

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

# НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

## EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

## Заместители главного редактора

к.м.н., доцент Н.Л. Зуйкова

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

## Deputy Editors-in-Chief

N.L. Zuykova, PhD

Prof. N.A. Tyuvina, MD

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

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

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)

д.м.н., Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н., В.В. Захаров (Москва)

д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)

д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)

к.м.н. В.З. 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. Фоякин (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. Gavrilova, MD (Moscow)

Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)

Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)

V.E. Medvedev, PhD (Moscow)

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)

Prof. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)

Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)

Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

## ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковский, президент Противозипелептической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)

Д-р Евжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова университета, Прага, Чешская Республика

Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии

и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия

Д-р Эмилио Перукка, профессор, 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

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

Спецвыпуск №1, 2018:  
ЭПИЛЕПСИЯ

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СПЕЦВЫПУСКА

д.м.н., проф. Д.В. Дмитренко (Красноярск)

д.м.н., проф. И.А. Жидкова (Москва)

д.м.н., проф. С.К. Зырянов (Москва)

д.м.н., проф. В.А. Карлов (Москва)

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

к.м.н. Е.М. Перепелова (Москва)

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

д.м.н., проф. Е.А. Ушкалова (Москва)

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

## Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14;

e-mail: info@ima-press.net

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

## Журнал зарегистрирован Федеральной службой

по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г., перерегистри-

рован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.  
2017; (спецвыпуск 1): 1–104.

Подписано в печать 19.06.2018

Отпечатано в типографии «Деком».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 41239 в каталоге «Пресса России».

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке <http://www.elibrary.ru>

на сайте издательства: <http://www.ima-press.net>

## Л Е К Ц И Я

*Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Меркулова М.С., Сеницын В.Е.*

|                                                                                                                                                    |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Современные подходы к диагностике с помощью магнитно-резонансной томографии<br>эпилептогенных и сопряженных с ними поражений головного мозга ..... | 4 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

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

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

|                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Открытое проспективное клиническое исследование эффективности<br>и переносимости препарата леветирацетам в монотерапии фокальной эпилепсии<br>у взрослых при применении референтной и воспроизведенной форм препарата ..... | 12 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Филатова Н.В., Орехова Н.В., Власов П.Н.*

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Дополнительный саногенетический эффект топирамата в терапии эпилепсии<br>у женщин фертильного возраста ..... | 18 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Соснина В.Г., Сарайкин Д.М., Липатова Л.В.*

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Гендерные различия «Я»-функционирования сексуальности у больных эпилепсией ..... | 25 |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|

*Шилкина О.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Ким К.Т.*

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Нейрофизиологические аспекты юношеской миоклонической эпилепсии ..... | 31 |
|-----------------------------------------------------------------------|----|

*Липатова Л.В., Серебряная Н.Б., Сивакова Н.А.*

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии ..... | 38 |
|---------------------------------------------------|----|

*Одинцова Г.В., Александров М.В., Нестерова С.В.*

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Особенности социальной адаптации женщин репродуктивного возраста при эпилепсии и мигрени ..... | 46 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Соломатова Е.С., Шнайдер Н.А., Молгачев А.А., Дмитренко Д.В., Строцкая И.Г.*

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга в диагностике височной эпилепсии ..... | 51 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

*Карлов В.А., Жидкова И.А., Мишина Е.Ю., Власов П.Н., Маргосюк Н.В.,  
Тингаева Л.П., Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Гладов Б.П., Труханов С.А.*

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Болезнь Унферрихта—Лундборга у взрослой пациентки (клиническое наблюдение) ..... | 56 |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|

*Савельева Н.Н., Якунина А.В., Повереннова И.Е.*

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Клинический случай SYNGAP1-ассоциированной энцефалопатии у девочки<br>с эпилепсией, задержкой психоречевого развития и аутизмом ..... | 62 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Щедеркина И.О., Орлова К.А., Колтунов И.Е., Орлова Е.М., Корнеев Д.Ю., Выхристюк О.Ф.*

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Сложности дифференциальной диагностики эпилептических<br>и гипокальциемических судорог у детей и подростков ..... | 66 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## О Б З О Р Ы

*Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э.*

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Генерические замены противоэпилептических препаратов: можно ли поставить точку в дискуссии? ..... | 75 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Народова Е.А., Народов А.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Строцкая И.Г.*

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Современные подходы к нейрохирургическому лечению<br>фармакорезистентной фокальной эпилепсии у взрослых ..... | 81 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

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

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Социокультурные аспекты и различные виды стигматизации при эпилепсии ..... | 89 |
|----------------------------------------------------------------------------|----|

## Ю Б И Л Е Й

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Рим Валеевич Магжанов ..... | 96 |
|-----------------------------|----|

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Тезисы докладов российских участников 32-го Международного эпилептологического конгресса,<br>Барселона, 2—5 сентября, 2017 г. .... | 97 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

# C O N T E N T S

## LECTURE

*Perepelova E.M., Perepelov V.A., Merkulova M.S., Sinitsyn V.E.*

|                                                                                                                       |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Current approaches to magnetic resonance imaging diagnosis of epileptogenic and associated lesions of the brain ..... | 4 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

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

|                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| An open-label prospective clinical study of the efficacy and tolerability of brand-name and generic levetiracetam in the monotherapy of focal epilepsy in adults ..... | 12 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Filatova N.V., Orekhova N.V., Vlasov P.N.*

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Additional sanogenetic effect of topiramate in the treatment of epilepsy in women of childbearing age ..... | 18 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Sosnina V.G., Saraykin D.M., Lipatova L.V.*

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gender differences in sexuality Ego-functioning in patients with epilepsy ..... | 25 |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|

*Shilkina O.S., Shnaider N.A., Dmitrenko D.V., Kim K.T.*

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Juvenile myoclonic epilepsy: neurophysiological aspects ..... | 31 |
|---------------------------------------------------------------|----|

*Lipatova L.V., Serebryanaya N.B., Sivakova N.A.*

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy ..... | 38 |
|---------------------------------------------------------------------|----|

*Odintsova G.V., Aleksandrov M.V., Nesterova S.V.*

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| The characteristics of social adaptation in reproductive-aged women with epilepsy and migraine ..... | 46 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Solomatova E.S., Shnaider N.A., Molgachev A.A., Dmitrenko D.V., Strotskaya I.G.*

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Magnetic resonance spectroscopy of the brain in the diagnosis of temporal lobe epilepsy ..... | 51 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## CLINICAL OBSERVATION

*Karlov V.A., Zhidkova I.A., Mishina E.Yu., Vlasov P.N., Margosyuk N.V.,  
Tingaeva L.P., Perepelova E.M., Perepelov V.A., Gladov B.P., Trukhanov S.A.*

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Unverricht-Lundborg disease in an adult female patient: a clinical case ..... | 56 |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|

*Savelieva N.N., Yakunina A.V., Poverennova I.E.*

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A clinical case of SYNGAPI-associated encephalopathy in a girl with epilepsy, intellectual disability, and autism ..... | 62 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Shchederkina I.O., Orlova K.A., Koltunov I.E., Orlova E.M., Korneev D.Yu., Vykhristyuk O.F.*

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Difficulties in the differential diagnosis of epileptic and hypocalcemic seizures in children and adolescents ..... | 66 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## REVIEWS

*Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E.*

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Generic substitutions of antiepileptic drugs: Is it possible to put an end to the discussion? ..... | 75 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Narodova E.A., Narodov A.A., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Strotskaya I.G.*

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Current approaches to neurosurgical treatment for drug-resistant focal epilepsy in adults ..... | 81 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

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

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Sociocultural aspects and different types of stigmatization in epilepsy ..... | 89 |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|

## JUBILEE

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| Rim Valeyevich Magjanov ..... | 96 |
|-------------------------------|----|

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abstracts of Russian participants at the 32 <sup>nd</sup> International Epilepsy Congress,<br>Barcelona, September 2–5, 2017 ..... | 97 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Перепелова Е.М.<sup>1</sup>, Перепелов В.А.<sup>1,2</sup>, Меркулова М.С.<sup>2</sup>, Синицын В.Е.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>1</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>2</sup>125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

<sup>3</sup>125367, Москва, Ивановское шоссе, 3

## Современные подходы к диагностике с помощью магнитно-резонансной томографии эпилептогенных и сопряженных с ними поражений головного мозга

С развитием современных методов нейровизуализации их роль в диагностике эпилепсии становится все более значительной и заключается не только в выявлении патологии, играющей ключевую роль в эпилептогенезе, но и в содействии врачу-клиницисту в последующей формулировке диагноза, коррекции медикаментозной терапии, а в некоторых случаях — в решении вопроса о хирургическом лечении пациента. Приоритетной методикой в данном случае является магнитно-резонансная томография (МРТ), обладающая высокой чувствительностью и специфичностью в отношении локализации мелких и более крупных нарушений структуры головного мозга, а также включающая набор современных последовательностей, позволяющих получать важную диагностическую информацию о функциональном состоянии головного мозга. В настоящей статье освещены рекомендации Международной противоземлетрясительской лиги по проведению МРТ у пациентов с подозрением на эпилепсию, оценено назначение и дана краткая характеристика как структурных, так и функциональных импульсных последовательностей, наиболее часто включаемых в эпилептологический протокол. Рассмотрены основные патологические процессы и дана оценка анатомо-функциональных изменений структуры головного мозга, играющих важную роль в эпилептогенезе.

**Ключевые слова:** эпилепсия; магнитно-резонансная томография; эпилептологический протокол; современные нейровизуализационные методики.

**Контакты:** Всеволод Андреевич Перепелов; vsevolod.perepelov@gmail.com

**Для ссылки:** Перепелова ЕМ, Перепелов ВА, Меркулова МС, Синицын ВЕ. Современные подходы к диагностике с помощью магнитно-резонансной томографии эпилептогенных и сопряженных с ними поражений головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):4–11.

### Current approaches to magnetic resonance imaging diagnosis of epileptogenic and associated lesions of the brain

Perpelova E.M.<sup>1</sup>, Perepelov V.A.<sup>1,2</sup>, Merkulova M.S.<sup>2</sup>, Sinitsyn V.E.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Medical State University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Federal Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>1</sup>8/2, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; <sup>3</sup>3, Ivan'kovskoe Shosse, Moscow, 125367

With the development of current neuroimaging techniques, their role in diagnosing epilepsy is becoming more significant and that is not only in identifying the disease that plays a key role in epileptogenesis, but also in assisting a clinician in the subsequent formulation of the diagnosis, in correcting drug therapy, and, in some cases, in addressing the issue of surgical treatment in the patient. The priority technique in this case is magnetic resonance imaging (MRI) that has high sensitivity and specificity in defining the location of minor and more major lesions of the brain structure and that includes a set of current sequences that can obtain important diagnostic information about the functional state of the brain. This article highlights the International League Against Epilepsy guidelines for MRI in patients with suspected epilepsy, assesses the use of and briefly characterizes both structural and functional pulse sequences that are most commonly included in the epileptological protocol. It considers major pathological processes and evaluates anatomical and functional changes in the brain structure, which play an important role in epileptogenesis.

