисленной. Во-вторых, группа должна обладать характеристиками, неприемлемыми для группы-большинства. И, в-третьих, группой-большинством не признаются права членов стигматизированной группы [9].

Чаще всего используется следующая категоризация стигмы: самостигма (воспринимаемая стигма), межличностная стигма и социально-политическая стигма. Первый вид стигмы связан с мыслями, чувствами и мнением пациента о своем заболевании. Второй вид характеризуется реакцией окружающих людей на наличие заболевания у пациента (социальная изоляция, дискриминация). Последний вид стигмы пересекается с предыдущим, но имеет более широ-

кое значение и связан с культурными ценностями и законами, существующими в обществе [10].

Самостигматизация

Более 50% пациентов с эпилепсией сообщают о самостигматизации [11]. 21% пациентов испытывают стигматизацию, несмотря на ремиссию в течение 2 лет [12]. Если люди начинают верить, что из-за своего состояния они отличаются от других людей, то стигма интернализуется и превращается в самостигматизацию. Как только это происходит, возникают чувство стыда, отсутствие ощущения защищенности, дистанцирование от окружающих [13].

Высокий уровень самостигматизации связан с такими факторами, как низкий социально-экономический статус [14], семейное положение [15], трудности с трудоустройством [16], низкий уровень медицинской грамотности [17], несоблюдение предписанного лечения [18], сокрытие диагноза, количество приступов [19].

Выявлено, что с самостигматизацией значимо связаны такие параметры, как женский пол, ранний возраст начала заболевания [20], более тяжелые типы приступов (генерализованные тонико-клонические приступы). Девочки относятся к диагнозу эпилепсии более негативно, чем мальчики [21].

Мысли, чувства и мнение о болезни, формирующиеся у пациентов с эпилепсией, напрямую связаны с мнением общества об их заболевании. Наличие стигматизирующего заболевания приводит к тому, что пациенты скрывают свой диагноз. Таким образом, сокрытие диагноза становится важной стратегией для успешного функционирования в обществе [22]. При этом 31% пациентов скрывают диагноз в первое время после его установления, а 69% не рассказывают о нем в течение всей жизни. Из этого следует, что сокрытие диагноза не является следствием первоначального шока или неточности постановки диагноза, наоборот — это сознательная стратегия [15]. Иногда диагноз скрывается не только от общества, но и от членов семьи [23]; 53% подростков с эпилепсией иногда скрывали свою эпилепсию от других, а 70% — редко или никогда не говорили с окружающими о болезни. Из-за сокрытия информации люди с эпилепсией могут чаще страдать от самостигматизации и не испытывая реальной дискриминации [25]. Подростки с эпилепсией в возрасте 12–16 лет имеют более высокий уровень стигмы, чем респонденты 17–20 лет. В ряде исследований получены противоположные данные [24].

Определенные проблемы, волнующие пациентов, могут влиять на совладание с эпилепсией и увеличивать риск психопатологии [25]. Больше всего вызывала беспокойство возможность возникновения приступов вне дома [26]. Важными проблемами были также «оказаться одному во время приступа», «возможность завести детей», «травма или смерть во время приступа», «влияние противоэpileптических препаратов», «независимость», «психологическое благополучие», «быть обузой для окружающих», «романтические отношения» [27].

Пациенты с эпилепсией сталкиваются с широким кругом проблем, которые связаны с физиологической стороной болезни: неконтролируемые приступы, травмы при приступах, побочные эффекты противоэpileптических препаратов, создание семьи, устройство на работу.

Наличие недостоверных знаний о болезни влияет на уровень стигматизации. Пациенты с эпилепсией знают о

своей болезни немногим больше, чем остальные [28]. Плохая осведомленность о болезни не связана с полом, образованием, продолжительностью эпилепсии [29], но зависит от страны проживания. Так, в Корее уровень знания ниже, чем в западных странах, и аналогичен уровню в Турции, Португалии и Польше [30]. Некоторые ученые предполагают, что подростки с эпилепсией могут обладать низкими уровнями знаний об их состоянии, потому что они не хотят признавать существование болезни из страха быть униженными ровесниками [31].

По результатам исследования в Корее установлено, что 81% пациентов с эпилепсией верили, что клетки мозга гибнут во время приступа, 29% предполагали, что опасно принимать ванну или душ в одиночестве, и более чем 70% считали, что противоэpileптические препараты ухудшают память и приводят к повреждению печени и почек [30]. Правильные представления были значимо связаны с полом, продолжительностью обучения, типом приступов, регулярностью посещения больницы. Пациенты переоценивали роль наследственности (67% отвечали, что большинство случаев эпилепсии вызваны генетическими причинами). Они не осведомлены в вопросе о занятии активными видами спорта. Так, только 57% правильно ответили, что при эпилепсии нельзя плавать или заниматься скалолазанием в одиночестве без сопровождения. Медицинские знания о болезни были хуже у мужчин, у пациентов с приступами чаще раза в месяц, получающих политерапию [31].

Около 70% пациентов не знали свой тип приступов, 75% — результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ), 65% — результаты сканирования мозга. Наиболее часто пациенты правильно отвечали на следующие пункты: 1) препараты должны приниматься регулярно для поддержания работоспособности; 2) с помощью ЭЭГ можно выявить эpileптическую активность; 3) ЭЭГ помогает диагностировать эпилепсию; 4) прием алкоголя повышает вероятность развития приступа (96; 92; 92 и 91% соответственно).

Исследование отношения к эпилепсии показало, что 50% пациентов потеряли возможность заниматься тем, что им нравилось, 49% чувствуют себя более зависимыми от окружающих людей, 54% не чувствуют себя обузой для семьи и 55% не чувствуют дискомфорта окружающих людей. Только 17% чувствуют высокий уровень стигматизации [32].

Больше половины (55%) пациентов уверены, что могут есть фрукты и овощи каждый день, 45% спят по 7–9 ч каждые сутки, 42% выполняют упражнения около трех раз в неделю, и только 38% используют упражнения для снятия стресса. О триггерах приступов знают 53,3% пациентов. 36% могут остановить приступ, в то время как 44% либо могут это в меньшей степени, либо вообще не могут; 37% пациентов согласны, что релаксационные упражнения помогут им уменьшить число приступов; 58% ожидают, что семейные обязанности не дадут им расслабиться и сделать упражнения [33].

Пациенты, знающие причины своего заболевания, испытывают меньше страха, у них более позитивный настрой и большая уверенность в контроле заболевания, по сравнению с теми, кто не знает. Пациенты, считающие причиной эпилепсии генетический фактор, скептически относятся к своим способностям к обучению и работе и снижают критерии при выборе партнеров для брака [34].

Кроме того, установлена позитивная корреляция между воспринимаемой стигмой и депрессией [35, 36], тревогой [36, 37], невротизацией личности [12], снижением самооценки [38, 39], большей длительностью эпилепсии [35].

Уровень агрессии существенно выше у пациентов с эпилепсией, по сравнению с контрольной выборкой; более того, агрессивное поведение, такое как вербальная или физическая агрессия, чаще встречается у пациентов с неконтролируемой эпилепсией [40]. Таким образом, рекомендуется сканировать уровень агрессивности у пациентов с неконтролируемой эпилепсией, чтобы предотвратить более серьезные психологические проблемы.

Качество жизни пациентов с эпилепсией снижено из-за высокой зависимости от лечения и лекарств, болевых ощущений (чаще всего — головные боли), физического дискомфорта, снижения памяти и концентрации внимания, избытка отрицательных и недостатка положительных эмоций [41].

Межличностная стигматизация

Негативное отношение к людям с эпилепсией выражается в социальном дистанцировании [42]. Психологические и социальные аспекты заболевания более значимы, чем клинические показатели, влияют на качество жизни больных [43].

Так, у женщин меньше выражено негативное отношение к пациентам с эпилепсией, чем у мужчин [44]. Религиозная приверженность также связана с социальным дистанцированием. Возможно, это вызвано тем, что в некоторых религиях эпилепсия считается наказанием от Бога [45]. Дистанцирование от людей с эпилепсией связано с недостатком информации о данном заболевании. Например, 43% респондентов считали, что эпилепсию можно лечить лишь в исключительных случаях [46].

Подтверждено положительное влияние благоприятного социального окружения на уровень качества жизни пациентов с эпилепсией [47]. Несмотря на то что диагноз эпилепсии может быть источником стресса в семье [48], поддержка семьи позитивно влияет на психологическое и физическое благополучие [49]. Люди с эпилепсией при наличии социальной поддержки испытывают меньше слабости и больше ощущения контроля над собственной жизнью, что позволяет им выбирать успешные копинг-стратегии [50].

Родственники пациентов тоже испытывают стигматизацию [51]. Например, чувствовали стигматизацию 20% матерей детей с эпилепсией [52]. У родителей детей, страдающих эпилепсией, уровень качества жизни ниже в сравнении с качеством жизни родителей здоровых детей. Наиболее низкие показатели качества жизни в сферах, которые связаны с заболеванием ребенка (сфера физической активности, психоэмоциональная сфера, сфера личных взаимоотношений и социальной поддержки) [53].

Наличие диагноза эпилепсии провоцирует у близких пациента стратегию гиперопеки, особенно это касается детей с эпилепсией. Из-за этого возникают низкие ожидания в отношении академических успехов, а иногда переход на домашнее обучение. По мнению некоторых ученых, как только ребенка признают инвалидом, то всю его неуспешность списывают на его заболевание [54].

Гиперопека приводит в дальнейшем к сложностям с трудоустройством, а также со вступлением в брак и другим

проблемам [55]. Например, в Турции пациенты с эпилепсией описали отсутствие независимости как наиболее важную сферу жизни, затронутую эпилепсией, в западных же странах в качестве наиболее важных были указаны такие ограничения, как невозможность иметь водительские права, проблемы с трудоустройством и трудности в ежедневной активности [56]. Исследование в Турции показало, что только двое из 330 пациентов с эпилепсией живут отдельно от родителей [57]. Отсутствие достоверных знаний об эпилепсии среди населения способствует росту дискриминации этой группы пациентов; 52% подростков никогда не слышали об эпилепсии, 46% не исключали возможность заражения эпилепсией при общении, 19% считали, что эпилепсия — психическое заболевание [58].

Опрос подростков также показал, что нежелание общаться со сверстниками с эпилепсией связано со следующими факторами: отсутствие информации о том, что следует делать во время приступа, трудности взаимодействия с людьми с эпилепсией, ощущение ответственности за приступ, если он случится во время общения [59].

Дети с эпилепсией чувствуют особое к себе отношение и понимают по реакции взрослых, что их заболевание связано с определенными ограничениями [60]. Семейная среда во многом определяет психологическое состояние подростков с эпилепсией [61]. Родительское восприятие стигмы также влияет на возникновение депрессии у ребенка [62]. Таким образом, показана значимость семьи в восприятии стигмы ребенком. В Корее за больным ребенком чаще всего ухаживает мать, поэтому ее восприятие стигмы наиболее важно.

Также установлено, что уровень стигматизации значительно снижается, если члены семьи убеждены, что человек с эпилепсией может иметь такую же нормальную жизнь, как и окружающие [63].

Социально-политическая стигматизация

В разных странах были произведены исследования по уровню стигматизации пациентов с эпилепсией [64]. Существуют разные формы стигматизации в разных культурах, так как стигма — социальный конструкт [65]. Эпилепсия долгое время (а в некоторых странах — до сих пор) рассматривается как нечто постыдное, а люди с таким диагнозом — как жесткие, асоциальные и «одержимые» [3]. Например, в Африке верят, что эпилепсия — наказание для тех, кто нарушал социальные табу и правила. Также это заболевание ассоциируется с одержимостью злыми духами [66]. В развитых странах стигма выражается в чувстве стыда из-за осознания своего отличия от окружающих и страхе столкнуться с дискриминацией межличностных контактов [67]. В традиционной китайской культуре эпилепсия рассматривается как помешательство [68].

Связь эпилепсии с генетическим фактором также повышает стигматизацию [69] и вызывает у окружающих желание дистанцироваться [70]. Эти данные согласуются с концепцией генетического эссенциализма, который постулирует, что наличие генетической основы заболевания увеличивает ощущение отличия от окружающих и делает заболевание более тяжелым и постоянным [71].

На негативное восприятие эпилепсии оказывают влияние различные формы культурной деятельности, например описание эпилепсии как одержимости злыми духами или

как заразного заболевания в различных музыкальных жанрах, в особенности в хард-роке и хип-хопе [72].

Кроме того, по данным многочисленных исследований, необходимо использовать менее дискредитирующие термины для снижения уровня стигматизации. Так, термин «эпилептик» воспринимается обществом более негативно, чем «человек с эпилепсией» [73]. Влияние использования различных терминов подтвердилось и в исследованиях среди подростков [73]. Ученики старшей школы заполняли короткие опросники. Однако в анкетах для первой группы использовался термин «люди с эпилепсией», а для второй — «эпилептик». Представители первой группы посчитали, что 62% людей с эпилепсией испытывают трудности при поиске работы, 37% имеют трудности в обучении в школе. Во второй группе значения этих показателей составили 93 и 70%. Ни один из представителей первой группы не сообщил о наличии предубеждений в отношении людей с эпилепсией, во второй группе о таких предубеждениях сообщили 3% опрошенных. Таким образом, это доказывает, что слова значимо влияют на наше восприятие, и, следовательно, надо более внимательно подходить к подбору терминов.

Однако стоит помнить про особенности языка в разных странах. Так, исследование в Китае, где уровень стигматизации очень высок, показало, что в мандаринском китайском нет различия между терминами «эпилептик» и «человек с эпилепсией» [74].

Сравнение эпилепсии с другими хроническими заболеваниями показало, что эпилепсия по уровню стигматизации находится между диабетом и СПИДом, но ближе к СПИДу [75]. Было высказано предположение, что хронические заболевания, такие как эпилепсия и СПИД, имеют дополнительный негативный оттенок из-за влияния заболевания на качество жизни [76].

Вопросы помощи пациентам

Пациенты с эпилепсией желают знать больше о своем заболевании [77] и нуждаются в эмоциональной поддержке [78]. Основой социальной поддержки пациентов с эпилепсией является семья. Воспринимаемая социальная поддержка зависит от полушарной латерализации. Для пациентов с правополушарным эпилептическим очагом преобладает важность поддержки со стороны «других значимых лиц» и поддержка в целом, по сравнению с левополушарными больными. Пациенты с политерапией имеют минимальные значения воспринимаемой социальной поддержки во всех сферах [79].

Желание получить информацию о своем состоянии наиболее ярко выражено в первые два года после манифестации заболевания [80]; 64% пациентов хотели знать о причине приступов, 56% — как справляться в будущем с приступами, 62% — как не получить травму во время приступа; 64% пациентов хотели бы поговорить с другими пациентами, 49% — обсудить контроль приступов, 47% — обсудить свое будущее с кем-либо [58].

Детские переживания основаны на некорректной или неполной информации. Например, некоторые дети переживают, что им станет хуже, что они умрут или станут психически больными [81].

Повышение медицинской грамотности пациентов, их родственников и всего общества снижает уровень стигматизации [82], поэтому необходима разработка специальных обучающих программ. Проведенное в Чешской Республике исследование показало, что анимационное образовательное видео снижает самостигматизацию, страх и беспокойство [83].