**Keywords:** epilepsy; magnetic resonance imaging; epileptologic protocol; current neuroimaging techniques.

**Contact:** Vsevolod Andreevich Perepelov; vsevolod.perepelov@gmail.com

**For reference:** Perpelova EM, Perepelov VA, Merkulova MS, Sinitsyn VE. Current approaches to magnetic resonance imaging diagnosis of epileptogenic and associated lesions of the brain. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;(Special Issue 1):4–11.

doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-4-11

Широкая распространенность эпилепсии в популяции позволяет отнести диагностику данного патологического состояния к числу приоритетных проблем современной медицины. Перед врачом лучевой диагностики стоит задача определения полного спектра изменений структуры головного мозга, их локализации, протяженности и характера повреждения, что необходимо для постановки синдромального диагноза, формулирования прогноза развития заболевания, формирования стратегии и тактики лечения, а также социального прогноза для пациента и его семьи.

Активное развитие медицинских технологий, в том числе в области лучевой диагностики, привело как к разработке новых магнитно-резонансных томографов с высокой напряженностью магнитного поля, позволяющих осуществлять высокоточную диагностику причин, приведших к возникновению данного патологического состояния, так и к появлению на свет новых методик обследования (импульсных последовательностей), предоставляющих дополнительную важную диагностическую информацию не только о морфологическом изменении структуры головного мозга, но и о нарушении его функциональной активности даже на самых начальных этапах развития патологического процесса.

**Показания к проведению и методики, включаемые в эпилептологическое исследование с использованием магнитно-резонансной томографии**

С современных позиций, в большинстве случаев для формулировки точного диагноза применяется клинко-электро-радиологический подход. Он основывается на приоритетности клинической картины, включающей сбор жалоб и анамнеза жизни и заболевания, проведение неврологического осмотра, нейропсихологического тестирования, а также регистрации биоэлектрической активности коры головного мозга с последующей оценкой результатов, которые в случае необходимости должны быть дополнены данными, полученными при проведении современных нейровизуализационных методик и помогающими выявить поражение головного мозга уже на самых ранних этапах его развития [1].

Высокая разрешающая способность в сочетании с высокой контрастностью при визуализации мягких тканей (в том числе головного мозга), наличие различных импульсных последовательностей, позволяющих оценивать широкий спектр функциональных и морфологических изменений головного мозга, возможность получения трехмерного изображения исследуемого объекта позволяют магнитно-резонансной томографии (МРТ) занимать ведущие позиции в диагностике эпилепсии [2].

Международная противэпилептическая лига (International League Against Epilepsy — ILAE) рекомендует проведение эпилептологического МР-сканирования с использованием высокопольного томографа с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 тесла [3], однако наиболее целесообразно использование МР-томографов с напряженностью магнитного поля 3,0 тесла. Использование такого оборудования позволяет повысить отношение сигнала, получаемого от тканей тела человека во время сканирования, к уровню фоновому шуму, неминуемо возникающего при получении МР-изображения. Повышение соотноше-

ния сигнал/шум позволяет получать изображения с высоким пространственным разрешением при меньшем времени сканирования пациента.

Специалистами ILAE были подготовлены и выпущены рекомендации, регламентирующие проведение МРТ у пациентов с эпилепсией. Следуя данным рекомендациям, в отсутствие ургентных ситуаций или наличия в теле пациента электронных устройств (кардиостимуляторы, протезы внутреннего и среднего уха и др.) или металлических конструкций, обладающих магнитными свойствами, МРТ является методикой выбора для обследования пациентов с подозрением на наличие данного патологического состояния. Согласно материалам, опубликованным ILAE, обследование показано в следующих случаях:

- наличие клинических или электроэнцефалографических (ЭЭГ-) признаков фокального начала приступов (в любом возрасте);
- возникновение неклассифицируемых или генерализованных судорог в течение первого года жизни или в зрелом возрасте;
- выявление фокального неврологического или нейропсихологического дефицита;
- сложности в купировании приступов при использовании противоэпилептической медикаментозной терапии первой очереди выбора;
- возобновление приступов при ранее успешном лечении или изменении паттерна судорог [3].

Следует также назначить проведение данного исследования в том случае, если первоначальная МРТ по специальной программе у пациента с подозрением на эпилепсию (далее — эпилептологическое МР-сканирование) не выявила каких-либо структурных отклонений, но приступы продолжают на протяжении нескольких лет; если уже проведенная ранее МРТ не отвечает высоким требованиям, предъявляемым к эпилептологическому МР-сканированию; также данное исследование назначается как составляющая предоперационного обследования у пациентов с планируемым хирургическим лечением эпилепсии.

На сегодняшний день не удалось достичь консенсуса в отношении оптимальных технических параметров эпилептологического протокола, позволяющих наиболее точно выявить повреждение головного мозга у пациентов с подозрением на эпилепсию [4].

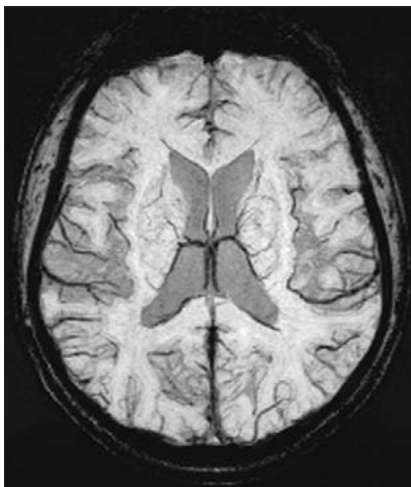
В эпилептологическое МР-сканирование должен входить весь спектр методик для наиболее полного и точного обследования пациента, включающий рутинные импульсные последовательности, применяемые специалистами лучевой диагностики в повседневной практике.

• **Взвешенные по T1 и T2 импульсные последовательности, в том числе последовательность с подавлением сигнала от свободной жидкости (FLAIR).** Использование указанных импульсных последовательностей позволяет оценить объем и форму структур, интенсивность сигнала, связанную с индивидуальным временем релаксации тканей головного мозга, а следовательно, дает возможность судить о наличии патологических изменений, приведших к структурным нарушениям, а использование последовательности с насыщением (отсечением) сигнала от свободной воды — FLAIR — позволяет более точно дифференцировать различные очаговые изменения паренхимы, такие как глиоз и отек, а также более четко оценить граничащие с ликворосодержащими

полостями (субпиальные, субэпендимальные) структуры [4, 5]. Данная импульсная последовательность, взвешенная по T2 и построенная во фронтальной плоскости, перпендикулярно оси гиппокампа, позволяет получить важную диагностическую информацию при обследовании пациента с подозрением на мезиальный темпоральный склероз (МТС) [4, 6].

- **Диффузионно-взвешенная импульсная последовательность (diffusion weighted image – DWI).** Данная функциональная методика является неотъемлемой частью МР-протокола как при рутинном обследовании головного мозга, так и при эпилептологическом сканировании. DWI позволяет получить данные об ограничении относительно свободной диффузии молекул воды в тканях организма (в том числе головного мозга), выявляемых при наличии вне- и внутриклеточного отека и участков с повышенной клеточностью, что делает ее незаменимым инструментом диагностики острых инфарктов, объемных образований и других патологических состояний, приводящих к ограничению свободного движения молекул воды [4, 5, 7].

- **Функциональную импульсную последовательность, взвешенную по неоднородности магнитного поля (susceptibility weighted image – SWI; рис. 1),** чувствительную к венозной крови, кровоизлияниям, отложению железа и наличию кальцинатов в ткани головного мозга, а также ряд методик, применяемых для получения дополнительной диагностической информации о структурном и функциональном состоянии головного мозга. Ориентированная на выявление неоднородности магнитного поля функциональная импульс-



**Рис. 1.** SWI – последовательность, взвешенная по неоднородности магнитного поля

ная последовательность или последовательность с получением изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости, использует в качестве контрастного агента такие вещества, как дезоксигемоглобин, железо, кальций [4, 8]. В результате проведения SWI появляется возможность оценки архитектуры поверхностных вен и лучшего выявления продуктов метаболизма гемоглобина, микрокальцинатов, отложения парамагнетика, например меди или железа, а также для выявления мельчайших аномально развитых сосудов в веществе головного мозга. Данная последовательность может быть полезна в дифференциальной диагностике геморрагической имбибии кортикальной пластинки и ламинарного кортикального некроза.

- **Диффузионно-тензорная импульсная последовательность (diffusion tensor imaging – DTI; рис. 2).** DTI – вариант диффузионно-взвешенной последовательности, позволяющей получить важную информацию о микроструктурной целостности тканей, а также визуализировать ход различных нервных волокон, составляющих белое вещество головного мозга. В основе метода лежит измерение диффузионной способности молекул воды в веществе головного мозга в различных направлениях. Диффузия воды протекает преимущественно вдоль аксонов, изолированных миелиновой оболочкой, которая практически непроницаема для молекул воды, что дает возможность косвенным образом судить об архитектонике и целостности волокон. Основными скалярными индексами, вычисляемыми из значений диффузионного тензора, являются *средняя диффузионная способность (mean diffusivity – MD)*, которая характеризует усредненное движение молекул в среде вне зависимости от направленности и зависит от размера и целостности клеток, а также *фракционная анизотропия (fractional anisotropy – FA)*. FA представляет собой величину от нуля до единицы, которая описывает степень анизотропии (ограниченности) диффузионного процесса, а именно – степень направленности структур и их целостность. Значение FA, равное нулю, означает, что диффузия изотропна, т. е. она не ограничена (или одинаково ограничена) во всех направлениях (наиболее близка к нулю в организме человека диффузия в цереброспинальной жидкости). Значение FA, равное единице, означает, что диффузия происходит только вдоль одной оси и полностью ограничена во всех других направлениях (наиболее близкие к единице значения у человека определяются в неповрежденных, высокоорганизованных структурах белого вещества – трактах головного мозга). Считается, что FA отражает плотность волокна, диаметр аксонов и сохранность миелина в белом веществе. Гибель клеток вследствие повреждающего процесса приводит к разрушению диффузионных барьеров, что приводит к увеличению MD и снижению FA. В последнее время DTI используют в оценке не только белого, но и серого вещества, в том числе гиппокампа, уязвимого к воздействию повреждающих факторов [9, 10].



**Рис. 2.** DTI – диффузионно-тензорная импульсная последовательность

• **МР-спектроскопия (MPC; magnetic resonance spectroscopy — MRS; рис. 3)** — методика, позволяющая *in vivo* получить данные о биохимическом составе тканей головного мозга. MPC является перспективным методом в повседневной диагностической практике и в научной работе по изучению эпилептогенеза, позволяющим неинвазивно измерить концентрацию метаболитов в веществе мозга. С помощью данной методики можно оценить величину и соотношение резонансных пиков спектров физиологических и патологических метаболитов головного мозга и тем самым получить представление о биохимическом составе его тканей. MPC может помочь дифференцировать схожие по виду поражения и обнаружить поражения вещества мозга в начальной стадии их развития, еще не приведшие к стойким изменениям структуры [5]. В повседневной практике наиболее часто применяется протонная ( $H^+$ ) MPC. Основными метаболитами, выявляемыми при проведении  $H^+$  MPC, являются: N-ацетил-аспартат (NAA) — нейрональный маркер, присутствующий в телах нейронов (снижение уровня NAA свидетельствует о повреждении или потере нейронов); креатинин (Cr) — маркер аэробного метаболизма клеток (снижается при опухолях, инфекциях, инсультах); холин (Cho) — компонент фосфолипидного метаболизма (маркер клеточных мембран), а также другие метаболиты, помогающие повысить специфичность диагностики различных патологических состояний [11, 12].

• **Трехмерная последовательность быстрого градиентного эха (MPRAGE).** MPRAGE, полученная за счет предварительного взвешивания намагниченности инвертирующим импульсом, является одной из наиболее часто используемых в эпилептологии импульсных последовательностей. Внешне она напоминает T1-импульсную последовательность (спиновое эхо), однако обладает лучшей контрастностью между серым и белым веществом и позволяет получать трехмерные изображения с высоким разрешением и возможностью последующей мультиплоскостной реконструкции, что помогает в выявлении мелкой патологии головного мозга и оценке толщины и демаркации кортикальной пластинки, а также индивидуальных особенностей развития головного мозга [4, 13].

• **Метод спиновой маркировки протонов артериальной крови (arterial spin labeling — ASL) — последовательность для определения перфузии (бесконтрастной) головного мозга (рис. 4).** ASL помогает неинвазивно дать качественную оценку мозгового кровотока (перфузии головного мозга), используя в качестве контрастного агента протоны водорода воды, входящие в состав артериальной крови. В случае применения пакета программ для постпроцессорной обработки появляется возможность количественной оценки перфузии головного мозга (в миллилитрах на 100 г вещества головного мозга в минуту) [13]. А. Yusuf Oner и соавт. [14] оценили достоверность методики pulsed ASL (pASL) в сравнении с контрастной МР-перфузией (методикой, основанной на регистрации прохожде-

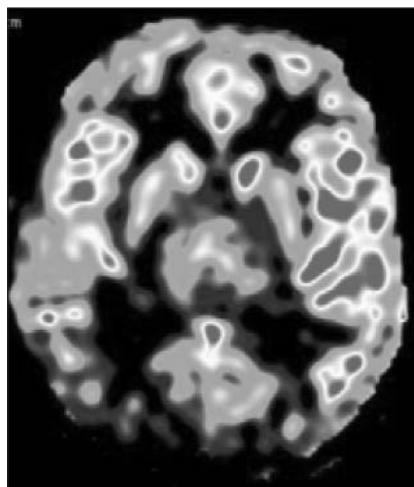


Рис. 4. ASL — метод спиновой маркировки протонов артериальной крови

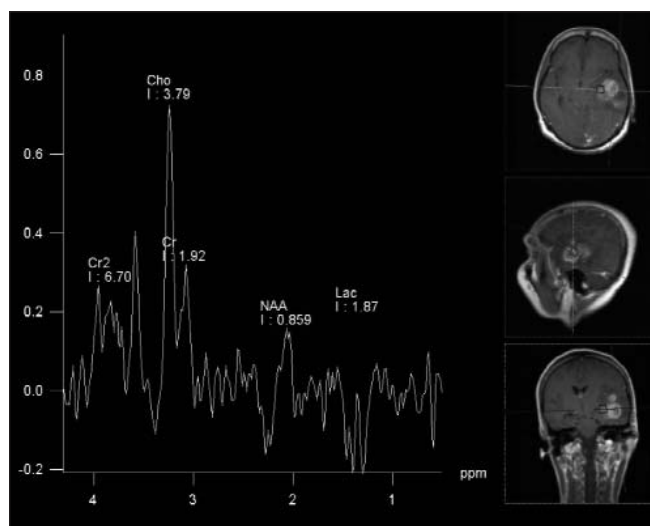


Рис. 3.  $H^+$  MPC — протонная ( $H^+$ ) магнитно-резонансная спектроскопия

ния болюса контрастного вещества по микроциркуляторному руслу головного мозга), путем выявления асимметрии перфузии мезиальных отделов височной доли при латерализации эпилептогенного очага у пациентов с медикаментозно резистентной височной эпилепсией. Было показано, что отношение мозгового кровотока (в миллилитрах на 100 г вещества головного мозга в минуту) у пациентов с височной эпилепсией было значительно ниже в пораженной височной области, чем на противоположной стороне, при проведении обеих методик, а при обследовании лиц из группы контроля статистически значимых различий в перфузии данных регионов выявлено не было. ASL может успешно выявлять асимметрию мозгового кровотока в межприступном периоде у пациентов с височной эпилепсией, помогая получить больше важной диагностической информации относительно локализации эпилептического фокуса. Данная методика находит все большее применение при обследовании пациентов детского возраста, а также пациентов со сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) вследствие отсутствия необходимости введения в организм пациента контрастного агента, как при проведении контрастной МР-перфузии [13, 15].

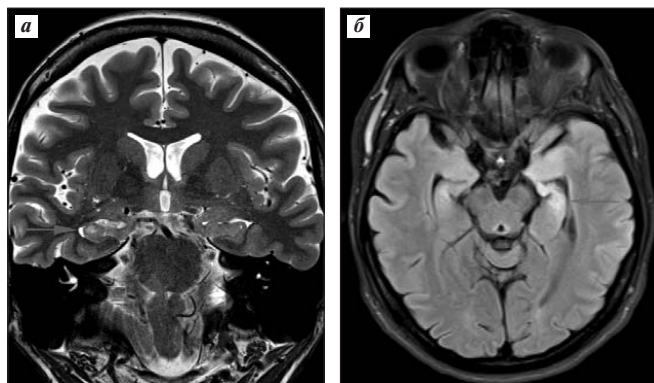
• **Метод функциональной МРТ (фМРТ),** в основе которого лежит изменение параметров гемодинамики коры головного мозга в ответ на выполнение определенной задачи или определенного стимула [13]. По данным рекомендаций ILAE, метод может быть использован в пред- и послеоперационном исследовании у пациентов с разными типами височной эпилепсии и при экстраатемпоральной локализации эпилептического субстрата [3]. Основная цель фМРТ в предоперационном периоде заключается в определении латерализации функциональных зон головного мозга, в том числе центра речи и памяти,

у пациентов с височной эпилепсией, так как данная информация необходима хирургу для предотвращения осложнений в виде потери памяти и нарушения речи при оперативном лечении височной эпилепсии. В послеоперационном периоде фМРТ может предоставить информацию о наличии функционального дефицита после хирургического вмешательства [16]. Во многих научных работах авторы пришли к выводу, что применение фМРТ в предоперационном периоде может стать достойной альтернативой использованию интракаротидного амбарбиталового теста, хотя данный вопрос до сих пор остается предметом дискуссий. К сожалению, в связи с отсутствием стандартизированных протоколов проведения фМРТ у пациентов с разными типами эпилепсии, а также в связи с отсутствием многоцентровых исследований фМРТ не может быть включена в стандартизированный МР-протокол обследования пациентов с эпилепсией.

## Оценка анатомо-функциональных изменений структуры головного мозга, играющих важную роль в эпилептогенезе

Аномалии и пороки развития головного мозга (фокальная кортикальная дисплазия, полимикрогирия и др.) и сосудистой системы (кавернозная ангиома), пре-, интра- и постнатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) различного генеза (гипоксия, асфиксия, недоношенность и др.), нейрокутаные синдромы (туберозный склероз, синдром Стерджа–Вебера), острые нарушения мозгового кровообращения, инфекционные агенты (сифилис, цистицеркоз и др.) и различные объемные образования ЦНС (ганглиоглиома, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль – ДНЭО – и др.) могут являться патоморфологическим субстратом эпилептогенеза [2, 3, 17].

При оценке распределения основных видов патологии головного мозга, играющих ключевую роль в эпилептогенезе и подвергающихся впоследствии хирургическому лечению, МТС встречается наиболее часто. Реже встречаются эпилептогенные опухоли, фокальные кортикальные дисплазии и другие нарушения структуры головного мозга [18].



**Рис. 5.** МТС у двух разных пациентов. Отмечаются редукция объема гиппокампа, компенсаторное расширение хориоидальной щели и височного рога бокового желудочка, нарушение нормальной структуры гиппокампа, повышение сигнала на T2- (а) и FLAIR- (б) импульсных последовательностях (глиоз)

## Височная эпилепсия

Склероз гиппокампа является самой частой причиной, обуславливающей височную эпилепсию, и выявляется примерно у половины пациентов, направляемых на хирургическое лечение. «Мезиальный темпоральный склероз (МТС)» – это специфический термин, обозначающий потерю нейронов гиппокампа (атрофию) в сочетании с глиозом. При данном патологическом состоянии визуализируются (рис. 5) редукция объема гиппокампа, компенсаторное расширение хориоидальной щели и височного рога бокового желудочка, граничащих с гиппокампом, нарушение его нормальной структуры, а также повышение сигнала на T2- и FLAIR-импульсных последовательностях (глиоз). В ряде случаев в патологический процесс вовлекаются и другие образования ипсилатеральной лимбической системы (энторинальная кора, миндалина и др.). Следует отметить, что лимбические структуры могут иметь повышенную интенсивность сигнала на FLAIR импульсных последовательностях, что при отсутствии должного опыта или сравнения с другими импульсными последовательностями может привести к постановке ошибочного диагноза. Трудности при постановке диагноза по данным МРТ могут возникнуть при двусторонней локализации процесса или при вторичном уменьшении объема гиппокампа и нарушении его структуры вследствие частых или продолжительных судорожных припадков. В ряде случаев (приблизительно 15%) может отмечаться сочетанное поражение височной доли – МТС и экстрагиппокампазная патология, наиболее часто – мальформация кортикальной пластинки (дисплазия, гетеротопия). Типичные изменения МРС при гиппокампаальном склерозе – это снижение пика NAA и повышение пиков Cr и Cho. В контралатеральном гиппокампе могут выявляться нормальные значения метаболитов или измененные в меньшей степени значения. В сравнении с двусторонними, односторонние изменения основных метаболитов по данным магнитно-резонансной спектроскопии при последующем оперативном лечении имеют хорошее прогностическое значение, в 82% случаев в послеоперационном периоде удается достичь полного отсутствия приступов или значительного уменьшения их частоты и выраженности [6, 13, 18].