Обучение особенно показало свою эффективность в отношении улучшения здоровья за счет снижения дозы и/или уменьшения количества принимаемых препаратов, сокращения сроков пребывания в больнице, формирования поведения по избеганию провоцирующих факторов [84].

Установлено, что группы поддержки, в которых пациенты общаются между собой, снижают самостигматизацию и повышают качество жизни [84]. Психотерапия эффективна как для пациентов с эпилепсией, так для и их родственников [85].

К факторам, неблагоприятно влияющим на социальную адаптацию больных эпилепсией, относятся длительное течение заболевания, изменения личности, тип течения заболевания (наличие судорожных пароксизмов), определенный личностный преморбид больного (астеничный, гипотимный), искаженная внутренняя картина болезни, социальные ограничения, накладываемые обществом. Следует учитывать данные факторы при лечении пациентов с эпилепсией [86].

Учитывая данные, приведенные в статье, при лечении пациентов с эпилепсией нужно применять комплексный подход. Данные подтверждают, что не только клинические (частота приступов и т. д.), но и психосоциальные факторы влияют на качество жизни и успешность функционирования. Необходима разработка обучающих пособий, релевантных культуре, которые восполняют пробелы в знаниях о заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

- De Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008;12(4):540-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.12.019
- Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, et al. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in south east England. *BMJ.* 2002;325:1013-6. doi: 10.1136/bmj.325.7371.1013
- Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol.* 2005;4:171-8. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70020-X
- Ротштейн ВГ, Богдан МН. Основы психиатрической грамотности. Москва: Качество жизни; 2010 [Rotshtein BG, Bogdan MN. *Osnovy psikhiatricheskoi gramotnosti* [Fundamentals of psychiatric literacy]. Moscow: Kachestvo zhizni; 2010].
- Тюменкова ГВ. Стигматизация больных эпилепсией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 21 с. [Tyumenkova GV. *Stigmatizatsiya bol'nykh epilepsiei: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Stigmatization of patients with epilepsy: Author's abstract. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2003. 21 p.].
- Goffman E. Stigma: notes on the management of spoiled identity. New Jersey: Prentice Hall; 1963.
- Wright, Physical Disability — A Psychological Approach. New York: Harper & Row; 1960.
- Weiss MG, Ramakrishna J. Stigma interventions and research for international health. *Lancet.* 2006;367(9509):536-8. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68189-0
- Кнуф А, Эпов ЛЮ. Стигма: теория и практика. Знание. Понимание. Умение. 2006;2:149-53 [Knuf A, Epov LYU. Stigma: Theory and Practice. *Znanie. Ponimanie.*

- Umenie*. 2006;2:149-53 (In Russ.)).
10. Muhlbauer S. Experience of stigma by families with mentally ill members. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 2002;8:76-83. doi: 10.1067/mpn.2002.125222
 11. Baker GA, Brooks J, Buck D, et al. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia*. 1999;41:98-104. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01512.x
 12. Lee SA, Yoo HJ, Lee BI. Factors contributing to the stigma of epilepsy. *Seizure*. 2005;14:157-63. doi: 10.1016/j.seizure.2005.01.001
 13. Li LM, Sander JW. [National demonstration project on epilepsy in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(1):153-6 (In Portug.). doi: 10.1590/S0004-282X2003000100033
 14. Leaffer EB, Hesdorffer DC, Begley C. Psychosocial sociodemographic associates of felt stigma in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014;37:104-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.06.006
 15. Aydemir N, Ezkara C, Jnsal P, Canbeyli R. A comparative study of health related quality of life, psychological well-being, impact of illness and stigma in epilepsy and migraine. *Seizure*. 2011;20:679-85. doi: 10.1016/j.seizure.2011.06.017
 16. Jalava M, Sillanpaa M, Camfield C, Camfield P. Social adjustment and competence 35 years after onset of childhood epilepsy: a prospective controlled study. *Epilepsia*. 1997;38(6):708-15. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01241.x
 17. Kanner AM, Palac S. Depression in epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav*. 2000;1(1):37-51. doi: 10.1006/ebch.2000.0030
 18. Chesaniuk M, Choi H, Wicks P, et al. Perceived stigma and adherence in epilepsy: evidence for a link and mediating processes. *Epilepsy Behav*. 2014;41:227-31. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.10.004
 19. Sabatello M, Phelan JS. Genetic causal attribution of epilepsy and its implications for felt stigma. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1542-50. doi: 10.1111/epi.13113
 20. Westbrook LE, Bauman LJ, Shinnar S. Applying stigma theory to epilepsy: a test of a conceptual model. *J Pediatr Psychol*. 1992;17(5):633-49. doi: 10.1093/jpepsy/17.5.633
 21. Heimlich TE, Westbrook LE, Austin JK, et al. Brief report: Adolescents' attitudes toward epilepsy: Further validation of the Child Attitude Toward Illness Scale (CATIS). *J Pediatr Psychol*. 2000;25(5):339-45. doi: 10.1093/jpepsy/25.5.339
 22. Scambler G, Hopkins A. Generating a model of epileptic stigma: the role of qualitative analysis. *Soc Sci Med*. 1990;30(11):1187-94. doi: 10.1016/0277-9536(90)90258-T
 23. Scambler G, Hopkins A. Being epileptic: coming to terms with stigma. *Sociol Health Illn*. 1986;8:26-43. doi: 10.1111/1467-9566.ep11346455
 24. Baker GA. Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. *Epilepsia*. 2001;42:66-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3066.x
 25. Goldstein J, Seidenberg M, Peterson R. Fear of seizures and behavioural functioning in adults with epilepsy. *J Epilepsy*. 1990;3(2):101-6. doi: 10.1016/0896-6974(90)90158-U
 26. Mittan RJ. Fear of seizures. In: Whitman S, Hermann BP, editors. *Psychopathology in epilepsy: social dimensions*. New York: Oxford University Press; 1986. P. 90-121.
 27. Aydemir N. Investigation of psycho-social factors and changes in the attributions toward epilepsy in patients with epilepsy. Unpublished doctoral dissertation. Istanbul: Istanbul University; 2008.
 28. Dawkins JL, Crawford PM, Stammers TG. Epilepsy: a general practice study of knowledge and attitudes among sufferers and non-sufferers. *Br J Gen Pract*. 1993;43:453-7.
 29. Long L, Reeves AL, Moore JL, et al. An assessment of epilepsy patients' knowledge of their disorder. *Epilepsia*. 2000;41:727-31. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00235.x
 30. Doughty J, Baker GA, Jacoby A, Lavaud V. Cross-cultural differences in levels of knowledge about epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:115-23. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.34402.x
 31. Choi-Kwon S, Kim EK, Youn SM, et al. Common misconceptions in people with epilepsy. *J Clin Neurol*. 2006 Sep;2(3):186-93. doi: 10.3988/jcn.2006.2.3.186
 32. Elliott J, Shneker B. Patient, caregiver, and health care practitioner knowledge of, beliefs about, and attitudes toward epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008;12:547-56. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.11.008
 33. Kobau R, DiIorio C. Epilepsy self-management: a comparison of self-efficacy and outcome expectancy for medication adherence and lifestyle behaviors among people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003;4:217-25. doi: 10.1016/S1525-5050(03)00057-X
 34. Guo W, Wu J. The stigma of people with epilepsy is demonstrated at the internalized, interpersonal and institutional level in a specific socio-cultural context: findings from an ethnographic study in rural China. *Epilepsy Behav*. 2012 Oct;25(2):282-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.08.013
 35. Viteva E. Stigmatization of patients with epilepsy: a review of the current problem and assessment of the perceived stigma in Bulgarian patients. *Epilepsy Behav*. 2012;25:239-43. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.07.018
 36. Choi EJ, Lee SA, Jo KD, et al. Factors contributing to concerns of persons living with epilepsy. *Seizure*. 2011;20(1):14-7. doi: 10.1016/j.seizure.2010.09.010
 37. Rafael F, Houinato D, Nubukpo P, et al. Sociocultural and psychological features of perceived stigma reported by people with epilepsy in Benin. *Epilepsia*. 2010;51:1061-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02511.x
 38. MacLeod JS, Austin JK. Stigma in the lives of adolescents with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2003;4:112-7. doi: 10.1016/S1525-5050(03)00007-6
 39. Smith M. Psychosocial comorbidity in epilepsy. *Adv Neurol*. 2006;97:333-7.
 40. Seo JG, Kim JM, Park SP. Perceived stigma is a critical factor for interictal aggression in people with epilepsy. *Seizure*. 2015;26:26-31. doi: 10.1016/j.seizure.2015.01.011
 41. Михайлов ВА. Качество жизни, стигматизация и восстановительная терапия больных эпилепсией: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2008. 52 с. [Mikhailov VA. *Kachestvo zhizni, stigmatizatsiya i vosstanovitel'naya terapiya bol'nykh epilepsiei: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk* [Quality of life, stigmatization and rehabilitation therapy of patients with epilepsy: Author's abstract. Diss. ... Doct. Med. Sci.]. St. Petersburg; 2008. 52 p.].
 42. Kurzban R, Leary MR. Evolutionary origins of stigmatization: the functions of social exclusion. *Psychol Bull*. 2001;127:187-208. doi: 10.1037/0033-2909.127.2.187
 43. Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:2133-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x
 44. Bielen I, Zobic I, Sruk A, et al. Changes of attitudes toward epilepsy in college-preparatory high school students population: an indicator of global campaign successfulness? *Seizure*. 2012;21:775-9. doi: 10.1016/j.seizure.2012.09.002
 45. Fatovic-Ferencic S, Dürrig MA. The sacred disease and its patron saint. *Epilepsy Behav*. 2001;2:370-3. doi: 10.1006/ebch.2001.0199
 46. Friedrich L, Taslak M, Tomasovic S, Bielen I. How does the label «epileptic» influence attitudes toward epilepsy? *Seizure*. 2015;33:54-9. doi: 10.1016/j.seizure.2015.10.012
 47. Amir M, Roziner I, Knoll A, Neufeld MY. Self-efficacy and social support as mediators in the relation between disease severity and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40(2):216-24. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02078.x
 48. Saburi GL, Mapanga KG, Mapanga MB. Perceived family reactions and quality of life of adults with epilepsy. *J Neurosci Nurs*. 2006;38(3):156-65. doi: 10.1097/01376517-200606000-00004
 49. Kobau R, Zahran H, Grant D, et al. Prevalence of active epilepsy and health-related quality of life among adults with self-reported epilepsy in California: California Health Interview Survey, 2003. *Epilepsia*. 2007;48(10):1904-13. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01161.x
 50. Grant I. The social environment and neurological disease. *Adv Psychosom Med*. 1985;13:26-48. doi: 10.1159/000411298
 51. Meiser B, Mitchell PB, Kasparian NA, et al. Attitudes towards childbearing, causal attributions for bipolar disorder and psychological distress: a study of families with multiple cases of bipolar disorder. *Psychol Med*. 2007;37:1601-11. doi: 10.1017/S0033291707000852
 52. Elafros MA, Sakubita-Simasiku C, Atadzhanov M, et al. Stigma and psychiatric morbidity among mothers of children with

- epilepsy in Zambia. *Int Health*. 2013;5:288-94. doi: 10.1093/inthealth/ih028
53. Семакина НВ, Михайлов ВА, Бараев ВИ. Оценка качества жизни в семьях детей, страдающих эпилепсией. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. 2012;4:73 [Semakina NV, Mikhailov VA, Bagaev VI. Assessment of the quality of life in the families of children with epilepsy. *Obozrenie Psikhiiatrii i Meditsinskoi Psikhologii*. 2012;4:73 (In Russ.)].
54. Wolff S. Children under stress. London: Allen Lane The Penguin Press; 1969.
55. Aydemir N, Dang VuT, Snape D, et al. Multiple impacts of epilepsy and contributing factors: ethnographic study of Vietnam. *Epilepsy Behav*. 2009;16:512-20. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.09.005
56. Fisher RS, Vickery BG, Gibson P, et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective. I. Description and subjective perceptions. *Epilepsy Res*. 2000;41:39-51. doi: 10.1016/S0920-1211(00)00126-1
57. Ak PD, Atakli D, Yuksel B, et al. Stigmatization and social impacts of epilepsy in Turkey. *Epilepsy Behav*. 2015;50:50-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.014
58. Austin JK, Perkins SM, Dunn DW. Model for internalized stigma in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 Jul;36:74-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.04.020
59. Cheung C, Wirrell E. Adolescents' perception of epilepsy compared with other chronic diseases: «through a teenager's eyes». *J Child Neurol*. 2006;21(3):214-22. PubMed PMID: 16901423.
60. Schneider JW, Conrad P. In the closet with illness: epilepsy, stigma potential and information control. *Social Probl*. 1980;28:32-44. doi: 10.2307/800379
61. Turkey A, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. Psychopathology in children and adolescents with epilepsy: an investigation of predictive variables. *Epilepsy Behav*. 2008;12:136-44. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.08.003
62. Dunn DW. Neuropsychiatric aspects of epilepsy in children. *Epilepsy Behav*. 2003;4:101-6. doi: 10.1016/S1525-5050(03)00022-2
63. Wang W, Zhao D, Wu J, et al. Changes in knowledge, attitude, and practice of people with epilepsy and their families after an intervention in rural China. *Epilepsy Behav*. 2009;16:76-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.06.027
64. Baker GA, Jacoby A, de Boer H, et al. Patients' understanding of and adjustment to epilepsy: interim findings from a European survey. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 9:S26-9. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02091.x
65. Jacoby A. Stigma, epilepsy, and quality of life. *Epilepsy Behav*. 2002;3:10-20. doi: 10.1016/S1525-5050(02)00545-0
66. Njamnshi AK, Bissek AC, Yepnjo FN, et al. A community survey of knowledge, perceptions, and practice with respect to epilepsy among traditional healers in the Batibo Health District, Cameroon. *Epilepsy Behav*. 2010;17:95-102. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.018
67. Jacoby A, Austin J. Social stigma for adults and children with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 9:6-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01391.x
68. Snape D, Wang W, Wu J, et al. Knowledge gaps and uncertainties about epilepsy: Findings from an ethnographic study in China. *Epilepsy Behav*. 2009;14:172-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.09.031
69. Phelan JC. Geneticization of deviant behavior and consequences for stigma: the case of mental illness. *J Health Soc Behav*. 2005;46:307-22. doi: 10.1177/002214650504600401
70. Pescosolido BA, Martin JK, Long JS, et al. «A disease like any other?» a decade of change in public reactions to schizophrenia, depression, and alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2010;167:1321-30. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09121743
71. Phelan JC. Genetic bases of mental illness – a cure for stigma? *Trends Neurosci*. 2002;25:430-1. doi: 10.1016/S0166-2236(02)02209-9
72. Tuft M, Nakken KO. Epilepsy and stigma in popular music. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014 Dec 9;134(23-24):2290-3. doi: 10.4045/tidsskr.14.0873
73. Fernandes PT, de Barros NF, Li LM. Stop saying epileptic. *Epilepsia*. 2009;50:1280-3. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01899.x
74. Wenzhi W, personal communication.
75. Baumann RJ, Wilson JF, Wiese HJ. Kentuckians' attitudes toward children with epilepsy. *Epilepsia*. 1995;36(10):1003-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb00959.x
76. Sontag S. AIDS and its metaphors. NewYork: Farrar; 1988.
77. McNelis A, Musick B, Austin JK, et al. Psychosocial care needs of children with new-onset seizures. 2. *J Neurosci Nurs*. 1998;30(3):161-5. doi: 10.1097/01376517-199806000-00003
78. Eklund P, Sivberg B. Adolescents' lived experience of epilepsy. *J Neurosci Nursing*. 2003;35(1):40-9. doi: 10.1097/01376517-200302000-00008
79. Власов ПН, Шахабасова ЗС, Ялтонский ВМ. Восприятие социальной поддержки у взрослых больных эпилепсией на фоне рациональной противоэпилептической терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(1S):20-4 [Vlasov PN, Shakhbasova ZS, Yaltonsky VM. Adult epileptic patients' perception of social support during rational antiepileptic therapy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2012;4(1S):20-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2493
80. Shore CP, Buelow JM, Austin JK, Johnson CS. Continuing psychosocial care needs in children with new-onset epilepsy and their parents. *J Neurosci Nurs*. 2009;41(5):244-50. doi: 10.1097/JNN.0b013e3181b2c721
81. Austin JK. Concerns and fears of children with seizures. *Clin Nurs Pract Epilepsy*. 1993;1(4):4-6 [PubMed: 8156129].
82. Brabcova D, Lovasova V, Kohout J, et al. Improving the knowledge of epilepsy and reducing epilepsy-related stigma among children using educational video and educational drama – a comparison of the effectiveness of both interventions. *Seizure*. 2013 22(3):179-84. doi: 10.1016/j.seizure.2012.11.017
83. Ellis N, Upton D, Thompson P. Epilepsy and the family: a review of current literature. *Seizure*. 2000;9:22-30. doi: 10.1053/seiz.1999.0353
84. Keulers BJ, Welters CF, Spauwen PH, Houpt P. Can face-to-face patient education be replaced by computer-based patient education? A randomised trial. *Patient Educ Couns* 2007;67:176-82. doi: 10.1016/j.pec.2007.03.012
85. Thompson PJ, Upton D. The impact of chronic epilepsy on the family. *Seizure*. 1992;1(1):43-8. doi: 10.1016/1059-1311(92)90054-5
86. Fernandes PT, Cabral P, Araujo U, et al. Kids' perception about epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;6(4):601-3. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.02.011

Поступила 20.04.2017

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.