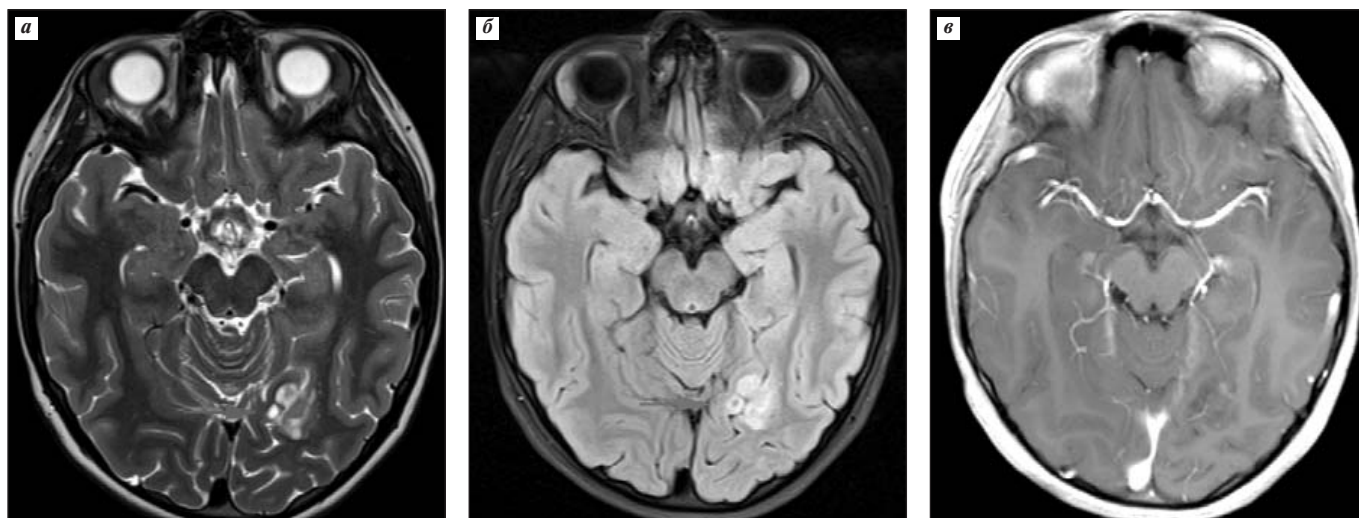
При височной эпилепсии также выявляются изменения височных областей экстрагиппокампаальной локализации. Данным аномалиям присущи увеличение интенсивности сигнала от белого вещества височного полюса на T2-импульсных последовательностях, нарушение серо-белой демаркации, потеря объема, преимущественно за счет белого вещества передних отделов височной доли.

Инверсия гиппокампа описывает морфологический вариант строения гиппокампа; она часто обнаруживается и у здоровых людей. У данной группы пациентов инверсия гиппокампа может отражать нарушение развития мозга с возможным поражением других его отделов, но не является самостоятельной эпилептогенной патологией [4].

## Фокальные эпилептогенные поражения головного мозга

Опухоли мозга чаще обнаруживаются у пациентов с медикаментозно резистентной эпилепсией. Наиболее часто в структуре эпилептогенных опухолей встречаются:

– ганглиоглиомы, ДНЭО, плеоморфные ксантоастроцитомы, гипоталамические гамартомы. Среди эпилепто-



**Рис. 6.** Ганглиоглиома (а, б). При внутривенном введении контрастного препарата (в) накопление его тканью опухоли отмечается менее чем в половине случаев

генных объемных образований головного мозга, ассоциированных с височной эпилепсией, ганглиоглиома встречается чаще прочих. Приблизительно половина ганглиоглиом — преимущественно солидные, а другая половина — преимущественно кистозные опухоли, обе разновидности объемных образований гиперинтенсивные в T2-импульсных последовательностях. Примерно в половине случаев в структуре опухоли обнаруживаются кальцинаты (важный диагностический признак, позволяющий отличить ее от других опухолей), менее чем в половине случаев отмечается накопление тканью опухоли контрастного препарата (рис. 6);

— *дизэмбриопластические опухоли* — мультикистозные образования кортикальной локализации, которые могут иметь клиновидную форму и быть обращены в сторону желудочка, как правило, не накапливают контраст (рис. 7);

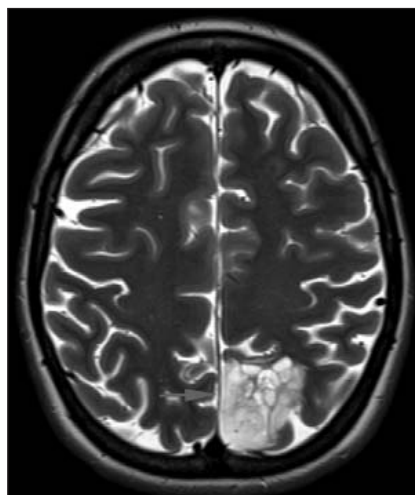
— *плеоморфные ксантоastroцитомы* — редко выявляемые опухоли кортикальной локализации, описываемые как кисты (или солидные опухоли) супратенториальной локализации, гиперинтенсивные в T2-импульсных последовательностях, граничащие с мозговыми оболочками. При данной патологии выявляются утолщение и накопление контрастного препарата подлежащими оболочками головного мозга [4, 13, 18].

Фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) являются одной из частых причин, обуславливающих возникновение эпилепсии. ФКД — врожденная аномалия кортикального развития, при которой происходит нарушение нормальной миграции нейронов на разных стадиях данного физиологического процесса. Наиболее часто у пациентов с ФКД при анализе данных МРТ выявляются участки незначительного повышения сигнала, локализованные в корти-

кальной пластинке или белом веществе головного мозга (чаще в основании глубоких борозд), отчетливо визуализирующиеся в T2- и FLAIR-импульсных последовательностях; также при данной патологии отмечается смазанность (нечеткость) серо-белой демаркации, возможно локальное утолщение кортикальной пластинки и наличие трансмантийного знака (участка гиперинтенсивного сигнала, простирающегося от субкортикальных отделов до стенки бокового желудочка; рис. 8) [19]. При неокортикальной эпилепсии у пациентов с кортикальными дисплазиями были проведены исследования с применением протонной МРС. Наиболее частой находкой было снижение пика NAA. Изменения других метаболитов варьировали, что позволило предположить метаболическую гетерогенность, присущую данным изменениям. Даже в пределах одной зоны аномального развития коры головного мозга зоны с аномальными и нормальными значениями концентрации метаболитов чередуются, что затрудняет дифференциальную диагностику между глиомами низкой степени злокачественности и фокальными кортикальными дисплазиями, хотя в опухолях значения NAA, как правило, ниже.

Кавернозная ангиома — это доброкачественная сосудистая мальформация с тенденцией к постепенному кровотоку.

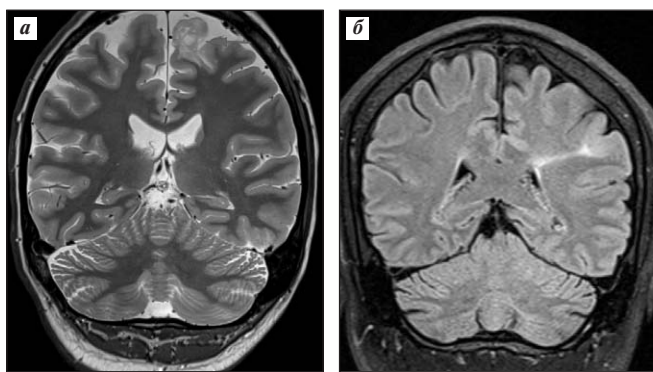
В 75% случаев она определяется как единичное изменение в паренхиме головного мозга. Кавернома состоит из маленьких компартментов, содержащих кровь в разных стадиях биотрансформации, делающих ее по внешнему виду похожей на попкорн. По периферии кавернозной ангиомы отмечается «ободок», содержащий гемосидерин. В данном случае наиболее информативна SWI-импульсная последовательность, взвешенная по неоднородности магнитного поля, чувствитель-



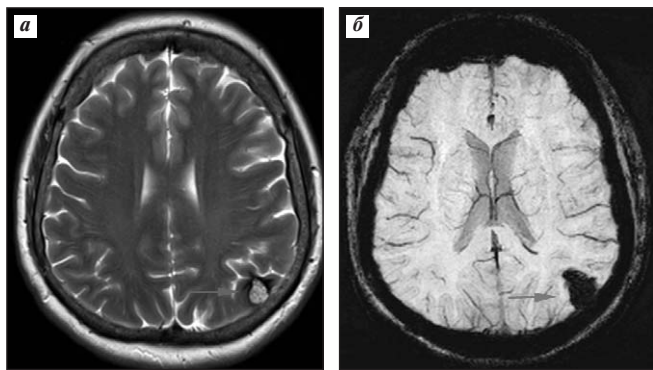
**Рис. 7.** Дизэмбриопластическая опухоль

ная к венозной крови, кровоизлияниям, отложению железа и наличию кальцинатов в ткани головного мозга, которая значительно повышает чувствительность МРТ в локализации даже мелких каверном. Кавернозные ангиомы ассоциируются с аномалиями развития венозной системы (рис. 9) [4, 13, 18].

Обратимое изменение МР-сигнала мезиальной темпоральной локализации отмечается в головном мозге пациентов после продолжительной приступной активности или эпилептического статуса, что может приводить к ошибочной диагностике у пациента мезиального темпорального склероза. Данные изменения могут проявляться уни- или билатеральным повышением сигнала на T2- (в том числе FLAIR) импульсных последовательностях, ограничением диффузии, отеком борозд, а также увеличением перфузии



**Рис. 8. ФКД.** Отмечаются участки незначительного повышения сигнала, локализующиеся в кортикальной пластинке или белом веществе головного мозга, отчетливо визуализирующиеся в T2- (а) и FLAIR- (б) импульсных последовательностях. Также при данной патологии отмечается смазанность (нечеткость) серо-белой демаркации, возможно локальное утолщение кортикальной пластинки и наличие трансмантийного знака — участка гиперинтенсивного сигнала, простирающегося от субкортикальных отделов до стенки бокового желудочка (б)



**Рис. 9. Кавернозная ангиома,** состоящая из маленьких отскоков, содержащих кровь в разных стадиях биотрансформации. Вокруг кавернозной ангиомы отмечается «ободок», содержащий гемосидерин (а). Наиболее информативна SWI (б), чувствительная к венозной крови и кровоизлияниям, которая значительно повышает чувствительность МРТ в локализации даже мелких каверном

этой области. Однако с течением времени при данном состоянии сигнал на T2-импульсных последовательностях и DWI нормализуется [20].