Липатова Л.В., Капустина Т.В.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Обоснование тактики моно- или политерапии противоэпилептическими препаратами у больных эпилепсией

В статье рассматриваются положения, позволяющие обосновать лечебную тактику у больных эпилепсией после неудачи монотерапии первым противоэпилептическим препаратом (ПЭП). При выборе альтернативной монотерапии или ранней политерапии ПЭП следует рассматривать целый ряд критериев: механизм действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства, эффективность и профиль безопасности ПЭП, особенности заболевания, индивидуальные характеристики больного и социальные факторы. Выбор правильной тактики лечения ПЭП на ранних стадиях заболевания важен для больного, так как недостаточный контроль припадков может приводить к необратимым психосоциальным последствиям и снижению шанса избавиться от инвалидирующих припадков в дальнейшем.

Ключевые слова: эпилепсия; противоэпилептические препараты; монотерапия; политерапия; критерии выбора; эффективность; безопасность; переносимость.

Контакты: Людмила Валентиновна Липатова; epilepsy-net@ya.ru

Для ссылки: Липатова ЛВ, Капустина ТВ. Обоснование тактики моно- или политерапии противоэпилептическими препаратами у больных эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):84–88.

Rationale for mono- versus polytherapy with antiepileptic drugs for patients with epilepsy

Lipatova L.V., Kapustina T.V.

*V.M. Bekhterev Saint Petersburg Psychoneurology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019*

The article considers the arguments that can provide a rationale for treatment policy in patients with epilepsy after failure of monotherapy with a first antiepileptic drug (AED). When choosing alternative monotherapy or early polytherapy with AEDs, one should consider a diversity of criteria: the mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, efficacy, and safety profile of AEDs, disease features, individual patient characteristics, and social factors. The choice of the right AED treatment policy in the early stages of the disease is important for patients because the inadequate control of seizures can result in irreversible psychosocial consequences and reduce the chance to eliminate future disabling seizures.

Keywords: epilepsy; antiepileptic drugs; monotherapy; polytherapy; choice criteria; efficiency; safety; tolerability.

Contact: Lyudmila Valentinovna Lipatova; epilepsy-net@ya.ru

For reference: Lipatova LV, Kapustina TV. Rationale for mono- versus polytherapy with antiepileptic drugs for patients with epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):84–88.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-84-88>

Целью лечения эпилепсии является полное прекращение припадков без нервно-психических и соматических побочных эффектов и обеспечение педагогической, профессиональной и социальной адаптации пациентов [1].

С 80-х годов XX в. «золотым стандартом» лечения больных эпилепсией (БЭ) остается монотерапия противоэпилептическими препаратами (ПЭП), позволявшая достичь контроля припадков у 60% пациентов [2]. Преимуществами такой тактики являются меньший риск развития нежелательных явлений (НЯ), токсичности и тератогенности у фертильных женщин [3, 4], отсутствие фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий, связанных с лечением ПЭП. Монотерапия, по сравнению с политерапией, позволяет избежать использования сложных режимов дозирования, добиться

более высокой комплаентности пациентов, снизить стоимость лечения [5].

Правильно установленный диагноз эпилепсии, уточнение ее формы и подобранный в соответствии с этим ПЭП предопределяют успешность терапии. При этом изначально невозможно точно предугадать, на какой ПЭП больной эпилепсией даст лучший терапевтический ответ [6]. В настоящее время в России зарегистрировано 18 ПЭП: карбамазепин, эсикарбазепин, габапентин, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, ретигабин, руфинамид, тиагабин, топирамат, вальпроат, экслиеф, фенитоин, фенобарбитал, зонисамид. При локально обусловленной эпилепсии с парциальными припадками — наиболее часто встречающейся форме у взрослых БЭ (до 80%) — 8 из этих ПЭП разрешены к приме-

нению в качестве инициальной монотерапии, согласно рекомендациям Международной противоэpileптической лиги (ILAE) [7]. Несмотря на такой большой выбор ПЭП в качестве монотерапии и бесспорное преимущество применения одного препарата перед комбинированным лечением, в современной эpileптологии появились понятия «альтернативная дуотерапия» и «ранняя политерапия». Они подразумевают возможность назначения рациональной комбинации двух ПЭП сразу после первой неудачной монотерапии с целью достижения лучшего контроля припадков [4].

Если нет эффекта от первого ПЭП, целесообразно назначение другого рекомендованного в качестве монотерапии препарата с иным механизмом действия [8, 9]. Шанс достижения полного контроля припадков при альтернативной монотерапии составляет всего 16%, в сравнении с 47% БЭ, которые достигли контроля припадков при лечении первым ПЭП. Вероятность достичь свободы от приступов с помощью фармакотерапии после неудачи использования двух правильно подобранных ПЭП вследствие недостаточной эффективности (или плохой переносимости) низка [8].

Применяя один ПЭП, важно убедиться, что достигнута максимальная переносимая доза этого препарата. В клинических исследованиях, проводимых D. Schmidt и соавт. [10], не доказана значимость наличия концентрации ПЭП в терапевтическом диапазоне. Было установлено, что индивидуальная переносимость ПЭП может быть хорошей даже при значительном превышении содержания ПЭП относительно так называемого терапевтического диапазона. Полный контроль припадков может быть достигнут при высокой плазменной концентрации ПЭП, особенно у пациентов с парциальными припадками [11]. При этом важным критерием является переносимость ПЭП, заключающаяся в отсутствии нежелательных и непереносимых побочных эффектов. Если возникает идиосинкразия на первый ПЭП, целесообразна альтернативная монотерапия [12]. При возникновении кожной сыпи при использовании первого ПЭП риск повторного развития сыпи при использовании альтернативной монотерапии достаточно высок [13]. В исследованиях A.H. Guberman и соавт. [14], J. Messenheimer и соавт. [15] на примере ламотриджина было показано, что риск отмены ПЭП вследствие развития кожной сыпи был выше при использовании его в монотерапии, чем в режиме добавочной терапии. Согласно данным B. Bourgeois и соавт. [8, 16], снижение темпов наращивания инициальных доз ламотриджина, с соблюдением последующего режима титрования, привело к сокращению в 10 раз числа токсических побочных реакций. Этот эффект достигается благодаря адаптации организма к ксенобиотикам за счет механизма «обученной толерантности» (learned tolerance).

Число и выраженность НЯ при приеме ПЭП увеличиваются с возрастом вследствие физиологических изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. В исследовании R.E. Ramsay и соавт. [17] было показано, что средняя концентрация ПЭП в плазме у пожилых (старше 65 лет) была в 1,5–2 раза ниже, чем в группах сравнения, включающих пациентов более молодого возраста. Режим монотерапии ПЭП предпочтителен для БЭ пожилого возраста, имеющих коморбидную патологию (гепатит, цирроз, почечная недостаточность, деменция, депрессия и т. д.) и комедикацию кумаринами, антидепрессантами, нейролептиками, седативными препаратами, анксио-

литиками, ПЭП, используемыми для лечения болевых синдромов, и др. [18–22]. У этой возрастной категории БЭ повышена вероятность развития последствий эpileптических припадков: падений и травматизации, переломов, развития кровотечений у лиц, принимающих оральные антикоагулянты, и т. д.

Ряд авторов считают предпочтительным использование монотерапии ПЭП ввиду меньшего риска возникновения когнитивного ухудшения у БЭ вследствие негативных психотропных эффектов применяемых ПЭП [23]. У БЭ часто наблюдается когнитивная дисфункция при лечении ПЭП, поэтому очень важно при выборе препарата найти баланс между максимальным терапевтическим эффектом в отношении контроля припадков и риском развития НЯ со стороны ЦНС. В исследовании S.I. Helal и соавт. [24] проводилась оценка нейрокогнитивных и поведенческих реакций с помощью теста Revised Behavior Problem Checklist (RBPC) в двух группах БЭ, получавших моно- и политерапию ПЭП. В группе БЭ, получавших несколько ПЭП, отмечалась более высокая частота депрессии, замедления психомоторных реакций, рассеянности и неусидчивости, чем у тех, кто получал терапию одним ПЭП. Благоприятным нейрокогнитивным профилем обладают такие ПЭП, как леветирацетам, ламотриджин, габапентин, вальпроаты, вследствие чего эти препараты могут быть рекомендованы для лечения припадков, ассоциированных с деменцией [24].

Если достигнуто улучшение, но не полный контроль припадков, то следует рассмотреть возможность назначения второго ПЭП, так как причиной фармакорезистентного течения эpileпсии могут быть необратимые структурно-морфологические изменения головного мозга, такие как фокальная корковая дисплазия, гиппокампальный склероз и т. д., и назначение второго ПЭП может дать дополнительный терапевтический эффект [25].

Основной аргумент против политерапии — невозможность оценить эффективность и/или переносимость отдельного агента, опасение развития НЯ вследствие фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий, отрицательное воздействие на сопутствующее заболевание/состояние (депрессию, мигрень, беременность и др.), однако эти взаимодействия могут возникать и в фазе замещения при альтернативной монотерапии. Только 12% БЭ, получавших политерапию, отменили ее вследствие НЯ, в то время как среди тех, кто получал альтернативную монотерапию вторым ПЭП, этот показатель составил 26%. В 90% комбинаций использовались новейшие ПЭП, которые, в целом, имеют лучший профиль безопасности и переносимости, чем ПЭП старого ряда [26, 27]. Согласно данным нескольких сравнительных исследований, оценивающих старые и новейшие ПЭП, значительное число пациентов могут быть с успехом переведены с поли- на монотерапию без ухудшения контроля припадков, а иногда и с улучшением их контролируемости [28]. Вероятно, это можно объяснить тем, что использование одного ПЭП предполагает механистическое воздействие на несколько мишеней, так как многие ПЭП имеют множественный (возможно, неизученный) механизм действия [28]. Большинство современных ПЭП являются субстратами для транспортных белков класса Р-гликопротеинов (multi-drug-transporters — MDT), кодируемых геном MDR-1, которые осуществляют контроль за проникновением различных веществ через гематоэнцефалический

барьер и участвуют в выведении ПЭП из «клеток-мишеней» [20, 29]. Первым ПЭП, который не представляет собой субстрат для MDT, стал леветирацетам [30].

Поскольку терапевтический ответ на первый адекватно подобранный ПЭП является одним из важнейших факторов прогноза эпилепсии и тактики дальнейшего лечения, следовательно, прежде чем менять схему терапии, важно убедиться, что стартовая монотерапия исчерпала свои возможности. Перед сменой неэффективной монотерапии следует исключить наличие псевдоприпадков и псевдорезистентности, уточнить тип припадков и эпилепсии, правильность выбранного ПЭП, дозы ПЭП, исключить психогенные факторы, низкую комплаентность или ведение неправильного образа жизни, таких как употребление алкоголя и наркотиков [25]. Врач должен быть уверен, что достигнута максимальная переносимая доза этого препарата. В исследованиях D. Schmidt и соавт. [10, 11] было показано, что в некоторых случаях, даже при значительном превышении «терапевтического диапазона» концентрации ПЭП, может сохраняться хорошая переносимость, при этом у БЭ достигается полный контроль припадков при высокой плазменной концентрации ПЭП.

Экспертами ILAE определены понятия «терапевтической дозы» и «рекомендуемой дозы». Рекомендуемая доза квалифицирована как «диапазон концентраций лекарственных веществ, ниже которого маловероятен лечебный эффект, а превышение которого приводит к токсическим проявлениям» [31]. Отмечено, что терапевтические концентрации ПЭП могут варьировать у одного и того же пациента в связи с изменениями чувствительности рецепторов, фармакодинамическими взаимодействиями с сопутствующими препаратами, изменениями связывания с белками плазмы вследствие заболевания или замены взаимодействующих препаратов. В отличие от рекомендуемой дозы, определяемой в пределах усредненных популяционных показателей, терапевтическая доза — это интервал концентрации лекарственных веществ, при котором наблюдается наиболее выраженный клинический эффект у данного конкретного больного. Терапевтическая доза позволяет максимально индивидуализировать лечение [32].

Рациональная политерапия — соблюдение определенных правил назначения второго (максимум третьего) ПЭП [1]. При подборе рациональной политерапии необходимо учитывать баланс между возможной эффективностью комбинации и НЯ. Основные критерии выбора ПЭП, которые следует учитывать при тактике политерапии: 1) соответствие ПЭП типу приступа; 2) спектр и выраженность противосудорожной эффективности; 3) безопасность и переносимость ПЭП, низкий риск развития НЯ, особенно серьезных, угрожающих жизни; 4) фармакокинетические, фармакодинамические свойства ПЭП и оценка лекарственного взаимодействия; 5) механизм действия; 6) скорость титрования; 7) необходимость лабораторного контроля; 8) режим дозирования и частота назначений; 9) стоимость ПЭП [33].

Все лекарственные взаимодействия сводятся к видоизменению действия лекарственного препарата, меняя выраженность и характер основного эффекта, его продолжительность, а также усиливая или ослабляя побочные и токсические влияния. Появившиеся в последние десятилетия ПЭП отличаются тем, что они в предмаркетинговых исследованиях добавлялись к ПЭП вначале как средства вспомо-

гательной терапии и лицензировались в дальнейшем как препараты дополнительного применения. Поэтому такие препараты априори имеют меньше лекарственных взаимодействий. Взаимодействие ПЭП может быть аддитивным, антагонистическим и синергетическим. ПЭП с одинаковым механизмом действия могут оказывать суммирующее (аддитивное) действие, в то время как ПЭП с различным механизмом могут оказывать синергетическое действие [34].

При использовании препаратов с одинаковым механизмом действия вероятность достижения дополнительно терапевтического эффекта мала, в то время как вероятность получения аддитивных НЯ высока [2]. Кроме того, было экспериментально доказано, что низкие дозы двух ПЭП переносятся лучше, чем высокие дозы ПЭП, используемого в монотерапии, — при этом возможно достижение супрааддитивного терапевтического эффекта и инфрааддитивного эффекта в отношении вероятности НЯ [7]. Согласно современным представлениям, предпочтительна комбинация ПЭП с потенциально комплементарными механизмами действия, так как при этом возможно достижение синергетического (супрааддитивного) эффекта. Желательно использовать ПЭП с широким спектром механизмов действия — вальпроаты, ламотриджин, топирамат, леветирацетам и зонисамид, особенно у пациентов, имеющих более одного типа припадков [4, 2, 9, 34].

Большинство комбинаций, основанных на правильном сочетании механизмов действия ПЭП, хорошо работают. Становятся свободными от приступов при сочетании блокаторов Na^+ -каналов с ПЭП с множественным механизмом действия 36% БЭ, против 7% ($p < 0,05$) БЭ с сочетанием других комбинаций [2, 12, 35, 36].

В случае когда пациент получает энзим-индуцирующие ПЭП (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал), желательно использовать препараты с низким риском фармакокинетического взаимодействия (топирамат, леветирацетам, зонисамид, прегабалин) [31]. Блокаторы натриевых (Na^+) каналов в сочетании с ГАМК-ергическими препаратами или ПЭП с множественным механизмом действия, в целом, более эффективны, чем сочетание только блокаторов Na^+ -каналов. Одной из наиболее эффективных комбинаций является сочетание вальпроатов и ламотриджина — вальпроат вызывает увеличение тормозного медиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), а ламотриджин тормозит выделение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата и блокирует Na^+ -каналы. Эта комбинация часто позволяет избежать побочных эффектов, выявляемых у каждого из этих препаратов при использовании их в виде монотерапии в больших дозах. Также часто рекомендуемыми комбинациями являются вальпроат с карбамазепином (окскарбазепином) и леветирацетамом. Из всех комбинаций самый высокий коэффициент встречаемости в комбинированной терапии у леветирацетама [37]. Согласно опросу 733 врачей в 96 странах мира, леветирацетам является наиболее назначаемым ПЭП при фокальной эпилепсии препаратом как первой, так и второй линии, особенно в комбинации с вальпроевой кислотой [38].

Основной аргумент против политерапии — невозможность оценить эффективность и/или переносимость отдельного агента, опасение развития НЯ вследствие фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий, отрицательное воздействие на сопутствующее заболевание/состояние (депрессию, мигрень, беременность и др.).

При этом есть достаточно много работ, в которых показывается, что политерапия — это не всегда плохо. Только 12% БЭ, получавших политерапию, отмечали НЯ, в то время как из получавших альтернативную монотерапию вторым ПЭП — 26% [9, 33]. В исследовании М.Р. Canevini и соавт. [39] были изучены взаимоотношения между выраженностью НЯ ПЭП, количеством назначаемых ПЭП и лекарственной нагрузкой ПЭП у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Установлено отсутствие значимых различий по выраженности побочных эффектов при использовании режимов моно- и политерапии, количества используемых ПЭП (лекарственной нагрузки). Авторами, с помощью линейного мультивариантного регрессионного анализа, было показано, что число НЯ значимо связано с женским полом ($p=0,02$) и высоким уровнем депрессии (BDI scores; $p<0,0001$). Не было выявлено значительного влияния возраста, типа эпилептического синдрома, частоты припадков, применения режимов моно- или политерапии, доз применяемых ПЭП на выраженность НЯ [38]. Аналогичные результаты были получены в исследовании В. Gomez-Arias и соавт. [40]: статистически значимой разницы значений НЯ, тревоги и депрессии при использовании моно- и политерапии не получено. Авторы отмечают, что в качестве добавочной терапии использовались ПЭП последнего поколения, которые, как известно, отличает лучший профиль безопасности.

Для профилактики НЯ при политерапии ПЭП следует: 1) избегать неблагоприятных фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств, регулируя их дозы по мере необходимости; 2) не использовать нерациональные комбинации механизмов действия ПЭП, например при сочетании ПЭП — натриевых блокаторов; 3) избегать комбинации ПЭП с одинаковым профилем побочных эффектов; 4) воздерживаться от назначения высоких доз и снижать до-

зы ПЭП, если это возможно; 5) медленно наращивать дозы ряда ПЭП (в частности, топирамата, ламотриджина), что позволяет значительно снизить риск возникновения НЯ [41, 42]. Рекомендуется избегать назначения препаратов с перекрывающимися профилями токсичности [32].

В отличие от локально обусловленных форм эпилепсии, при идиопатических генерализованных эпилепсиях, в случае неудачи первой монотерапии, принято назначение альтернативной монотерапии [43]. Использование, в зависимости от формы эпилепсии, вальпроата, левитирацитама, топирамата, ламотриджина в режиме монотерапии позволяет достичь ремиссии у 90% больных. В случае фармакорезистентного течения заболевания возможна их комбинация друг с другом.

Таким образом, ранняя политерапия после первой неудачной монотерапии может обоснованно применяться у взрослых больных с локально обусловленными формами эпилепсии при определенных клинико-диагностических критериях и положительном ответе на первый правильно назначенный ПЭП. Основным критерием для решения вопроса, заменить или добавить ПЭП после неудачи первой монотерапии, является эффективность и переносимость первого ПЭП. При выборе оптимальной для конкретного пациента тактики лечения ПЭП следует рассматривать целый ряд критериев: механизм действия, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, эффективность и переносимость самого ПЭП, форму эпилепсии, тип и частоту припадков, наличие сопутствующих заболеваний и терапии, пол, возраст, социальные факторы, включающие стоимость и доступность ПЭП. Врач должен четко осознавать, что отсрочивание использования ранней рациональной политерапии может приводить к необратимым психосоциальным последствиям и снижению шанса избавиться от инвалидизирующих припадков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков ЛР. Эпилепсия: диагноз и лечение: Руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство; 2012. 176 с. [Zenkov LR. *Epilepsiya: diagnostika i lechenie: Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy: Diagnosis and Treatment: A Guide for Physicians]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012. 176 p.]
2. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, et al. Mono therapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia*. 2001 Nov;42(11):1387-94. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.30800.x
3. Власов ПН, Шахабасова ЗС, Филатова НВ. Эпилепсия, впервые выявленная у пожилых пациентов: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия. *Фарматека*. 2010;(7):40-7 [Vlasov PN, Shakhbasova ZS, Filatova NV. Epilepsy, first detected in elderly patients: diagnosis, differential diagnosis, therapy. *Farmateka*. 2010;(7):40-7 (In Russ.)].
4. 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 adults, men and women: A guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.]
5. Baulac M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. *Epileptic Disorders*. 2003;5(3):125-32.
6. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurology*. 2011;10:446-56. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70047-3
7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al; for the ILAE Subcommittee on AED Guidelines. 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. Bourgeois B. Reducing overtreatment. *Epilepsy Res*. 2002 Nov;52(1):53-60.
9. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails substitution or add-on. *Seizure*. 2000;9:464-8. doi: 10.1053/seiz.2000.0442
10. Schmidt D, Haenel F. Therapeutic plasma levels of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine: individual variation in relation to seizure frequency and type. *Neurology*. 1984;34(9):1252. doi: 10.1212/WNL.34.9.1252
11. Schmidt D, Richter K. Alternative single anticonvulsant drug therapy for refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 1986 Jan;19(1):85-7. doi: 10.1002/ana.410190118
12. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy. When and what to use. *Drugs*. 2006;66(14):1817-29. doi: 10.2165/00003495-200666140-00004
13. Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology*. 2008;71:1527-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000334295.50403.4c
14. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia*. 1999;40:985-91. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00807.x
15. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Safety*. 1998;18:281-96. doi: 10.2165/00002018-199818040-00004
16. Bourgeois BFD, Dodson WE. Antiepileptic and neurotoxic interaction between antiepileptic drugs. In: Pitlick WH, editor. Antiepileptic

- drug interactions. New York: Demos Publications; 1989. P. 209-19.
17. Ramsay RE, Rowan AJ, Slater JD, et al. Effect of age on epilepsy and its treatment: results from the VA Cooperative Study. *Epilepsia*. 1994;35(Suppl 8): 1-173.
 18. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy: practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2014;55 (Suppl 1):3-8. doi: 10.1111/epi.12494
 19. Липатова ЛВ. Нерешенные вопросы инициальной терапии парциальной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(4):55-61 [Lipatova LV. Unresolved issues of initial therapy of partial epilepsy. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;6(4):55-61 (In Russ.)].
 20. Липатова ЛВ. Принципы лечения эпилепсии у пожилых пациентов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(4-2):52-8 [Lipatova LV. Principles of treatment of epilepsy in elderly patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* = *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(4-2):52-8 (In Russ.)].
 21. Одинак ММ, Прокудин МЮ, Скиба ЯБ. Фармакорезистентность при фокальных эпилепсиях у взрослых. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты. Москва: АПКППРО; 2013. С. 691-701 [Odinak MM, Prokudin MYu, Skiba YaB. Farmakorezistentnost' pri fokal'nykh epilepsiyakh u vzroslykh. In: Gusev EI, Gekht AB, editors. *Epilepsiya: fundamental'nye, klinicheskie i sotsial'nye aspekty* [Epilepsy: the fundamental, clinical and social aspects]. Moscow: APKIP-PRO; 2013. P. 691-701].
 22. Одинак ММ. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. Санкт-Петербург: Политехника; 1997. 233 с. [Odinak MM. *Epilepsiya: etiopatogenez, klinika, differentsial'naya diagnostika, medikamentoznoe lechenie* [Epilepsy: etiopathogenesis, clinic, differential diagnosis, drug treatment]. St. Petersburg: Politekhnik; 1997. 233 p.].
 23. Gillham R, Baker G, Thompson P. Standardization of a self-report questionnaire for use in evaluating cognitive, effective and behavioral side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 1996;24:47-55. doi: 10.1016/0920-1211(95)00102-6
 24. Helal SI, Megahed HS, Salem SM, Youness ER. Monotherapy versus polytherapy in epileptic adolescents. *Maced J Med Sci*. 2013 June 15;6(2):174-7. doi: 10.3889/MJMS.1857-5773.2013.0298
 25. Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy. How should it be defined? *CNS Drugs*. 1998;10:171-9. doi: 10.2165/00023210-199810030-00002
 26. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther*. 2001;90:21-34. doi: 10.1016/S0163-7258(01)00122-X
 27. Panayiotopoulos CP, editor. Atlas of Epilepsies. London: Springer-Verlag; 2010.
 28. Kanner AM, Balabanov AJ. Pharmacotherapy of mood disorders in epilepsy: The role of newer psychotropic drugs. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7:281-90. doi: 10.1007/s11940-005-0038-7
 29. Lazarowski A, Czornyj L, Lubienicki F, et al. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Sept;48(5): 140-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01302.x
 30. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, et al. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain*. 2002 Jan ;125 (Pt1):22-31. doi: 10.1093/brain/awf002
 31. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guideline for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008 Jul;49(7):1239-76. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x
 32. Perucca E. Pharmacological principles as a basis for polytherapy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995;162:31-4. doi: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00497.x
 33. Panayiotopoulos CP. Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. London: Springer; 2010. 578 p.
 34. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005;46:858-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.54904.x
 35. Tatum IV WO. Antiepileptic drugs adverse effects and drug-drug interactions, continuum lifelong learning. *Continuum (Minneapolis)*. 2010 Jun;16(3 Epilepsy):136-58. doi: 10.1212/01.CON.0000368236.41986.24.
 36. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(3):246-55. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x
 37. Ibrahim GM, Rutka JT, Snead III OC. Network analysis reveals patterns of antiepileptic drug use in children with medically intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28: 22-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.03.030
 38. Wilmshurst JM, Burman R, Gaillard WD, Cross JH. Treatment of infants with epilepsy: Common practices around the world. *Epilepsia*. 2015;56(7):1033-46. doi: 10.1111/epi.13003
 39. Canevini MP, de Sarro G, Galimberti CA, et al; and on behalf of the SOPHIE Study Group (2010). Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of co-prescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51(5):797-804. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02520.x
 40. Gomez-Arias B, Crail-Melendez D, Lopez-Zapata R, Martinez-Juarez IE. Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012 Oct;21(8):588-94. doi: 10.1016/j.seizure.2012.06.003
 41. French J, Arrigo C. Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. *Epilepsia*. 2005 Feb;46(2):324-6. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.31504.x
 42. Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs*. 2009;23(2):121-37. doi: 10.2165/00023210-200923020-00003

Поступила 28.04.2017

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.

Дмитренко Д.В.¹, Шнайдер Н.А.¹, Строчкая И.Г.¹, Кичкайло А.С.¹, Зобова С.Н.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», Красноярск, Россия

¹660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²660036 Красноярск, ул. Академгородок, 50

Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза

Риски, связанные с внутриутробным влиянием противосудорожных препаратов (ПЭП), имеют большое значение как для женщин, страдающих эпилепсией, так и для их потомства. В данном обзоре рассмотрены основные механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза. Обсуждаются механизмы накопления вальпроевой кислоты внутри плода, окислительный стресс, антагонизм фолатов и ингибирование гистондеацетилазы. Анализ литературы выявил большое количество исследований, доказывающих и опровергающих различные механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза. Ингибирование гистондеацетилазы и окислительный стресс обладают наиболее выраженным тератогенным влиянием; при этом оба механизма особенно значимы в I триместре беременности, когда дисрегуляция ДНК имеет наибольшее влияние на органогенез. Все описанные механизмы (и, возможно, многие другие), наряду с индивидуальными генетическими особенностями, факторами окружающей среды и образа жизни, каждый из которых не определен, могут привести к повышенному риску тератогенных эффектов вальпроевой кислоты.

Ключевые слова: противосудорожные препараты; вальпроевая кислота; тератогенез; эпилепсия; врожденные пороки развития; беременность.

Контакты: Диана Викторовна Дмитренко; mart2802@yandex.ru

Для ссылки: Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Строчкая ИГ и др. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(специальный выпуск 1):89–96.

Mechanisms of valproate-induced teratogenesis

Dmitrenko D.V.¹, Shnaider N.A.¹, Strotskaya I.G.¹, Kichkaylo A.S.¹, Zobova S.N.^{1,2}

¹Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ²Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia

¹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; ²50, Akademgorodok St., Krasnoyarsk 660036

The risks associated with in utero antiepileptic drug (AED) exposure are of great importance for both epileptic women and their offspring. This review considers the basic mechanisms of valproate-induced teratogenesis. It discusses the mechanisms of fetal valproic acid accumulation, oxidative stress, folate antagonism, and histone deacetylase inhibition. Analysis of the literature has shown a large number of studies that prove and disprove different mechanisms of valproate-induced teratogenesis. Histone deacetylase inhibition and oxidative stress have the most pronounced teratogenic effect; moreover, both mechanisms are particularly important in the first trimester of pregnancy when DNA dysregulation has the greatest impact on organogenesis. All the described mechanisms (and possibly many others) along with individual genetic characteristics, environmental factors, and lifestyle, each of which has not been defined, may lead to an increased risk for the teratogenic effects of valproic acid.