Протонная МРС может играть вспомогательную роль и в предоперационном обследовании некоторых пациентов с эпилепсией. При проведении спектроскопии типичные изменения МРС при МТС — снижение пика NAA и повышение пиков Cr и Cho, характеризующие потерю нейронов и глиоз. Одностороннее уменьшение соотношения NAA/Cr, NAA/Cho или NAA/Cho+Cr показывает высокую согласованность с ЭЭГ-данными при латерализации эпилептического фокуса у пациентов с височной эпилепсией, поэтому данная методика будет полезна для подтверждения ЭЭГ-аномалии у пациентов с поражением головного мозга по данным обычных МР-изображений. Интерпретация МРС основывается на сравнении спектров метаболитов в области поражения и аналогичного региона контралатеральной гемисферы, следовательно, некорректная латерализация фокуса височной эпилепсии может иметь место в случаях битемпорального поражения головного мозга. При оценке данных протонной спектроскопии можно оценить метаболические изменения не только в патологически измененных тканях, но и, в случае «МР-негативной» эпилепсии, в визуально сохранных тканях головного мозга [11, 12, 21].

### Заключение

В настоящее время МРТ все чаще включается в протокол обследования пациентов с подозрением на эпилепсию или лиц с уже установленным диагнозом, нуждающихся в уточнении локализации и характера эпилептогенного поражения, а в ряде случаев МРТ может проводиться в рамках предоперационного обследования пациента.

Группа эпилептогенных поражений вещества головного мозга чрезвычайно обширна и гетерогенна. Одно из первых мест по частоте встречаемости у пациентов с эпилептическими приступами занимает МТС. Реже встречаются эпилептогенные опухоли, ФКД и другие нарушения структуры головного мозга.

При МТС на T2- (в том числе FLAIR-) импульсных последовательностях отчетливо визуализируются редукция объема гиппокампа с нарушением его нормальной структуры, компенсаторное расширение хориоидальной щели и височного рога бокового желудочка. Типичные изменения на МРС при гиппокампальном склерозе — это снижение пика NAA и повышение пиков Cr и Cho.

Среди эпилептогенных опухолей наиболее часто встречаются: ганглиоглиомы, ДНЭО, плеоморфные ксантоастроцитомы, гипоталамические гамартомы. Несмотря на вариативность МР-характеристик эпилептогенных опухолей, последовательности DWI, MPRAGE, МРС, DTI, SWI и ASL помогают получить дополнительную информацию, облегчающую верификацию типа объемного образования.

Для диагностики ФКД, одной из самых частых причин экстратемпоральной эпилепсии, используются тонкосрезовые изображения MPRAGE, FLAIR и T2 для выявления участков повышения МР-сигнала (изоинтенсивного кортикальной пластинке), нечеткости серо-белой демаркации и наличия трансмантийного знака.

В отношении кавернозных ангиом SWI-импульсная последовательность, чувствительная к продуктам распада

гемоглобина, значимо облегчает диагностику данной сосудистой опухоли и помогает выявить даже мелкие каверномы при анализе данных МРТ.

При эпилептическом статусе или после продолжительной приступной активности выявить ограниченный отек борозд, локальное повышение перфузии темпоральной локализации помогают DWI- и ASL-последовательности, но важно помнить, что при постприступном отеке с течением времени сигнал на T2-импульсной последовательности и DWI нормализуется.

Подводя итог всему вышесказанному, следует отметить, что высокая чувствительность и специфичность в выявлении эпилептогенного субстрата помогают МРТ удерживать лидирующие позиции среди диагностических методов, применяемых при обследовании пациентов с подозрением на эпилепсию, а комплекс современных импульсных последовательностей позволяет получить важную диагностическую информацию, необходимую для повышения качества диагностики, даже при отсутствии видимой структурной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин КЮ, Петрухин АС, Миронов МБ. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (Справочное руководство для врачей). Москва: Системные решения; 2008 [Mukhin KYu, Petrukhin AS, Mironov MB. *Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya (Spravochnoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy (Reference guide for doctors)]. Moscow: Sistemnye resheniya; 2008 (In Russ.)].
2. Rüber T, David B, Elger CE. MRI in epilepsy: clinical standard and evolution. *Curr Opin Neurol*. 2018 Apr;31(2):223-31. doi: 10.1097/WCO.0000000000000539
3. International League Against Epilepsy. URL: [http://www.ilae.org/Visitors/About\\_ILAE/Index.cfm](http://www.ilae.org/Visitors/About_ILAE/Index.cfm). Дата обращения – 16.01.2018.
4. Reiser MF, Hricak H, Knauth M. MRI in epilepsy. Textbook of epilepsy. Springer Science & Business Media; 2013.
5. Ринк П. Магнитный резонанс в медицине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2003 [Rink P. *Magnitnyy rezonans v meditsine* [Magnetic resonance in medicine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2003 (In Russ.)].
6. Blumcke I, Thom M, Aronica E. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013;54:1315-29. doi: 10.1111/epi.12220
7. Shimogawa T, Morioka T, Sayama T, et al. The initial use of arterial spin labeling perfusion and diffusion-weighted MRI in the diagnosis of nonconvulsive partial status epileptics. *Epilepsy Res*. 2017;129:162-73. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.12.008
8. Kwan BYM, Salehi F, Ohorodnyk P, et al. Usage of SWI acquired at 7T for quantitative evaluation of temporal lobe epilepsy patients with histopathological and clinical correlation: An initial pilot study. *J Neurol Sci*. 2016;369:82-7. doi: 10.1016/j.jns.2016.07.066
9. Tae WS, Ham BJ, Pyun SB, et al. Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders. *J Clin Neurol*. 2018;14:e6. doi: 10.3988/jcn.2018.14.2.129
10. Treit S, Steve T, Gross DW, Beaulieu C. High resolution in-vivo diffusion imaging of the human hippocampus. *Neuroimage*. 2018. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.01.034 [Epub ahead of print].
11. McLean MA, Koepp M, Woermann FG. Magnetic resonance spectroscopy in patients with epilepsy. In: Luders H, editor. Textbook of epilepsy Surgery. London: Informa Healthcare; 2008.
12. Willmann O, Wennberg R, May T, et al. The role of 1H magnetic resonance spectroscopy in pre-operative evaluation for epilepsy surgery: A meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2006;71:149-58. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2006.06.004
13. Urbach H. High-Field Magnetic Resonance Imaging for Epilepsy. *Neuroimaging Clin N Am*. 2012 May;22(2):173-89, ix-x. doi: 10.1016/j.nic.2012.02.008. Epub 2012 Mar 30.
14. Oner AYU, Eryurt B, Ucar M, et al. pASL versus DSC perfusion MRI in lateralizing temporal lobe epilepsy. *Acta Radiologica*. 2015;56(4):477-81. doi: 10.1177/0284185114531128
15. Kim BS, Lee ST, Yun TJ, et al. Capability of arterial spin labeling MR imaging in localizing seizure focus in clinical seizure activity. *Eur J Radiol*. 2016;85(7):1295-303. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.04.015
16. Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, et al. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy. *Neurology*. 2017;88(4):395-402. doi: 10.1212/WNL.0000000000003532
17. Engel J Jr, Pedley TA, Aicardi J, et al. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
18. Friedman E. Epilepsy Imaging in Adults: Getting It Right. *Neuroradiology/Head and Neck Imaging*. 2014;203:1093-103. doi: 10.2214/AJR.13.12035
19. Kokkinos V, Kallifatidis A, Kapsalaki EZ, et al. Thin isotropic FLAIR MR images at 1.5T increase the yield of focal cortical dysplasia transmantle sign detection in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017 May;132:1-7. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.02.018
20. Williams JA, Bede P, Doherty CP. An exploration of the spectrum of peri-ictal MRI change; A comprehensive literature review, 2017. *Seizure*. 2017;50:19-32. doi: 10.1016/j.seizure.2017.05.005
21. Ladino LD, Balaguera P, Rascovsky S, et al. Clinical Benefit of 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging Rescanning in Patients With Focal Epilepsy and Negative 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging. *Rev Invest Clin*. 2016 May-Jun;68(3):112-8.
22. Авакян ГН. Вопросы современной эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015;7(4):16-21 [Avakyan GN. Issues of modern epileptology. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2015;7(4):16-21 (In Russ.)].
23. Авакян ГН, Блинов ДВ, Лебедева АВ и др. Классификация эпилепсии Международной противосудорожной лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1):6-25 [Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, et al. Classification of Epilepsy of the International Antiepileptic League: revision and update of 2017. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2017;9(1):6-25 (In Russ.)].
24. Craven I, Griffiths PD, Hoggard N. Magnetic resonance imaging of epilepsy at 3 Tesla. *Clin Radiol*. 2011 Mar;66(3):278-86. doi: 10.1016/j.crad.2010.10.010
25. Rodrigo S, Oppenheim C, Leclerc X, et al. Structural MRI in adult partial epilepsy. *Neurochirurgie*. 2008 May;54(3):191-6. doi: 10.1016/j.neuchi.2008.02.045

Поступила 14.03.2018

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

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

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет

им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

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

## Открытое проспективное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата леветирацетам в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых при применении референтной и воспроизведенной форм препарата

**Цель исследования** — сравнительная оценка клинической эффективности и переносимости монотерапии леветирацетамом (ЛЕВ) — референтным препаратом (рЛЕВ; кеппра, UCB Pharma, Бельгия) и воспроизведенным (вЛЕВ; эпитейра, TEVA, Израиль) — у подростков старше 16 лет и взрослых, больных фокальной эпилепсией (ФЭ), за период наблюдения 1 год.

**Пациенты и методы.** Пациенты были разделены на две группы: принимающих рЛЕВ (1-я группа,  $n=143$ ) и вЛЕВ (2-я группа,  $n=63$ ). Пациенты 2-й группы получали воспроизведенный препарат в монотерапии исходно, либо перешли на него с другого в пределах международного непатентованного наименования, либо были переведены на ЛЕВ с монотерапии другим противосудорожным препаратом (ПЭП) вследствие его неэффективности и/или плохой переносимости. Медиана дозы рЛЕВ составила 1000 мг/сут, вЛЕВ — 1500 мг/сут.