Keywords: antiepileptic drugs; valproic acid; teratogenesis; epilepsy; congenital malformations; pregnancy.

Contact: Diana Viktorovna Dmitrenko; mart2802@yandex.ru

For reference: Dmitrenko DV, Shnaider NA, Strotskaya IG, et al. Mechanisms of valproate-induced teratogenesis. *Nevrologiya, Neuropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; (Special Issue 1):89–96.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-IS-89-96>

Риски, связанные с внутриутробным влиянием противосудорожных препаратов (ПЭП), имеют большое значение для женщин, страдающих эпилепсией, и их потомства. Кроме того, ПЭП могут использоваться и женщинами с другими неврологическими заболеваниями: нейропатической болью, мигренью [1], а также с психиатрическими расстройствами [2].

В настоящее время данных о тератогенном влиянии новых ПЭП недостаточно из-за небольшого числа клинических случаев и их использования в политерапии.

Вальпроевая кислота (ВК) является одним из наиболее используемых ПЭП в связи с ее эффективностью в отношении широкого спектра эпилептических приступов [3]. Согласно данным международных регистров беременности

и эпилепсии, существует повышенный риск врожденных пороков развития (ВПР), в том числе черепно-лицевых, дефектов нервной трубки, сердечных и когнитивных дефектов, связанных с приемом ВК во время беременности [4].

Однако механизмы тератогенеза ВК до настоящего времени остаются предметом дискуссий. На острие научного дискурса — ингибирование гистондеацетилазы [5] с антиангиогенным эффектом [6], влияние на метаболизм фолиевой кислоты, окислительный стресс, накопление ВК внутри плода.

Предлагаемые механизмы тератогенности. Накопление ПЭП внутри плода

Многие ПЭП, включая ВК, легко проникают через плаценту к плоду [7]. В большинстве случаев ВК накаплива-

ется в кровотоке плода, достигая более высокой концентрации, чем в материнской крови; это может привести к кумуляции до токсического уровня и тератогенному воздействию [8]. Скорость и механизм быстрого и асимметричного распределения ВК через плаценту остаются неясными. Тем не менее фактические данные свидетельствуют о том, что липофильность, рН, связывание с белками плазмы и белками-транспортёрами могут быть значимы для проникновения ВК через плаценту к плоду [9].

Простые монокарбоновые кислоты — это жирные кислоты с низкой молекулярной массой, растворимые в липидах, что позволяет им легко (путем пассивной диффузии) проникать через фосфолипидный бислой. Примерно 90% ВК связывается с сывороточным альбумином (уровень которого снижается на протяжении беременности) в крови матери [10]. При пролонгировании беременности устанавливается градиент протонов между матерью и плодом для адекватного обмена веществ. Физиологически рН в крови человека является нейтральным (7,35–7,45). Когда лекарственное средство принимают перорально, оно всасывается через кишечник и попадает в кровоток через воротную вену печени. В дальнейшем чем ниже рН материнской в крови, тем выше градиент протонов и тем больше ВК диссоциирует с белками плазмы и свободно диффундирует через плацентарную мембрану [11]. Это объясняет теорию, что протон-зависимая передача через плаценту вызывает накопление ВК внутри плода.

ВК метаболизируется в печени системой изоферментов цитохрома P450 (CYP450), β -окислением жирных кислот, глюкуронированием; менее 3% ВК в неизменном виде выводится из организма с мочой [12]. Носительство одонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов изоферментов, ответственных за метаболизм ВК, объясняет кумуляцию ВК в крови матери и способствует накоплению ВК в кровотоке плода. Так, кумуляция ВК в крови выявлена у гетерозиготных носительниц ОНП *CYP2C9*2* ($38,5 \pm 13,5\%$) и у компаунд-гетерозигот (100%), в меньшей мере — у гетерозиготных носительниц ОНП *CYP2C9*3* ($33,3 \pm 10,3\%$) по сравнению с гомозиготными носительницами распространенного («дикого») ОНП *CYP2C9*1* ($12,5 \pm 3,9\%$) [13]. Согласно анализу оценки риска, риск кумуляции в 1,82; 2,1 и 5,46 раза выше при генотипах *CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*2/*3* соответственно, чем при генотипе *CYP2C9*1/*1* [14]. ВПР у детей, матери которых принимали ВК во время беременности, были ассоциированы с носительством ОНП гена *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и кумуляцией ВК в крови матери [15].

Имеется множество белков-носителей, экспрессирующихся на поверхности мембраны плаценты, опосредующих обмен эфирных молекул и обеспечивающих защиту плода. Эти белки могут способствовать накоплению ВК в фетальном кровотоке.

Белки — транспортеры лекарственных препаратов

Трансплацентарное распределение ВК происходит с помощью белков — транспортеров монокарбоновых кислот (MCT1 и MCT2). Транспортеры монокарбоновых кислот являются белками, связанными с 12 спиральными трансмембранно-охватывающими доменами, существующими в виде различных изоформ, каждая из которых способствует

вариабельным транспортным механизмам. Считается, что они катализируют совместный транспорт белка с ВК, контролируя распределение лекарственных препаратов — монокарбоновых кислот — между фетальным и материнским отделами из желудочно-кишечного тракта в кровоток. Если концентрация ВК увеличивается на фоне приема ее высоких доз или в результате носительства ОНП генов, приводящих к «медленному» метаболизму, то увеличивается и приток ВК через материнский кровоток и, соответственно, содержание ВК внутри плода [9].

ВК в растворе диссоциирует, образуя анион, который может быть субстратом для транспортеров органических анионов (OATs, преимущественно изоформы 4). OATs, кодируемый геном носителя растворенного вещества, является белком или притока, или оттока, расположен на базолатеральной плазматической мембране плаценты.

Высокоаффинное натрий-независимое связывание позволяет транспортировать различные лекарственные средства или их метаболиты (но не глюкуронид-конъюгаты) между кровотоками, скорее всего, из кровотока плода в материнский кровоток, формируя защитную систему [16]. Другие защитные системы включают белки множественной лекарственной устойчивости и белки резистентности рака молочной железы (BCRP).

MDR1, кодирующий Р-гликопротеин, является составной частью семейства ABC генов эффлюксных транспортеров. Благодаря использованию энергии, получаемой в результате гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ) в аденозиндифосфат, MDR1 может активно переносить лекарственные препараты из клеток, в том числе из плаценты. Считается, что Р-гликопротеин обеспечивает защиту плода и может изменить фармакокинетику ВК. Другие белки, кодируемые генами семейства ABC, — BCRP и MRP (изоформы 1–9): BCRP (производный из MCF7-клеточной линии рака молочной железы), MDR1 (клонирован из клеток культуры H69AR рака легких), MRP2 — показывают значительную защитную роль. Эти белки отличаются от Р-гликопротеина. Они являются АТФ-независимыми и совместно транспортируют ВК с эндогенно-восстановленным глутатионом. Функции данных белков были продемонстрированы в исследованиях на нокаутных мышах [10]. С другой стороны, исследование, проведенное S. Baltes и соавт. (2007), не подтвердило эти результаты [17]. Следовательно, когда нарушается экспрессия белков-транспортеров, увеличивается содержание лекарственных препаратов в тканях плода по отношению к дозе, что обуславливает тератогенность [18]. Носительство ОНП генов, кодирующих белки-транспортеры, модифицирует транскрипцию специфических белков. Носительство ОНП генов, кодирующих транспортные белки, в частности, MDR1 [10], является важным фактором изменения фармакокинетических и фармакодинамических свойств ВК. Отмечено влияние ОНП C3435T гена *MDR1* (в некодирующей, нерегуляторной области гена) на кумуляцию ВК [10], однако этот механизм до сих пор недостаточно изучен.

Окислительный стресс

Для многих ПЭП (наряду с ВК) показана роль окислительного стресса в развитии тератогенности, но мера этого влияния недостаточно понятна. Свободные радикалы могут быть сформированы макрофагами в результате деградации

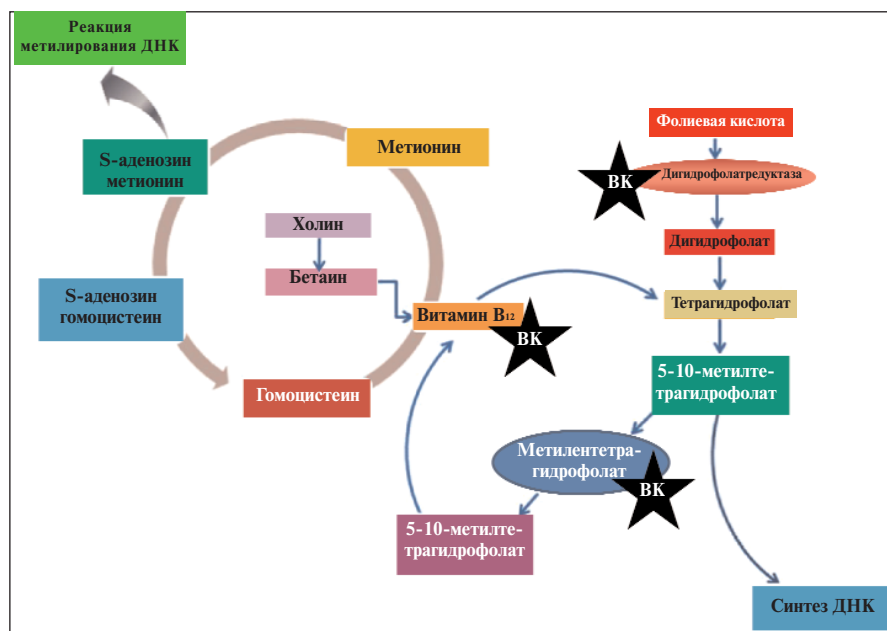


Рис. 2. Механизм действия ВК на метаболизм фолатов [22]

повышая восприимчивость к тератогенезу [28]. Избыток свободных радикалов наиболее часто приводит к дефектам нервной трубки и может привести к когнитивным нарушениям [29].

Антагонизм фолатов

Фолиевая кислота является биологически активной формой витамина В₉. Производные фолиевой кислоты — активные формы — имеют большое биологическое значение [30]. Витамин В₉ (фолиевая кислота) является жизненно важным кофактором для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, основой для синтеза новых РНК и ДНК. Вместе с витамином В₁₂ фолиевая кислота является одним из важнейших кофакторов, индуцирующих реметилирование метионина (метионин-синтазы) из гомоцистеина. Метионин является предшественником для многих реакций метилирования и, что наиболее важно, метилирования ДНК. Фолиевая кислота контролирует регуляцию экспрессии генов, белков нового поколения и имеет решающее значение для дифференцировки клеток плода, развития и созревания [31, 32].

Дефицит фолиевой кислоты может иметь пагубные последствия для развивающегося эмбриона. К ним относят: помехи эпигенетической регуляции экспрессии генов, гипергомоцистеинемию, индукцию окислительного стресса и нарушение критических белков, все функции, которых согласуются с тератогенностью [33].

Дефицит фолиевой кислоты у беременных женщин может влиять на риск самопроизвольного прерывания беременности и возникновения дефектов нервной трубки у плода. В многочисленных исследованиях было показано, что употребление поливитаминов с высоким содержанием фолиевой кислоты или богатой фолатом пищи до зачатия и в ранние сроки беременности снижает частоту дефектов нервной трубки — как у матерей, уже имеющих ребенка с такой патологией, так и у женщин без этого ВПР у плода в анамнезе [34]. В ранее проведенных многочисленных исследова-

ниях была показана исключительная роль фолиевой кислоты в предотвращении дефектов нервной трубки [35]. Потребление фолатсодержащих витаминов снижает риск дефектов нервной трубки на 62%, а риск повторного возникновения этой аномалии у потомства — на 70% [36]. В исследовании G. Chen и соавт. [37] снижение риска развития дефектов нервной трубки достигало 87% у женщин, начавших потребление поливитаминов до зачатия и продолжавших регулярно принимать их в течение всей беременности.

Во время беременности существует повышенная потребность в фолиевой кислоте, с уменьшением ее уровня в материнской крови в течение всего периода беременности. Прием ПЭП, таких как ВК, может приводить к дефициту фолатов [38] путем ингибирования ключевых энзимов метаболизма фолиевой кислоты

(рис. 2). Другие исследования показывают, что ВК не уменьшает уровень фолиевой кислоты в крови сама по себе, по крайней мере, по сравнению с другими ПЭП, такими как карбамазепин; возникновение дефицита фолатов происходит из-за самой беременности [4]. Современные исследования предположили, что прогрессирование беременности увеличивает дефицит фолиевой кислоты, что может привести к развитию дефектов нервной трубки независимо от того, принимает пациентка ВК или нет [30], хотя точные механизмы, с помощью которых это происходит, остаются неясными.

Предполагается, что ВК уменьшает превращение неактивной фолиевой кислоты в биологически активную форму [22]. Также существует гипотеза, что ВК нарушает всасывание и метаболизм фолиевой кислоты [39]. Было установлено, что прием ВК приводит к более низкому уровню сывороточного фолата [40].

В некоторых исследованиях был показан на животных моделях защитный эффект фолатов при их совместном введении с ВК, что приводило к уменьшению числа ВПР [41]. В других исследованиях защитный эффект фолиевой кислоты во время беременности у женщин, принимающих ВК, не был установлен [30].

В экспериментальном исследовании, проведенном K. Fathe и соавт. [42], с помощью иммуоферментного анализа исследована способность связывания трех основных форм фолатов с тремя высокоаффинными рецепторами фолатов [α-рецептором фолата (FRα), β-рецептором фолата (FRβ) и фолат-связывающим белком (bFBP)] с ВК и без нее. Эти белки дифференциально экспрессируются в различных тканях; особенно богаты рецепторами фолатов плацента, желточный мешок и невральный эпителий до закрытия нервной трубки [43]. Было отмечено, что рецепторы фолатов быстро доставляют фолаты после связывания и снова становятся свободными для связывания [44]. С другой стороны, эндцитоз FRα происходит с относительно постоянной скоростью в различных типах тканей и не зависит от занятости ре-

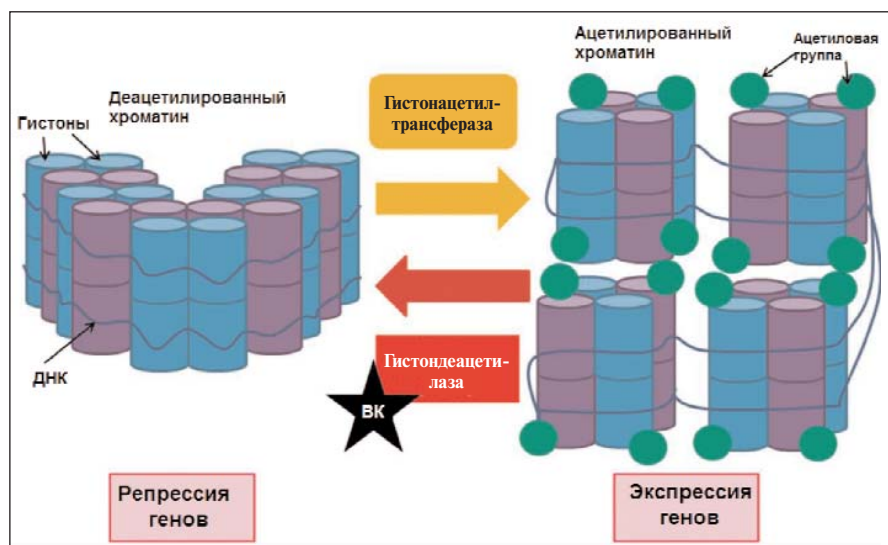


Рис. 5. Регуляция экспрессии генов, ацетилирования деацетилирования гистонов хроматина и предлагаемый механизм торможения [22]

Однако не было никакой значимой связи между фетальным генотипом по ОНП 677 С>Т гена *MTHFR* и ВПР. Таким образом, возможно влияние других механизмов.

Эти противоречивые данные свидетельствуют о том, что фермент МТГФР не может быть основной мишенью для ВК. ВК может иметь множество взаимодействий с метаболизмом фолиевой кислоты с различной степенью воздействия. Например, известно, что ВК может быть конкурентным антагонистом глутаминовой кислоты, которая участвует в образовании дигидрофолата, уменьшая эндогенный синтез фолиевой кислоты [52].

Ранее предполагалось, что введение фолиевой кислоты может противодействовать тератогенному действию ВК. Увеличение концентрации фолиевой кислоты будет компенсировать дефицит, развившийся во время беременности, и возвратит уровни фолиевой кислоты, гомоцистеина и метионина к нормальным [32, 53]. Использование добавок фолиевой кислоты во время беременности было широко изучено в течение последних 10–20 лет, со снижением частоты ВПР, таких как *spina bifida* и фетальный вальпроатный синдром, на 50%. Этот защитный эффект был показан на животной модели (грызуны, подвергнутые тератогенным концентрациям ВК с предварительным воздействием фолиевой или пантотеновой кислоты или без такового) с уменьшением частоты дефектов нервной трубки [54]. Клинические исследования же показали, что прием фолиевой кислоты не имел какого-либо существенного защитного эффекта против вальпроат-индуцированного тератогенеза [30].

Ингибирование гистондеацетилазы

Геном человека имеет размер примерно 3 м в длину. Ядерный диаметр средней человеческой клетки — 7 мкм [55]. Для того чтобы ДНК находилась на таком небольшом участке, она должна быть значительно сжата. Это достигается за счет супернакрутки двухцепочечных альфа-спиралей вокруг белковых ядер (гистонов) с образованием эухроматина или нуклеосом. ДНК будет оставаться в этом состоянии до момента репликации, митоза или мейоза либо ацетилирования с помощью ферментов гистонацетилазы.

Гиперацетилирование гистонов ДНК распутывает конденсированный хроматин, что облегчает доступ факторов транскрипции, увеличивая транскрипцию генов и тем самым регулируя экспрессию генов, необходимых для пролиферации и развития клеток плода [56].

Регулирование экспрессии генов представляет собой динамический процесс. Когда транскрипция генов завершена, ферменты гистондеацетилазы или ферменты лизиндеацетилазы удаляют ацетильные группы с помощью реакции гидролиза, высвобождая положительно заряженные N-терминалы для конденсирования, тем самым иницируя репрессию генов [21]. Есть два основных класса ферментов гистондеацетилаз: класс I (HDAC 1, 2, 3 и 8) и класс II (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 и 10), причем каж-

дый подтип отличается расположением и подвижностью [57]. Различные классы гистондеацетилаз играют разные роли в регуляции генов, клеточного цикла (пролиферации) и гибели клеток (апоптозе), влияя на гиперацетилирование и транскрипцию ДНК. В настоящее время остается неясным, что является наиболее важным, но предполагается, что они могут иметь дублирующие функции в процессе развития, например HDAC1 и HDAC2 [58].

Предполагается, что ВК действует путем изменения экспрессии генов (рис. 5). Ингибирование гистондеацетилаз, как полагают, происходит через прямое связывание ВК (или ее активных метаболитов) с активным участком фермента, предотвращая гидролитическое отщепление ацетильных групп от ДНК. Открытый, несконденсированный хроматин затем подвергается воздействию многочисленных факторов транскрипции, которые могут индуцировать транскрипцию потенциально опасных генов, таких как *Bcl-2* и *Hoxa1* [59], повышение регуляции апоптоза и снижение морфогенеза (обязательны для дифференцировки органов) и пролиферации клеток, соответственно. С другой стороны, факторы транскрипции могут также уменьшить экспрессию гена протеинкиназы С, значимого для сигнальных путей. Это нарушает клеточный цикл (уменьшение роста клетки через дифференцировку) и затем приводит к апоптозу и замедлению роста клеток [12].

Для развивающегося эмбриона в I триместре беременности, когда дифференцировка и рост клеток имеют основополагающее значение для нормального развития плода, ингибирование гистондеацетилаз в результате воздействия ВК потенциально может повысить риск ВПР [60].

Кроме того, показано, что ВК ингибирует фактор роста эндотелия сосудов, нарушая таким образом ангиогенез [61]. Терапевтические концентрации ВК являются ингибиторами ангиогенеза и васкулогенеза. ВК снижает экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота в эндотелиальных клетках человека, нарушая опосредованную оксидом азота сигнализацию ангиогенеза. В эндотелиальных клетках этот эффект связан с ингибированием пролиферации, миграции эндотелиальной клетки и образования капиллярной

трубки. ВК ингибирует клеточный цикл в середине фазы G1 (пресинтетической) [62].

Хотя ВК вызывает относительно быстрое увеличение ацетилирования гистонов и снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота, а также оказывает ингибирующее действие на миграцию, пролиферацию клеток, задержка ангиогенеза составляла от 3 до 5 дней. В эксперименте показано, что использование ВК у беременных мышей приводит к заметному снижению формирования эмбриональных сосудов в ткани печени. Это, возможно, объясняет тератогенные и гепатотоксические эффекты вальпроатов. Выявлена корреляция между потенциальной активацией ВК активированного рецептора *b* пролиферации пероксисом и его способностью индуцировать дифференцировку F9 — тератокарциному клетки и дефекты нервной трубки (экзенцефалия у мышей) [63].

Заключение

Большинство женщин, страдающих эпилепсией, имеют здоровых детей. Тем не менее по-прежнему остаются актуальными проблемы безопасности в отношении тератогенеза ВК. В настоящее время Международная противозе-

лептическая лига рекомендует избегать использования ВК у женщин детородного возраста [64]. С другой стороны, недостаточный контроль эпилепсии во время беременности представляет больший риск травмирования как для матери, так и для плода, чем любая экспозиция ПЭП [65].

На основании существующих доказательств ингибирование гистондеацетилазы оказывает наиболее значимое воздействие на эмбрион [66]. Нарушение синтеза белка связано со множеством проблем во время органогенеза (нарушение роста и дифференцировки клеток) и ассоциировано с ВПР.

Образование свободных радикалов в результате ограниченных путей детоксикации и прогрессирования беременности также может вызвать необратимые повреждения эмбриона. Существует меньше данных, подтверждающих вклад накопления ВК внутри эмбриона с формированием ВПР. Существует доказательство того, что экспрессия белков-носителей в синцитиотрофобласте может способствовать переносу ВК через плаценту и уменьшить защитные механизмы эмбриона. По данным других авторов, ВК не является субстратом для большинства из этих транспортеров и данный механизм не значим в тератогенезе ВК [18].

ЛИТЕРАТУРА

- Rodriguez-Sainz A, Pinedo-Brochado A, Sanchez-Menoyo JL, et al. Migraine, stroke and epilepsy: underlying and interrelated causes, diagnosis and treatment. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med.* 2013;15(3):322-34. doi: 10.1007/s11936-013-0236-7
- Chiu C-T, Wang, Z, Hunsberger JG, et al. Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. *Pharmacol Rev.* 2013;65:105-42. doi: 10.1124/pr.111.005512
- Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, et al. Adult epilepsy. *Lancet (Lond).* 2006;367:1087-100. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68477-8
- Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Exp Rev Neurother.* 2010;10:943-59. doi: 10.1586/ern.10.57
- Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:2090-103. doi: 10.1007/s00018-007-7079-x
- Silva MF, Aires CC, Luis PB, et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:205-16. doi: 10.1007/s10545-008-0841-x
- Shen DD. Valproate. In: Loscher W, editor. Milestones in drug therapy. Basel: Birkhauser Verlag; 1999.
- Vajda F. Dose issues in antiepileptic therapy. *J Clin Neurosci.* 2012;19:1475-7. doi: 10.1016/j.jocn.2012.05.003
- Utoguchi N, Audus KL. Carrier-mediated transport of valproic acid in BeWo cells, a human trophoblast cell line. *Int J Pharm.* 2000;195:115-24. doi: 10.1016/S0378-5173(99)00398-1
- Atkinson DE, Brice-Bennett S, D'Souza SW. Antiepileptic medication during pregnancy: does fetal genotype affect outcome? *Pediatr Res.* 2007;62:120-7. doi: 10.1203/PDR.0b013e3180a02e50
- Scott WJ Jr, Schreiner CM, Nau H, et al. (1997) Valproate-induced limb malformations in mice associated with reduction of intracellular pH. *Reprod Toxicol.* 1997;11:483-93. doi: 10.1016/S0890-6238(97)00015-4
- Sankar R. Teratogenicity of antiepileptic drugs: role of drug metabolism and pharmacogenomics. *Acta Neurol Scand.* 2007;116:65-71. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00830.x
- Dmitrenko DV, Shnyder NA, Govorina YuB, Myravyova AV. The effect of CYP2C9 gene polymorphisms at the level of valproic acid in serum in women of reproductive age with epilepsy. *Eur Sci Rev.* 2015;(9-10):62-3.
- Дмитренко ДВ, Шнайдер НА. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 у женщин, принимающих вальпроаты. Медицинская генетика. 2015;(10):36-42 [Dmitrenko DV, Shnyder NA. Study of the polymorphism of the CYP2C9 gene in women taking valproate. *Meditsinskaya Genetika.* 2015;(10):36-42 (In Russ.)].
- Dmitrenko DV, Shnyder NA, Kiselev IA, et al. Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. *Open J Obstet Gynecol.* 2014;4(9):506-15. doi: 10.4236/ojog.2014.49072
- Sekine T, Cha SH, Endou H. The multispecific organic anion transporter (OAT) family. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2000;440:337-50. doi: 10.1007/s004240000297
- Baltes S, Fedorowicz M, Tortos CL, et al. Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of in vitro and in vivo transport assays. *J Pharm Exper Ther.* 2007;320:331-43. doi: 10.1124/jpet.106.102491
- Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin.* 2009;27:993-1002. doi: 10.1016/j.ncl.2009.06.006
- Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Res Upd.* 2004;7:97-110. doi: 10.1016/j.drug.2004.01.004
- Abramov JP, Wells PG. (2011) Embryonic catalase protects against endogenous and phenytoin-enhanced DNA oxidation and embryopathies in acatalasemic and human catalase-expressing mice. *FASEB J.* 2011;25:2188-200. doi: 10.1096/fj.11-182444
- Tung EWY, Winn LM. Epigenetic modifications in valproic acid-induced teratogenesis. *Toxicol Appl Pharm* 2010;248:201-9. doi: 10.1016/j.taap.2010.08.001
- Lloyd KA. A scientific review: mechanisms of valproate-mediated teratogenesis. *Biosci Horiz.* 2013;6:1-10. doi: 10.1093/biohorizons/hzt003
- Wells PG, Lee CJJ, McCallum GP, et al. Receptor- and reactive intermediate-mediated mechanisms of teratogenesis. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;196:131-62. doi: 10.1007/978-3-642-00663-0_6
- Liu H, Fu RY, Liao QK, et al. Valproic acid induced intracellular GSH-redox imbalance and apoptosis of leukemic cells resistant to dexamethasone and doxorubicin. *J Sichuan Univ (Med Sci Ed).* 2009;40:133-7.
- Wu G, Nan C, Rollo JC, et al. Sodium valproate-induced Congenital cardiac abnormalities in mice are associated with the inhibition of histone deacetylase. *J Biomed Sci.* 2010;17:16-22. doi: 10.1186/1423-0127-17-16
- Verrotti A, Scardapane A, Franzoni E, et al. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. *Epilepsy Res.* 2008;78:171-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.11.005
- Zaken V, Kohen R, Ornoy A. The development of antioxidant defense mechanism in young rat embryos in vivo and in vitro. *Early Pregnancy.* 2000 Apr;4(2):110-23.
- Tung EWY, Winn LM. Valproic acid increases formation of reactive oxygen species