**Результаты и обсуждение.** Результаты клинического исследования свидетельствуют о высокой эффективности и отличной переносимости ЛЕВ в терапии ФЭ. Клиническая эффективность ЛЕВ в виде референтной и воспроизведенной форм на протяжении 12 мес наблюдения оказалась высокой и составила 82,5% для обеих лекарственных форм. Частота нежелательных явлений (НЯ) составила 17,5% как для рЛЕВ, так и для вЛЕВ. Медиана дозы ЛЕВ для 1-й группы пациентов составила 1000 мг/сут, а для второй — 1500 мг/сут. Более высокие дозы ЛЕВ во второй группе испытуемых были, вероятно, обусловлены большей длительностью заболевания у пациентов данной группы. У всех пациентов, получавших ЛЕВ, качество жизни было отличным или хорошим, а при переводе с других ПЭП даже наблюдалось его улучшение.

**Заключение.** Сопоставимость клинических результатов предполагает возможную взаимозаменяемость рЛЕВ и вЛЕВ, особенно при вынужденных ситуациях, связанных с перебоями в лекарственном обеспечении, однако эта замена должна производиться только после обязательного обсуждения данного вопроса с пациентом и освещения всех возможных последствий данной замены.

**Ключевые слова:** фокальная эпилепсия; взрослые пациенты; подростки старше 16 лет; леветирацетам; референтная форма; воспроизведенная форма; эффективность; переносимость; нежелательные явления; качество жизни.

**Контакты:** Владимир Алексеевич Карлов; [v\\_karlov@barnsly.ru](mailto:v_karlov@barnsly.ru)

**Для ссылки:** Карлов ВА, Власов ПН, Жидкова ИА. Открытое проспективное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата леветирацетам в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых при применении референтной и воспроизведенной форм препарата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):12–17.

### *An open-label prospective clinical study of the efficacy and tolerability of brand-name and generic levetiracetam in the monotherapy of focal epilepsy in adults*

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

*A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473*

**Objective:** to comparatively evaluate the clinical efficacy and tolerability of monotherapy with levetiracetam (LEV), a brand-name drug (bLEV; Keppra, UCB Pharma, Belgium) and its generic (gLEV; Epiterra, TEVA, Israel) in adolescent (over 16 years of age) and adult patients with focal epilepsy (FE) during a one-year follow-up period.

**Patients and methods.** The patients were divided into two groups: 1) bLEV ( $n = 143$ ) and 2) gLEV ( $n = 63$ ). Group 2 received monotherapy with gLEV at baseline, or was switched to it from another drug within the international nonproprietary name, or to LEV from monotherapy with another antiepileptic drug (AED) due to inefficiency and/or poor tolerability. The median doses of bLEV and gLEV were 1000 and 1500 mg/day, respectively.

**Results and discussion.** The results of the clinical trial suggest that LEV shows high efficacy and excellent tolerance in FE therapy. The clinical efficacy of bLEV and gLEV at 12-month follow-up was high and amounted to 82.5% for the two dosage forms. The frequency of adverse events was 17.5% for both bLEV and gLEV. The median dose of LEV was 1000 mg/day for Group 1 and 1500 mg/day for Group 2. Higher

*LEV doses in Group 2 patients were probably due to their longer disease duration. All patients taking LEV had an excellent or good quality of life and, when switched from other AEDs, showed even an improvement. The comparability of clinical results suggests that there may be bLEV to gLEV and gLEV to bLEV switches, especially during forced drug supply disruptions; however, this substitution should be done only after mandatorily discussing this matter with the patient and telling him about all possible consequences of this substitution.*

**Keywords:** focal epilepsy; adult patients; adolescents over 16 years of age; levetiracetam; brand-name formulation; generic formulation; efficacy; tolerability; adverse events; quality of life.

**Contact:** Vladimir Alekseevich Karlov; [v\\_karlov@barnsly.ru](mailto:v_karlov@barnsly.ru)

**For reference:** Karlov VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. An open-label prospective clinical study of the efficacy and tolerability of brand-name and generic levetiracetam in the monotherapy of focal epilepsy in adults. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; (Special Issue 1):12-17.

**doi:** 10.14412/2074-2711-2018-1S-12-17

Леветирацетам (ЛЕВ) в настоящее время занял одно из лидирующих мест среди противоэpileптических препаратов (ПЭП), несмотря на то что клиническое применение его в Российской Федерации насчитывает всего около полутора десятков лет (применяется в России с 2003 г.). Это стало возможным благодаря тому, что препарат обладает широким спектром терапевтической эффективности, имеет благоприятный фармакокинетический профиль и отличается редкой встречаемостью серьезных побочных эффектов при их редкости в целом. В соответствии с рекомендациями Международной противоэpileптической лиги, препарат входит в группу ПЭП первой линии терапии фокальной эpileпсии (ФЭ) наряду с карбамазепином (КБЗ), фенитоином и зонисамидом [1]. ЛЕВ показал высокую эффективность при ФЭ и генерализованных эpileпсиях, а также при миоклонических припадках в виде как моно-, так и дополнительной терапии [2, 3].

Благоприятный фармакокинетический профиль: высокая биодоступность при пероральном назначении (>90%), независимо от времени приема пищи, быстрое достижение пиковой концентрации (уже через 1,3 ч), низкая связываемость с белками плазмы (<10%), линейная фармакокинетика, практически полное отсутствие лекарственных взаимодействий (в том числе с другими ПЭП), элиминация через почки в неизменной форме (>65%), период полувыведения около 8 ч — привели к широкому применению ЛЕВ в практической работе невролога/эpileптолога [4, 5]. Введение препарата может быть осуществлено очень быстро, так что ЛЕВ можно применять при частых и серийных приступах, скорость титрации ПЭП при которых может играть решающее значение. В наших исследованиях ЛЕВ применен у детей раннего возраста — 1,5 и 2,5 года (препарат официально разрешен к применению у детей старше 1 мес) с тяжелой перинатальной энцефалопатией и структурной фокальной эpileпсией в качестве монотерапии в дозе от 20 мг/кг, а также у мальчика 2 лет с эpileптическим статусом в медленноволновом сне. Во всех наблюдениях эффект монотерапии достиг 100%.

Частой проблемой, с которой приходится сталкиваться эpileптологу на амбулаторном приеме, является возможная замена ПЭП одного фармпроизводителя в рамках международного непатентованного названия (МНН) на ПЭП другой фармацевтической фирмы. Причиной этой замены может быть отсутствие данного препарата в аптеке; закупки медицинским департаментом ПЭП другой фир-

мы-производителя для лекарственного обеспечения системы дополнительного лекарственного обеспечения, высокая цена оригинального препарата и др. Эта реальная проблема, с которой достаточно часто сталкивается практический врач, существенно влияет на эффективность терапии, удержание стойкой медикаментозной ремиссии, возникновение нежелательных явлений (НЯ) и рассматривается обычно в тандеме переключения оригинальный препарат — генерик, генерик — генерик, генерик — оригинальный препарат. Наряду с эpileптологическими сообществами других стран экспертным советом Российской противоэpileптической лиги закреплено положение о необходимости бережного отношения к ремиссии эpileпсии, согласно которому настоятельно не рекомендуется заменять ПЭП по МНН на ПЭП другого производителя, особенно в случае достижения медикаментозной ремиссии заболевания [6].

В данный момент существует несколько определенных «генерика». Согласно определению ВОЗ, генерик — это лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным производителем без лицензии разработчика [7]. В России на официальном уровне законодательно закреплен 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 [8]. При этом понятие «референтный лекарственный препарат» заменило ранее существовавший термин «оригинальный лекарственный препарат». На практике более часто применяются термины «оригинальный = бренд» и «дженерик = генерик = воспроизведенный препарат». В практической работе часто врач бывает поставлен перед выбором, стоит ли «назначить/заменить имеющийся препарат в рамках одного МНН, лишь бы пациент не оказался без жизненно необходимого лекарства».

В настоящей публикации анализируется собственный опыт использования ЛЕВ в качестве монотерапии при ФЭ у подростков старше 16 лет и взрослых в двух группах пациентов с ФЭ. В 1-й группе проводилась монотерапия референтным ЛЕВ (рЛЕВ; результаты исследования были представлены нами раньше [4]), во второй — воспроизве-

денным (вЛЕВ). В подавляющем большинстве случаев в 1-й группе пациенты получали ЛЕВ в качестве препарата первой либо второй линии монотерапии. Во 2-й группе более половины пациентов исходно получали ЛЕВ различных производителей, в единичных наблюдениях — КБЗ, а около 40% сразу изначально стали принимать вЛЕВ. Длительность приема ЛЕВ как в 1-й, так и во 2-й группе составила более 1 года, при этом анализировались эффективность, переносимость и удержание на препарате за период наблюдения 12 мес.

**Целью** настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности и переносимости монотерапии ЛЕВ (рЛЕВ — кеппра, производитель UCB Pharma, Бельгия, и вЛЕВ — эпитерра, производитель фирма TEVA, Израиль) у подростков старше 16 лет и взрослых, больных ФЭ, за период наблюдения 1 год.

#### Пациенты и методы

В группе пациентов, принимающих рЛЕВ, было 143 пациента с ФЭ (56 мужчин и 87 женщин) в возрасте от

16 до 73 лет [медиана (Me) — 23 года]. Материал был опубликован ранее [4] и включал две подгруппы пациентов. Пациенты 1-й подгруппы исходно получали рЛЕВ, 2-й подгруппы — были переведены на рЛЕВ с монотерапии другим ПЭП вследствие его неэффективности и/или плохой переносимости. Для настоящего исследования эти подгруппы пациентов, получавших монотерапию рЛЕВ, были объединены в одну группу.

В группе получающих вЛЕВ было 63 пациента с ФЭ сходного возраста (Me — 22 года). Все они получали указанный генерический препарат в монотерапии исходно, либо перешли на него с другого ПЭП в пределах МНН, либо были переведены на ЛЕВ с монотерапии другим ПЭП вследствие его неэффективности и/или плохой переносимости. В обеих группах преобладали лица женского пола, что отражает специфику научного направления кафедры.

Критериями включения в исследование были: прием  $\geq 12$  мес ЛЕВ двух различных фирм-производителей в виде монотерапии, ФЭ, возраст старше 16 лет. При этом

в обеих группах пациентов монотерапия ЛЕВ была исходной либо осуществлялся перевод на ЛЕВ с другого ПЭП, а во 2-й группе замена производилась в том числе в рамках одного МНН. В исследование не включали больных с грубыми интеллектуальными расстройствами и при текущем церебральном процессе (опухоль либо другое прогрессирующее поражение головного мозга). Пациентам 2-й группы проводилась оценка качества жизни (КЖ) по 5-балльной аналоговой шкале (5 баллов — отлично, 4 — хорошо, 3 — плохо, 2–1 — неудовлетворительно [9]) исходно и через 1 год проводимой терапии вЛЕВ. Основные клинические характеристики в проанализированных группах представлены в табл. 1–3.

Как видно из табл. 1, при ФЭ преобладали случаи криптогенной и, в меньшей степени, структурной (симптоматической) эпилепсии. Различия в группах наблюдения были не достоверными. Структурные находки при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) были представлены преимущественно рубцово-атрофическими изменениями головного мозга.

По локализации в обеих группах преобладала височная эпилепсия, с меньшей частотой встречалась лобная локализация эпилептического очага, что отражает реальную распространенность данных форм эпилепсии у взрослых. Можно констатировать, что у пациентов во второй группе (получавших вЛЕВ) улучши-

Таблица 1. Распределение пациентов обеих групп по этиологии ФЭ, n (%)

| Показатель                                                  | 1-я группа — рЛЕВ | 2-я группа — вЛЕВ |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| ФЭ с неизвестной/неподтвержденной этиологией (криптогенная) | 94 (65,7)         | 34 (54)           |
| Структурная (симптоматическая) ФЭ                           | 49 (34,3)         | 29 (46)           |
| Всего                                                       | 143 (100)         | 63 (100)          |

Таблица 2. Локализация эпилептического очага при ФЭ, n (%)

| Локализация эпилептиформного очага | 1-я группа | 2-я группа |
|------------------------------------|------------|------------|
| Лобная доля                        | 38 (26,6)  | 19 (30,2)  |
| Височная доля                      | 81 (56,6)  | 38 (60,3)  |
| Теменно-затылочная локализация     | 7 (4,9)    | 3 (4,8)    |
| Очаг точно не идентифицирован      | 17 (11,9)  | 3 (4,8%)   |

Таблица 3. Клиническая характеристика больных ФЭ, n (%)

| Показатель                                                                                     | 1-я группа | 2-я группа       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------|
| Длительность заболевания, годы:                                                                |            |                  |
| <1                                                                                             | 63 (44)    | 5 (7,9) (p<0,05) |
| 1–3                                                                                            | 61 (42,7)  | 23 (35,5)        |
| 3–5                                                                                            | 19 (13,3)  | 19 (30,2)        |
| 5–10                                                                                           |            | 12 (19)          |
| >10                                                                                            |            | 4 (6,4)          |
| Тип припадков:                                                                                 |            |                  |
| фокальные (фокальные без вторичной генерализации)                                              | 14 (9,8)   | 5 (7,9)          |
| билатеральные тонико-клонические (вторично-генерализованные)                                   | 26 (18,2)  | 22 (34,9)        |
| сочетание фокальных и билатеральных тонико-клонических (фокальных и вторично-генерализованных) | 103 (72)   | 36 (57,1)        |

Таблица 4. Суммарные показатели терапии ЛЕВ за 12 мес наблюдения, n (%)

| Группа | Ремиссия   | Эффективность >50% | Отмена в связи                 |         |                     | Удержание  |
|--------|------------|--------------------|--------------------------------|---------|---------------------|------------|
|        |            |                    | с недостаточной эффективностью | с НЯ    | с другими причинами |            |
| 1-я    | 105 (73,4) | 13 (9,1)           | 15 (10,5)                      | 4 (2,8) | 6 (4,2)             | 118 (82,5) |
| 2-я    | 49 (77,8)  | 3 (4,8)            | 6 (9,5)                        | 2 (3,2) | 3 (4,8)             | 52 (82,5)  |

лась идентификация эпилептического очага в связи с появившейся возможностью использования за последние годы МРТ высокого разрешения.

Основная масса пациентов в обеих группах по длительности заболевания достоверно не различалась, однако во 2-й группе встречались случаи с анамнезом по эпилепсии от 5 до 10 лет, а также >10 лет, а в 1-й группе максимальная длительность заболевания составила 5 лет при наивысшей частоте встречаемости до 1 года ( $p < 0,05$ ). Исходная частота фокальных и генерализованных эпилептических припадков в группах, получавших терапию рЛЕВ и вЛЕВ, достоверно не различалась: приступы регистрировались, как правило, ежемесячно, фармакорезистентных эпилепсий в обеих группах наблюдения не было.

Дозировки ЛЕВ были в диапазоне 750–3000 мг/сут при двукратном приеме. Больше половины пациентов 2-й группы (58,7%;  $n=37$ ) исходно получали ЛЕВ различных производителей (4/5 из них — кеппру); остальные 26 (41,3%) изначально принимали вЛЕВ (эпитерру). Стартовая доза ЛЕВ составляла 500–1000 мг/сут при двукратном приеме, наращивание дозы проводилось еженедельно по 500–1000 мг в зависимости от переносимости. Медиана эффективной терапевтической дозы ЛЕВ для 1-й группы составила 1000 мг/сут, для 2-й группы — 1500 мг/сут. При припадках сна суточная дозировка ЛЕВ была распределена неравномерно, с максимальной дозой вечером/перед сном.

### Результаты

Показатель удержания представляет собой интегральный показатель суммарной эффективности терапии (ремиссия + уменьшение более чем на 50% частоты приступов) за вычетом всех случаев отмены ПЭП. Процент удержания на монотерапии ЛЕВ в группах пациентов, получающих рЛЕВ и вЛЕВ на протяжении 12 мес, оказался идентичным (до десятых долей процента).

Как следует из табл. 4, ремиссия на период 12 мес была достигнута в обеих группах пациентов с фокальной эпилепсией в 73,4 и 77,8% случаев соответственно, что свидетельствует о высокой эффективности ЛЕВ при ФЭ. Дополнительно в 5–10% случаев эффективности удалось добиться за счет снижения частоты эпилептических припадков более чем на 50% (рис. 1).

Отмена ЛЕВ в связи с его недостаточной эффективностью произведена в обеих группах наблюдения в среднем в 10% случаев. Как правило, она производилась после 6 мес терапии. Также в обеих группах пациентов были зарегистрированы случаи учащения (два в 1-й и один — во 2-й) эпилептических припадков в начальный период титрации ЛЕВ, потребовавшие его отмены. НЯ были легкими, наблюдались преимущественно в период титрации дозы ЛЕВ и характеризовались раздражительностью, сон-

ливостью и/или трудностью засыпания. В рубрику «Отмена в связи с другими причинами» были включены пациенты, связь с которыми была потеряна; пациенты, самостоятельно изменявшие терапию, либо те, кому назначалась битаерапия, что автоматически исключало данного больного ФЭ из исследования (рис. 2). Суммарно отмена ЛЕВ за исследованный период была проведена с частотой 17,5% как для 1-й (10,5+2,8+4,2%), так и для 2-й (9,5+3,2+4,8%) группы наблюдения (табл. 4), причем в 1-й группе часть пациентов отменили ЛЕВ самостоятельно в связи с высокой стоимостью препарата, тогда как во 2-й группе отмена ЛЕВ по этой причине ни в одном случае произведена не была.

При возникновении раздражительности отмену ЛЕВ не производили. В этой ситуации дозировка ЛЕВ снижалась до исчезновения НЯ, и если приходилось комбинировать ЛЕВ с другим ПЭП, то данное наблюдение также исключалось.

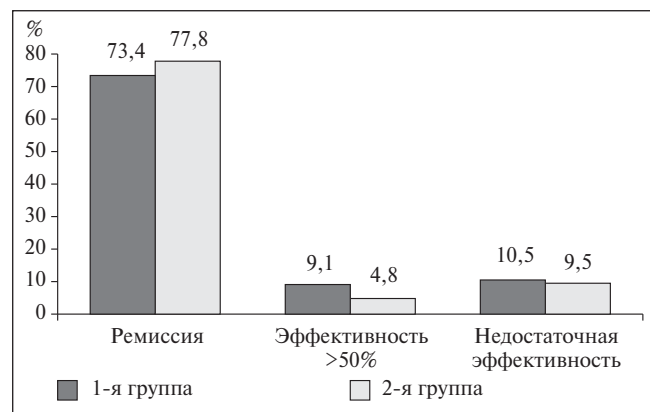


Рис. 1. Показатели эффективности ЛЕВ при длительности его применения 12 мес

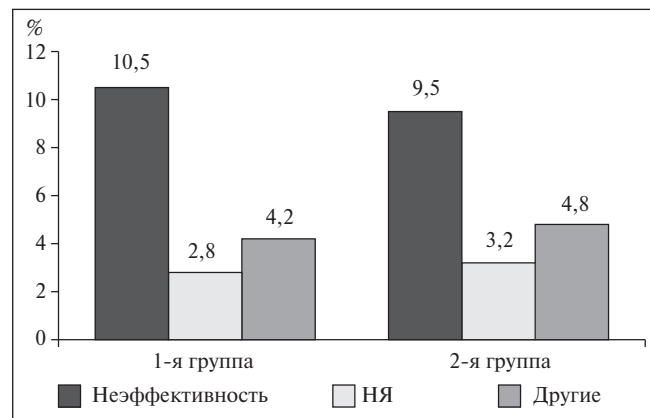


Рис. 2. Причины отмены ЛЕВ в течение первого года

лось из анализа и проводилась по рубрике «отмена в связи с другими причинами».

Во всех наблюдениях у пациентов, достигших ремиссии заболевания, либо с улучшением более чем на 50% КЖ оценивалось на 4–5 баллов по 5-балльной аналоговой шкале. При замене на ЛЕВ ПЭП из других фармакологических групп отмечен практически облигатно положительный клинический эффект в виде повышения КЖ, что, вероятно, можно объяснить исчезновением НЯ, которые наблюдались при применении исходных ПЭП, и ноотропным действием ЛЕВ.

### Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о высокой эффективности и отличной переносимости ЛЕВ в терапии ФЭ. Эффективность ЛЕВ в виде референтной и воспроизведенной форм на протяжении 12 мес наблюдения оказалась высокой и составила 82,5% и в том, и в другом случае. Результаты согласуются и дополняют ранее полученные данные мультицентрового открытого рандомизированного исследования в параллельных группах Comet, в котором была проанализирована эффективность ЛЕВ при впервые выявленной эпилепсии в сравнении с пролонгированными формами вальпроевой кислоты (ВК) и КБЗ также на протяжении 1 года [10]. В исследовании E. Trinka и соавт. 2013 г. [10] ЛЕВ была продемонстрирована не меньшая эффективность в сравнении с пролонгированными формами ВК и КБЗ. В настоящем наблюдении эффективность ЛЕВ оказалась значительно выше; медиана ЛЕВ для 1-й группы пациентов составила 1000 мг/сут, а для 2-й – 1500 мг/сут. Более высокие дозы ЛЕВ во 2-й группе испытуемых были, вероятно, обусловлены большей длительностью заболевания, так как в ранее проведенном нами пилотном исследовании дозировки рЛЕВ и вЛЕВ при одинаковой эффективности были идентичными [11].

Частота случаев отмены препарата вследствие недостаточной эффективности, в связи с НЯ или вследствие других причин в группах пациентов настоящего исследования была одинаковой и составила по 17,5% в обеих группах.