- and induces apoptosis in postimplantation embryos: a role for oxidative stress in valproic acid-induced neural tube defects. *Mol Pharm.* 2011;80:979-87. doi: 10.1124/mol.111.072314
29. Copp AJ, Greene ND, Murdoch JN. The genetic basis of mammalian neurulation. *Nat Rev Genet.* 2003;4:784-93. doi: 10.1038/nrg1181
30. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, et al. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoevidiol Drug Safety.* 2010;19:803-7. doi: 10.1002/pds.1975
31. Kalhan SC, Marczewski SE. Methionine, homocysteine, one carbon metabolism and fetal growth. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13:109-19. doi: 10.1007/s11154-012-9215-7
32. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮБ и др. Роль наследственных нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития у плода у женщин, принимающих противоэпилептические препараты. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;(4):16-22
- [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Govorina YuB, et al The role of hereditary disorders of folic acid metabolism in the formation of congenital malformations in the fetus in women taking antiepileptic drugs. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya.* 2014;(4):16-22 (In Russ.)].
33. Pulikkunnel ST, Thomas SV. Neural tube defects: pathogenesis and folate metabolism. *J Assoc Physicians India.* 2005;53:127-35.
34. Smith J, Whitehall J. Sodium valproate and the fetus: a case study and review of the literature. *J Neonatal Nursing.* 2009;28:363-7. doi: 10.1891/0730-0832.28.6.363
35. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991;338(8760):131-7. doi: 10.1016/0140-6736(91)90133-A
36. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol.* 2010 Apr;39 Suppl 1:i110-21. doi: 10.1093/ije/dyq028
37. Chen G, Song X, Ji Y, et al. Prevention of NTDs with periconceptional multivitamin supplementation containing folic acid in China. *Birth Def Res Clin Mol Teratol.* 2008;82(8):592-6. doi: 10.1002/bdra.20471
38. Wilffert B, Altena J, Tijink L, et al. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: what is known so far? *Pharmacogenomics.* 2011;12:547-58. doi: 10.2217/pgs.10.201
39. Elmazar MM, Nau H. Trimethoprim potentiates valproic acid-induced neural tube defects in mice. *Reprod Toxicol.* 1993;7:249-54. doi: 10.1016/0890-6238(93)90231-U. [PubMed: 8318756].
40. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, et al. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia.* 1999;40:345-50. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00716.x
41. Padmanabhan R, Shafiuallah MM. Amelioration of sodium valproate-induced neural tube defects in mouse fetuses by maternal folic acid supplementation during gestation. *Congenit Anom (Kyoto).* 2003;43:29-40. doi: 10.1111/j.1741-4520.2003.tb01024.x
42. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med.* 2001;161(5):695-700. doi: 10.1001/archinte.161.5.695
43. Yang J, Chen H, Vlahov IR, et al. Characterization of the pH of folate receptor-containing endosomes and the rate of hydrolysis of internalized acid-labile folate-drug conjugates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;321:462-8. doi: 10.1124/jpet.106.117648
44. Bandara NA, Hansen MJ, Low PS. Effect of receptor occupancy on folate receptor internalization. *Mol Pharm.* 2014;11:1007-13. doi: 10.1021/mp400659t
45. Solanky N, Requena Jimenez A, D'Souza SW, et al. Expression of folate transporters in human placenta and implications for homocysteine metabolism. *Placenta.* 2010;31:134-43. doi: 10.1016/j.placenta.2009.11.017
46. Boshnjaku V, Shim KW, Tsurubuchi T, et al. Nuclear localization of folate receptor alpha: a new role as a transcription factor. *Sci Rep.* 2012;(2):980. doi: 10.1038/srep00980
47. Fathe K, Palacios A, Finnell RH. Brief report novel mechanism for valproate-induced teratogenicity. *Birth Defects Res Clin Mol Teratol.* 2014 Aug;100(8):592-7. doi: 10.1002/bdra.23277. Epub 2014 Jul 26.
48. Kishi T, Fujita N, Eguchi TA, et al. Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J Neurol Sci.* 1997;145:109-12. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00256-0
49. Roy M, Leclerc D, Wu Q, et al. Valproic acid increases expression of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and induces lower teratogenicity in MTHFR deficiency. *J Cell Biochem.* 2008;105:467-76. doi: 10.1002/jcb.21847
50. Kini U, Lee R, Jones A, et al. Influence of the MTHFR Genotype on the rate of malformations following exposure to antiepileptic drugs in utero. *Eur J Med Genet.* 2007;50:411-20. doi: 10.1016/j.ejmg.2007.08.002
51. Дмитренко ДВ. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1S):31-8 [Dmitrenko DV. Prevention of fetal congenital malformations with allowance for the pharmacogenetic features of the metabolism of antiepileptic drugs and hereditary abnormalities in the folate cycle. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(1S):31-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1S-31-38
52. Hsieh CL, Wang HE, Tsai WJ, et al. Multiple point action mechanism of valproic acid-teratogenicity alleviated by folic acid, vitamin C, and N-acetylcysteine in chicken embryo model. *Toxicology.* 2012;291:32-42. doi: 10.1016/j.tox.2011.10.015
53. Butterworth CE Jr, Bendich A. Folic acid and the prevention of birth defects. *Ann Rev Nutr.* 1996;16:73-97. doi: 10.1146/annurev.nu.16.070196.000445
54. Dawson JE, Raymond AM, Winn LM. Folic acid and pantothenic acid protection against valproic acid-induced neural tube defects in CD-1 mice. *Toxicol Appl Pharm.* 2006;211:124-32. doi: 10.1016/j.taap.2005.07.008
55. Campbell NA, Reece JB, Urry LA, et al. Biology. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings; 2008.
56. Kuo M-H, Allis CD. Roles of histone acetyltransferases and deacetylases in gene regulation. *BioEssays.* 1998;20:615-26. doi: 10.1002/(SICI)1521-1878(199808)20:8<615::AID-BIES4>3.0.CO;2-H
57. Pan H, Cao J, Xu W. Selective histone deacetylase inhibitors. *Anti-Cancer Agents Med Chem.* 2012;12:247-70. doi: 10.2174/187152012800228814
58. Grunstein M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription. *Nature.* 1997;389:349-52. doi: 10.1038/38664
59. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol.* 2009;28:1-20. doi: 10.1016/j.reprotox.2009.02.014
60. Choi JC, Holtz R, Murphy SP. Histone deacetylases inhibit IFN- α -inducible gene expression in mouse trophoblast cells. *J Immunol.* 2009;182:6307-15. doi: 10.4049/jimmunol.0802454
61. Kim MS, Kwon HJ, Lee YM, et al. Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumor suppressor genes. *Nat Med.* 2001;7:437-43. doi: 10.1038/86507
62. Blaheta RA, Nau H, Michaelis M, Cinatl J Jr. Valproate and valproate analogues: potent tools to fight against cancer. *Curr Med Chem.* 2002;9:1417-33. doi: 10.2174/0929867023369763
63. Lampen A, Carlberg C, Nau H. Peroxisome proliferator-activated receptor delta is a specific sensor for teratogenic valproic acid derivatives. *Eur J Pharmacol.* 2001;431:25-33. doi: 10.1016/S0014-2999(01)01423-6
64. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia.* 2015;56(7):1006-19. doi: 10.1111/epi.13021
65. Klein AM. Epilepsy cases in pregnant and postpartum women: a practical approach. *Semin Neurol.* 2011;31:392-6. doi: 10.1055/s-0031-1293538
66. Pontiki E, Hadjipavlou-Litina D. Histone deacetylase inhibitors (HDACIs). Structure-activity relationships: history and new QSAR perspectives. *Med Res Rev.* 2012;32:1-165. doi: 10.1002/med.20200

Поступила 25.04.2017

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.

Гимбатгаджиева М.М.

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

Криптогенная (вероятно симптоматическая) эпилепсия

Рассматривается классификация эпилепсии и эпилептических синдромов. Обсуждаются место криптогенной (вероятно симптоматической) эпилепсии в ряду эпилептических синдромов, современный подход к определению криптогенной эпилепсии, особенности криптогенной эпилепсии у взрослых.

Ключевые слова: эпилепсия; криптогенная; симптоматическая.

Контакты: Марьям Магомедовна Гимбатгаджиева; gtm1983@mail.ru

Для ссылки: Гимбатгаджиева М.М. Криптогенная (вероятно симптоматическая) эпилепсия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):97–100.

Cryptogenic (probably symptomatic) epilepsy

Gimbatgadzhiyeva M.M.

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 considers the classification of epilepsy and epileptic syndromes. It discusses the place of cryptogenic (probably symptomatic) epilepsy among the epileptic syndromes, the current approach to defining cryptogenic epilepsy, and the features of the latter in adults.

Keywords: cryptogenic (symptomatic) epilepsy.

Contact: Mariam Magomedovna Gimbatgadzhiyeva; gtm1983@mail.ru

For reference: Gimbatgadzhiyeva M.M. Cryptogenic (probably symptomatic) epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):97–100.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-97-100>

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы, поражающим до 0,5% населения, сопровождается повышенным риском смерти, частым развитием депрессии, снижением когнитивных функций, работоспособности и способности к обучению. Указанные факторы обуславливают снижение качества жизни больных и нарушение их трудовой и социальной адаптации [1].

Согласно данным большинства исследований, распространенность эпилепсии в разных регионах мира составляет от 1,5 до 50 случаев на 100 тыс. населения [2], в Российской Федерации — около 2,5 случая на 100 тыс. населения [3]. От эпилепсии страдает около 50 млн человек. По данным И.В. Головановой [4], в Москве распространенность эпилепсии среди взрослого населения составляет 2,34 на 100 тыс. населения. По данным Б.М. Доронина и Х.Д. Монгуш [5], большинство (почти 90%) взрослых пациентов с эпилепсией имеют инвалидность и только треть пациентов продолжают работать. Средний возраст дебюта эпилепсии у взрослых пациентов — 23 года, т. е. заболевание поражает молодую, социально активную часть общества. Эти данные подчеркивают высокую медико-социальную и экономическую значимость проблемы эпилепсии во взрослом возрасте. Основной причиной эпилепсии во взрослом возрасте, по данным Б.М. Доронина и Х.Д. Монгуш [5], является черепно-мозговая травма, менее частые причины — цереброваскулярные заболевания, последствия нейроинфекций, перинатальная патология, опухоли головного мозга, нейроцистицеркоз, хронический алкоголизм. Важно отметить, что этиология заболевания ими была определена только в 71,7% случаев, в то время как примерно у трети пациентов причина заболевания установлена не была.

В последние годы достигнуты значительные успехи в области изучения фундаментальных механизмов эпилепто-

генеза, генетических и молекулярных основ развития заболевания. Предложены новые методы диагностики, включая современные нейровизуализационные методики и нейрофизиологические методы с компьютерной обработкой. Значительным достижением современной эпилептологии является внедрение в клиническую практику новых противоэпилептических препаратов, что позволяет увеличить эффективность и безопасность терапии, а также новых подходов к хирургическому лечению заболевания. В то же время многие вопросы практической эпилептологии окончательно не изучены, что выражается, в частности, в значительной доле пациентов с криптогенной формой заболевания. Это отражает отсутствие на современном этапе возможности отнести указанные случаи к вариантам заболевания с установленной этиологией [6].

Согласно определению Международной противоэпилептической лиги (ILAE) 2005 г., эпилептический приступ — транзиторное (преходящее) появление признаков или симптомов, обусловленное чрезмерной аномальной синхронной нейрональной активностью, а эпилепсия — заболевание головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к генерации эпилептических приступов с развитием нейробиологических, когнитивных, социальных и психических последствий.

Традиционно считалось, что для постановки диагноза эпилепсии необходимо наличие как минимум двух неспровоцированных эпилептических приступов [7]. Согласно определению от 2014 г. эпилепсию можно диагностировать, когда состояние отвечает одному из следующих условий: по крайней мере два неспровоцированных эпилептических приступа, наблюдаемых с интервалом >24 ч; один неспровоцированный эпилептический приступ и вероятность следующих приступов, аналогичных общему риску рецидива после двух неспровоцированных приступов (>60%); нали-

чие достаточной информации для постановки диагноза специфического эпилептического синдрома.

Данное определение от 2014 г. признает, что эпилепсия необязательно продолжается всю жизнь и диагноз эпилепсии можно снять у лиц, имевших возрастной эпилептический синдром, но прошедших установленный возраст, и у людей, у которых приступы не наблюдались в течение последних 10 лет и которые не принимали в последние 5 лет противосудорожные препараты [8, 9].

В течение длительного времени в клинической эпилептологии используется классификация эпилепсии и эпилептических синдромов в зависимости от вида приступов (генерализованные и фокальные или парциальные) и этиологии. Этиологическая классификация приступов предполагает их разделение на симптоматические, идиопатические и криптогенные. Последнее разделение, предложенное в 1989 г., требовало пересмотра в связи с открытием новых форм заболевания и внедрением в клиническую и исследовательскую практику новых методов диагностики. В то же время до настоящего времени классификация 1989 г. остается основой для практической деятельности врачей во всем мире. Идиопатическая эпилепсия — это эпилепсия, при которой отсутствуют заболевания или структурные повреждения головного мозга, которые могли бы служить причиной развития эпилептических приступов; в этом случае эпилепсия является первичным заболеванием. В настоящее время считается, что в основе развития большинства форм идиопатической эпилепсии лежат генетические факторы. При симптоматической эпилепсии эпилептический синдром возникает в результате известных и верифицированных морфологических нарушений, т. е. приступы возникают вторично. Криптогенная эпилепсия занимает промежуточное положение между симптоматической и идиопатической эпилепсией. В этих случаях нет однозначных доказательств симптоматической природы заболевания при отсутствии критериев соответствия идиопатическим формам заболевания. При криптогенной эпилепсии клиническая и электроэнцефалографическая (ЭЭГ) картина заболевания обычно соответствует одной из локально обусловленных форм заболевания при отсутствии в анамнезе заболеваний или травм головного мозга и изменений при проведении нейровизуализации [6].

В 2001 г. ILAE был предложен новый подход к классификации эпилепсии, основанный на прогностической, терапевтической и диагностической значимости приступа. Согласно данному подходу (алгоритму), выделяют 5 уровней прогностической классификационной схемы. Следует отметить, что в указанной классификации предлагалось заменить термин «криптогенная эпилепсия» на более точный — «вероятно симптоматическая эпилепсия». В группу симптоматической / вероятно симптоматической эпилепсии были включены следующие синдромы: лимбические эпилепсии (мезиальные височные эпилепсии с гиппокампальным склерозом, мезиальная височная эпилепсия специфической этиологии, другие формы), неокортикальные эпилепсии (энцефалит Расмуссена, гемиконвульсивно-гемиплегический синдром, мигрирующие парциальные приступы раннего младенчества, другие формы определенной локализации). В 2010 г. в докладе комиссии ILAE вновь предложено вернуться к изменению классификации эпилепсии по этиологии в виде отказа от использования термина «криптогенная эпилепсия» и замене его на термин «эпилепсия, причины которой неизвестны» [10].

Возвращаясь к изменению классификации эпилепсии, В.А. Карлов и О.С. Иноземцева [11] отмечают, что отечественная эпилептическая школа никогда не поддерживала концепцию выделения криптогенной формы как отдельного варианта заболевания, исходя из представлений о

единстве эпилепсии как заболевания, развитие которого обусловлено сложным взаимодействием факторов окружающей среды и генетических (эндогенных) факторов.

До настоящего времени нет четкой определенности относительно нозологической самостоятельности криптогенной формы эпилепсии. Попытки изменить терминологию, заменив термин «криптогенная эпилепсия» на «вероятно симптоматическую эпилепсию» (2001) или «эпилепсию, причина которой еще неизвестна» (2010), отражают скорее отсутствие удовлетворительного объяснения причин развития данной формы заболевания и единого представления о ее этиологии. В то же время необходимо отметить, что криптогенная эпилепсия является наиболее частым вариантом заболевания у взрослых. Так, в крупных популяционных исследованиях взрослого населения с эпилепсией показано, что до 80% случаев заболевания связаны с локально обусловленными формами, в структуре которых доминируют именно криптогенные формы, а на долю идиопатических случаев приходится не более 10–12% [3, 12].

По мнению В.А. Карлова и соавт. [13], к криптогенной эпилепсии относятся случаи заболевания, когда оба фактора (генетический и органический) выражены мягко, но в совокупности обуславливают развитие заболевания. Таким образом, ведущее значение в изучении этиологии криптогенных форм заболевания могут иметь как генетические исследования, направленные на поиск генов-кандидатов с неполной пенетрантностью, которые могут увеличивать предрасположенность к развитию заболевания, так и дальнейшее изучение «мягких» структурных изменений.

Результаты исследований с применением современных методик анализа ЭЭГ демонстрируют, что при криптогенной эпилепсии у взрослых регистрируется патологические острые волны преимущественно по левым передне-центральных отведениям, а также комплексы острая—медленная волна и спайк-волна по правым лобным и центральным отведениям. Таким образом, ЭЭГ-картина криптогенной эпилепсии у взрослых позволяет говорить о некоторой очаговости патологического процесса [14].

В настоящее время для уточнения генеза криптогенной эпилепсии активно используются современные методы нейровизуализации, такие как магнитно-резонансная (МР) спектроскопия, диффузионно-тензорная трактография, МР-морфометрия, функциональная МР-томография (МРТ) и др. Использование методов нейровизуализации позволяет выявлять структурные и функциональные изменения в разных регионах мозга, что может использоваться как для уточнения патофизиологических механизмов эпилептогенеза в случаях криптогенной эпилепсии, так и для разработки диагностических и прогностических маркеров [15–17].

МР-спектроскопия является неинвазивным методом определения содержания ряда метаболитов и нейромедиаторов, таких N-ацетиласпартат (NAA), холин, мио-инозитол, глутамат и гамма-аминомасляная кислота, в регионе интереса. В исследованиях с применением этого метода показано, что для эпилептических очагов характерно уменьшение содержания NAA с одновременным увеличением содержания холина или креатина, что выражается в изменении отношения NAA/холин+креатин [18–20]. В настоящее время считается, что данный индекс является одним из наиболее чувствительных для выявления эпилептических очагов в височной доле [21]. Важно отметить, что у пациентов с криптогенной формой эпилепсии анализ данного отношения позволяет идентифицировать эпилептический очаг в 87% случаев, а его локализация, определенная с помощью данного метода совпадает с клиническими данными (феноменология приступов) и результатами ЭЭГ относительно локализации фокуса эпилептической активности [22–24]. По данным М.У. Ну и соавт. [25], у пациентов с височ-

ной эпилепсией и отсутствием изменений на МРТ выявляется статистически значимое уменьшение пика NAA и отношения NAA/холин+креатин на стороне, соответствующей локализации приступов. Предполагается, что в основе снижения концентрации NAA и увеличения концентрации холина и креатина в эпилептическом очаге лежат снижение нейроаксональной плотности и уменьшение количества активных функционирующих нейронов, распад мембран нервных клеток и реактивный астроглиоз [20]. Послеоперационное гистопатологическое обследование показывает, что участкам со снижением пика NAA и гиперперфузией по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) наиболее часто соответствуют участки фокальной кортикальной дисплазии [26].

Диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) является неинвазивным методом нейровизуализации, предназначенным для выявления тонких изменений белого вещества проводников ЦНС. Предполагается, что изменения аксонов и миелиновой оболочки проводящих структур приводят к нарушению диффузии и анизотропии в очагах поражения. Увеличение диффузии и уменьшение анизотропии выявляется у всех больных с различными при выполнении стандартной нейровизуализации очагами. В то же время у большинства больных изменения анизотропии и диффузии выявляются также в местах, расположенных вокруг эпилептического очага. Кроме того, у 80% больных с криптогенной эпилепсией могут быть выявлены увеличение диффузии и уменьшение анизотропии, что указывает на наличие скрытых очагов структурного повреждения [27–29].

С.Н. Базилевич [30] при обследовании 80 пациентов в возрасте до 40 лет выделил 4 группы больных криптогенной эпилепсией с отсутствием изменений при выполнении МРТ в стандартных режимах в зависимости от результатов использования дополнительных методов нейровизуализации:

- группа пациентов без изменений (29%; группа 1);
- группа пациентов с локальными, «мягкими» и обратимыми изменениями (50%; группа 2);
- группа пациентов с локальными выраженными и прогрессирующими изменениями (14%; группа 3);
- группа пациентов с диффузными и многоочаговыми изменениями (7%; группа 4).

Таким образом, использование дополнительных методов нейровизуализации позволяет выявить функциональные изменения у подавляющего числа больных (71%). Автором было показано, что для каждой группы больных характерны определенные клинические и ЭЭГ-особенности. Так, для пациентов первой группы характерно наличие вторично-генерализованных эпилептических приступов или простых и сложных парциальных приступов при нормальной в большинстве случаев ЭЭГ в межприступный период. Для пациентов второй группы характерно наличие частых вторично-генерализованных простых парциальных приступов с вегетативными проявлениями или нарушением психических функций, при этом на ЭЭГ в 85% случаев выявляется эпилептиформная активность (в 100% случаев — при выполнении функциональных проб). Для пациентов третьей группы характерны частые сложные парциальные или вторично-генерализованные приступы. Кроме того, в клинической картине при данном варианте эпилепсии отмечено наличие прогрессирующих когнитивных нарушений, тревожно-депрессивных расстройств. ЭЭГ-картина характеризуется наличием грубых изменений в лобных отделах, медиобазальных отделах височной доли, формированием зеркальных очагов. У пациентов четвертой группы были выявлены разнообразные по характеру эпилептические приступы с нормальной или слегка дезорганизованной картиной при проведении ЭЭГ, наличием нескольких независимых эпилептогенных очагов. Важной особенностью данной группы пациентов является фармакорези-

стентность, несмотря на политерапию и частые изменения схемы приема противоэпилептических препаратов [30].

Одним из перспективных методов оценки функциональных нарушений отдельных регионов головного мозга у пациентов с криптогенной эпилепсией в межприступный период является ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой, позволяющая выявлять локальные участки гипометаболизма, соответствующие, предположительно, локализации эпилептических очагов. Так, например, у пациентов с височной эпилепсией и без структурных изменений на МРТ ПЭТ выявляет участки гипометаболизма в 90% случаев [31–33]. Примечательно, что, по данным одного из исследований, именно выявление зон гипометаболизма является наиболее чувствительным методом определения локализации латерализации и размеров эпилептического очага, по сравнению с другими методами (оценка толщины коры и индекс фракционной анизотропии по данным диффузионно-тензорной трактографии) [34].

Еще одним высокоинформативным методом функциональной нейровизуализации для выявления эпилептических очагов при криптогенной эпилепсии является однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). При внутривенном введении радиофармпрепарата до начала приступа у пациентов с криптогенной эпилепсией очаг гиперперфузии может быть выявлен в 90–99% случаев, при введении после начала приступа — в 70–75% случаев, в межприступный период — в 40% случаев. Крайне важно, что очаги гиперперфузии при криптогенной эпилепсии с помощью ОФЭКТ могут быть выявлены не только при височной, но и при лобной, теменной и затылочной локализации патологического процесса. Предполагается, что выявление очагов гиперперфузии с помощью ОФЭКТ во время и сразу после приступа отражает увеличение нейрональной активности, что приводит к локальному увеличению перфузии [17, 35].

В исследовании, проведенном М.С. Vlooswijk и соавт. [36], показано, что у взрослых пациентов с криптогенной эпилепсией, по данным функциональной МРТ, наблюдается уменьшение функциональных связей между регионами префронтальной коры, нижней лобной извилиной, что коррелирует со снижением оперативной памяти по данным выполнения нейропсихологического тестирования. Важно отметить, что объем гиппокампа при криптогенной эпилепсии статистически значимо не отличался от нормы. Таким образом, в части случаев при криптогенной эпилепсии могут выявляться функциональные изменения, отражающие нарушения взаимодействия различных регионов головного мозга.

В.А. Карлов никогда не поддерживал предложение ILAE считать криптогенную эпилепсию вероятно симптоматической. В его монографии от 1990 г. [37] эпилепсия рассматривалась как единая болезнь — следствие взаимодействия предрасположенности и экзогенных факторов, признавалось существование наследственной эпилепсии как формы заболевания, обусловленной необычно повышенной предрасположенностью к эпилепсии. При этом автором отмечается возможная наследственная передача посредством трансмиссии доминантного аутосомного гена с нерегулярной пенетрантностью. Влияние такого гена зависит от влияния окружающей среды. В связи с этим нельзя не вспомнить выдающегося отечественного невролога С.Н. Давиденкова, который рассматривал популяцию больных эпилепсией как континуум, в ряду которого слева направо убывает роль генетического фактора и возрастает роль органического поражения головного мозга. И наоборот, справа налево возрастает роль генетического фактора и убывает в соответствии с этим роль органического поражения мозга. С.Н. Давиденков рассматривал крайние составляющие континуума как первично генерализованную (генуинную) и очаговую (симптоматическую) эпилепсию.

Криптогенная эпилепсия является наиболее частым вариантом эпилепсии у взрослого населения. До настоящего времени отсутствуют общепринятые представления об этиологии и патогенезе данной формы заболевания. Современные исследования, в том числе с применением новейших методов структурной и функциональной нейровизуализа-

ции, демонстрируют, что в основе криптогенной эпилепсии могут лежать полиморфные изменения, что, вероятно, отражается в многообразии клинических и ЭЭГ-проявлений и определяет прогноз и ответ на терапию. Дальнейшее изучение криптогенной эпилепсии у взрослых может играть важную роль в совершенствовании ее диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tellez-Zenteno J, Ronquillo F, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidencebased analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res.* 2005;65:101-15. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2005.05.004
2. Helmers SL, Thurman DJ, Durgin TL, et al. Descriptive epidemiology of epilepsy in the U.S. population: A different approach. *Epilepsia.* 2015;56(6):942-8. doi: 10.1111/epi.13001
3. Гехт АБ, Милячкова ЛЕ и др. Исследование эпидемиологии эпилепсии в РФ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106:3-7 [Guekht A, Milchakova L, et al. The research of epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2006;106:3-7 (In Russ.)].
4. Голованова ИВ. Клинико-эпидемиологическое исследование эпилепсии в Москве: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2003 [Golovanova IV. *Kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie epilepsii v Moskve: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Clinical and epidemiological study of epilepsy in Moscow: Author's abstract. Dis. ... cand. Med. Sci.]. Moscow; 2003].
5. Доронин БМ, Монгуш ХД. Эпидемиология эпилепсии в Республике Тыва. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(3):64-6 [Doronin BM, Mongush KhD. Epidemiology of epilepsy in the Republic of Tuva. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2011; 111(3):64-66 (In Russ.)].
6. Карлов ВА. Эпилепсия у мужчин и женщин взрослых и детей. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsy at children and adult, women and men.* Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.].
7. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46:470-2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550
9. Fisher RS. Redefining epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2015;28(2):130-5. doi: 10.1097/WCO.0000000000000174
10. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
11. Карлов ВА, Иноземцева ОС. Современный подход к определению криптогенной формы эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(4-2):20-1 [Karlov VA, Inozemtseva OS. Modern approach to the definition of cryptogenic forms of epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2013;113(4):20-1 (In Russ.)].
12. Хаузер ВА. Описательная эпидемиология эпилепсии. Москва; 2011. С. 9-41 [Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy. Moscow; 2011. P. 9-41].
13. Карлов ВА, Ожерельева ЮВ, Коваленко ГА. Криптогенные эпилепсии — фенокопии идиопатических эпилепсий? Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(2):14-7 [Karlov VA, Ozhereleva YV, Kovalenko GA. Cryptogenic epilepsy — modification of idiopathic epilepsy? *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2011;111(2):14-7 (In Russ.)].
14. Егорова НВ. Фармакоэпидемиология, аспекты формирования резистентности к лечению у пациентов с различными формами эпилепсии в Смоленской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. 18 с. [Egorova NV. *Farmakoepidemiologiya, aspekty formirovaniya rezistentnosti k lecheniyu u patientsov s razlichnymi formami epilepsii v Smolenskoj oblasti: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Pharmacoepidemiology, aspects of the formation of resistance to treatment in patients with different forms of epilepsy in Smolensk region: Author. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2009. 18 p.].
15. Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, et al. Advances in MRI for «cryptogenic» epilepsies. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(2):99-108. doi: 10.1038/nrneurol.2010.199
16. Jansen JF, van der Kruijs SJ, Vlooswijk MC, et al. Quantitative MR and cognitive impairment in cryptogenic localisation-related epilepsy. *Epileptic Disord.* 2014;16(3):318-27.
17. Pardoe H, Kuzniecky R. Advanced Imaging Techniques in the Diagnosis of Nonlesional Epilepsy: MRI, MRS, PET, and SPECT. *Epilepsy Curr.* 2014;14(3):121-4. doi: 10.5698/1535-7597-14.3.121
18. Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, et al. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol.* 1993;34:788-94. doi: 10.1002/ana.410340606
19. Bates TE, Strangward M, Keelan J, et al. Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for 1H MRS studies in vivo. *Neuroreport.* 1996;7:1397-400. doi: 10.1097/00001756-199605310-00014
20. Pan JW, Kuzniecky RI. Utility of magnetic resonance spectroscopic imaging for human epilepsy. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(2):313-22.
21. Bernasconi A, Tasch E, Cendes F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging suggests progressive neuronal damage in human temporal lobe epilepsy. *Prog Brain Res.* 2002;135:297-304. doi: 10.1016/S0079-6123(02)35027-1
22. Cendes F, Andermann F, Preul MC, Arnold DL. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol.* 1994;35:211-6. doi: 10.1002/ana.410350213
23. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol.* 1997;42:737-46. doi: 10.1002/ana.410420510
24. Pan JW, Spencer DD, Kuzniecky R, et al. Metabolic networks in epilepsy by MR spectroscopic imaging. *Acta Neurol Scand.* 2012;126:411-20. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01665.x
25. Xu MY, Ergene E, Zagardo M, et al. Proton MR Spectroscopy in Patients with Structural MRI-Negative Temporal Lobe Epilepsy. *J Neuroimaging.* 2015;25(6):1030-7. doi: 10.1111/jon.12263
26. Krsek P, Hajek M, Dezortova M, et al. (1)H MR spectroscopic imaging in patients with MRI-negative extratemporal epilepsy: correlation with ictal onset zone and histopathology. *Eur Radiol.* 2007;17(8):2126-35. doi: 10.1007/s00330-007-0594-1
27. Duning T, Kellinghaus C, Mohammadi S, et al. Individual white matter fractional anisotropy analysis on patients with MRI negative partial epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(2):136-9. doi: 10.1136/jnnp.2008.160820
28. Wang ZI, Alexopoulos AV, Jones SE, et al. The pathology of magnetic-resonance-imaging-negative epilepsy. *Mod Pathol.* 2013;26(8):1051-8. doi: 10.1038/modpathol.2013.52
29. Peng SJ, Harnod T, Tsai JZ, et al. Evaluation of subcortical grey matter abnormalities in patients with MRI-negative cortical epilepsy determined through structural and tensor magnetic resonance imaging. *BMC Neurol.* 2014;14:104. doi: 10.1186/1471-2377-14-104
30. Базилевич СН. Криптогенная эпилепсия у взрослых: скрытые проблемы структурного благополучия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(4):10-9 [Bazilevich SN. Cryptogenic epilepsy in adults: hidden problems of structural well-being. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2013;113(4):10-9 (In Russ.)].
31. Schöhl M, Damian A, Engler H. Fluorodeoxyglucose PET in Neurology and Psychiatry. *PET Clin.* 2014;9(4):371-90. doi: 10.1016/j.cpet.2014.07.005
32. Feng R, Hu J, Pan L, et al. Surgical treatment of MRI-negative temporal lobe epilepsy based on PET: a retrospective cohort study. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2014;92(6):354-9. doi: 10.1159/000365575
33. Burneo JG, Poon R, Kellett S, Snead OC. The Utility of Positron Emission Tomography in Epilepsy. *Can J Neurol Sci.* 2015;6:1-12. doi: 10.1017/cjn.2015.279
34. Pustina D, Avants B, Sperling M, et al. Predicting the laterality of temporal lobe epilepsy from PET, MRI, and DTI: A multimodal study. *Neuroimage Clin.* 2015;9:20-31. doi: 10.1016/j.nicl.2015.07.010
35. Joo EY, Seo DW, Hong SC, et al. Functional neuroimaging findings in patients with lateral and mesio-lateral temporal lobe epilepsy; FDG-PET and ictal SPECT studies. *J Neurol.* 2015;262(5):1120-9. doi: 10.1007/s00415-014-7625-z
36. Vlooswijk MC, Jansen JF, Jeukens CR, et al. Memory processes and prefrontal network dysfunction in cryptogenic epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(8):1467-75. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03108.x
37. Карлов ВА. Эпилепсия. Москва: Медицина; 1990. 336 с. [Karlov VA. *Epilepsiya* [Epilepsy]. Moscow: Meditsina; 1990. 336 p.].

Поступила 16.04.2017

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