Во всех наблюдениях КЖ пациентов не ухудшилось, а при переводе с других ПЭП даже наблюдалась тенденция к его улучшению за счет лучшей переносимости, положительного эмоционального настроения, повышения скорости мышления, как было отмечено ранее [3]. Применение ЛЕВ приводило к улучшению КЖ у большинства пациентов, а также к снижению уровня тревоги и депрессии и коррелировало с клиническим улучшением [12].

Вопросы взаимозаменяемости ПЭП в пределах одного МНН вызывают бурные дебаты на страницах профессиональных журналов [13, 14] и в материалах конгрессов и конференций [15] в связи с высокой актуальностью проблемы. Практически во всех публикациях доказаны преимущества референтного ПЭП [14, 16]. Существует несколько общепринятых подходов к проблеме сопоставимости ПЭП в пределах одного МНН. Прежде всего, это определение фармацевтической и биоэквивалентности сравниваемых препаратов разных производителей. В соответствии с этим положением Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) с 1984 г. не требует проведения клинических испытаний воспроизведенного препарата, достаточно лишь исследования фармакокинетических показателей (AUC,  $C_{max}$ ) оригинального и воспроизведенного препаратов на небольшой группе здоровых испытуемых. Существует методика исследования фармакокинетических показателей, а также эффективности/переносимости оригинального и воспроизведенного ПЭП путем последовательного приема (обычно по 4 нед) одинаковых дозировок препарата одними и теми же пациентами. Настоящее исследование проводилось в условиях реальной клинической практики: оценивались клинический эффект, частота развития НЯ и показатель удержания при применении монотерапии рЛЕВ (1-я группа пациентов, n=143) и вЛЕВ (2-я группа, n=63). Полученные результаты свидетельствуют о сравнимых эффективности, переносимости и удержании на препарате независимо от того, принимали пациенты с ФЭ референтный или воспроизведенный ЛЕВ. Отсутствие достоверных различий клинической эффективности, частоты развития НЯ и КЖ в двух группах пациентов, получавших рЛЕВ и вЛЕВ, вероятно, обусловлено тем, что, несмотря на то что ЛЕВ входит в группу ПЭП с узким терапевтическим диапазоном, он относится к третьей категории [17]. Согласно рекомендациям Британской комиссии по лекарственным препаратам, для ПЭП этой категории, в которую входят ЛЕВ, лакосамид, тиагабин, габапентин, прегабалин, этосуксимид и вигабатрин, замена бренда не требует тщательного контроля [17].

Полученные в настоящем исследовании результаты указывают на отсутствие достоверных различий эффективности/переносимости рЛЕВ и вЛЕВ у пациентов с ФЭ подросткового возраста (старше 16 лет) и взрослых на протяжении 12 мес. Сопоставимость клинических результатов предполагает их возможную взаимозаменяемость, особенно при вынужденных ситуациях, связанных с перебоями в лекарственном обеспечении, однако эта замена должна производиться только после обязательного обсуждения данного вопроса с пациентом и освещения всех возможных последствий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074
2. Власов ПН, Карлов ВА, Камелькова ЕГ.

- Результаты монотерапии левитирацетамом парциальной эпилепсии у взрослых. Журнал невропатологии и психиатрии. 2010;(11):15-20 [Vlasov PN, Karlov VA, Kamel'kova EG. Results of monotherapy of levetiracetam of partial epilepsy in adults. *Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii*. 2010;(11):15-20 (In Russ.)].

3. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 718 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 718 p. (In Russ.)].

4. Карлов ВА, Власов ПН, Камелькова ЕГ, Шахабасова ЗС. Длительная монотерапия леветирacetамом парциальной эпилепсии у взрослых. Неврология, нейропсихиатрия психосоматика. 2012;(спецвыпуск 1):43-7 [KarloV VA, Vlasov PN, Komelkova EG, Shakhabasova ZS. Long-term levetiracetam monotherapy for partial epilepsy in adults. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Nevrology, Neyropsikhiatriy, Psikhosomatiks*. 2012;4(1S):43-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2498
5. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010;10:119-40. doi: 10.1586/ern.09.136
6. Карлов ВА, Авакян ГН, Калинин ВВ и др. Псевдофармакорезистентность эпилепсии — современное состояние, проблемы и пути решения. Заключение совета экспертов по эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015;(1):69 [KarloV VA, Avakyan GN, Kalinin VV, et al. Pseudopharmacoresistance of epilepsy — the current state, problems and solutions. Conclusion of the Council of Experts on Epileptology. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2015;(1):69 (In Russ.)].
7. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. *WHO Technical Report Series*. 2006;937 Ann 7:347-90.
8. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010 (ред. от 03.07.2016) [The Federal Law "On the circulation of medicinal products" No. 61-ФЗ of 12.04.2010 (as amended on 03.07.2016)].
9. Карлов ВА, Власов ПН, Хабибова АО. Возможности формализованных методов в объективизации динамики тяжести течения эпилепсии. Неврологический вестник (Казань). 1998;29(1-2):30-3 [KarloV VA, Vlasov PN, Khabibova AO. Possibilities of formalized methods in the objectivization of the dynamics of the severity of epilepsy. *Nevrologicheskiy Vestnik (Kazan')*. 1998;29(1-2):30-3 (In Russ.)].
10. Trinka E, Marson AG, van Paesschen W, et al.; KOMET Study Group. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1138-47. doi: 10.1136/jnnp-2011-300376
11. Карлов ВА, Власов ПН, Жидкова ИА. Предварительные результаты эффективности генерического препарата леветирacetам (эпитеппра) в монотерапии эпилепсии у взрослых пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(спецвыпуск 1):36-40 [KarloV VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. Efficacy of generic levetiracetam (epiteppra) in monotherapy for epilepsy in adult patients: Preliminary results. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Nevrology, Neyropsikhiatriy, Psikhosomatiks*. 2015;(1S):36-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-36-40
12. Hagemann A, May TW, Nieder E, et al. Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on of levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy. *Epilepsy Res*. 2013;104(1-2):140-50. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2012.08.005
13. Markoula S, Chatzistefanidis D, Gatzonis S, et al. Brand-to-generic levetiracetam switch in patients with epilepsy in a routine clinical setting. *Seizure*. 2017;48:1-6. doi: 10.1016/j.seizure.2017.03.012
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, Shkrebnaya II, Vozzhaev AV. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(1S):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10
15. Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):365-72. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00014-4
16. Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):10-4 [Rudakova IG, Belova YuA. Efficiency of epilepsy treatment in the Moscow Region under the present-day conditions of drug provision. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Nevrology, Neyropsikhiatriy, Psikhosomatiks*. 2015;7(3):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-10-14
17. Antiepileptic drugs: new advice on switching between different manufacturers' products for a particular drug. Available from: [www.gov.uk/](http://www.gov.uk/)

Поступила 14.03.2018

Исследование поддержано ООО «Тева». 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.

Филатова Н.В., Орехова Н.В., Власов П.Н.

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

## Дополнительный саногенетический эффект топирамата в терапии эпилепсии у женщин фертильного возраста

В последние годы изучается взаимосвязь эпилепсии и принимаемого противоэпилептического препарата (ПЭП) с менструальным циклом, избыточной массой тела и репродуктивными расстройствами у женщин. В связи с этим обращает на себя внимание топирамат как один из ПЭП, способствующих снижению массы тела, а не ее повышению.

**Цель исследования** — изучение эффективности/переносимости препарата топирамат у женщин репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла.

**Пациенты и методы.** Проанализирована группа пациенток ( $n=58$ ) фертильного возраста (18–35 лет), длительно страдающих фокальной эпилепсией (ФЭ;  $n=44$ ) или идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ;  $n=14$ ) и получающих преимущественно комбинированную терапию двумя ПЭП. В 82,8% случаев у пациенток отмечалось повышение массы тела различной степени, у 51,7% имелись те или иные нарушения менструального цикла, однако у гинеколога женщины наблюдались в исключительных случаях. Замена одного из исходных ПЭП на топирамат либо добавление его в схему лечения в качестве дополнительного средства привело к существенному улучшению течения заболевания: ремиссия на период 12 мес была достигнута при ФЭ в 59,1% случаев, а при ИГЭ — в 78,6%.

**Результаты.** У 29,3% пациенток при применении битерапии, вторым препаратом в которой был топирамат, наблюдалось понижение массы тела не только в случае, когда она была исходно высокой, но и при изначально нормальном индексе массы тела (ИМТ). В 8,6% случаев среди всей проанализированной группы и у 16,7% пациенток с нарушением цикла была достигнута нормализация менструальной функции. Лишь у одной пациентки (1,7%) в итоге топирамат был отменен из-за выраженного критического снижения массы тела ( $\text{ИМТ} < 15$ ).

**Обсуждение.** Применение топирамата, обладающего широким спектром действия при различных типах припадков и формах эпилепсии, у пациенток с длительным анамнезом заболевания позволило добиться ремиссии припадков за период свыше 12 мес в 59,1% (ФЭ) и 78,6% случаев (ИГЭ). При этом в 1/3 всех наблюдений отмечено снижение массы тела на 3–13 кг (медиана — 6 кг) при применении топирамата в качестве моно- или битерапии. У 5 пациенток топирамат привел к нормализации менструальной функции, что составило 8,6% среди всех пациенток, а среди пациенток с нарушением цикла — 16,7%.

**Заключение.** Применение топирамата в терапии ФЭ или ИГЭ в моно- или битерапии, кроме существенного улучшения течения заболевания, может способствовать нормализации массы тела и менструального цикла. Авторы обращают внимание эпилептологов на необходимость мониторингирования менструальной функции у женщин, страдающих эпилепсией.

**Ключевые слова:** эпилепсия; женщины; фертильный возраст; фокальная эпилепсия; идиопатическая генерализованная эпилепсия; индекс массы тела; менструальный цикл.

**Контакты:** Павел Николаевич Власов; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**Для ссылки:** Филатова НВ, Орехова НВ, Власов ПН. Дополнительный саногенетический эффект топирамата в терапии эпилепсии у женщин фертильного возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):18–24.

### *Additional sanogenetic effect of topiramate in the treatment of epilepsy in women of childbearing age*

*Filatova N.V., Orekhova N.V., Vlasov P.N.*

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

A relationship of epilepsy and a used antiepileptic drug (AED) with the menstrual cycle, overweight, and reproductive disorders in women has been studied in recent years. In this connection, topiramate engages attention as one of the AEDs that contribute to weight loss, but not gain.

**Objective:** to investigate the efficacy/tolerability of topiramate in reproductive-aged women with menstrual disorders.

**Patients and methods.** An analysis was made in a group of 58 patients of fertile age (18–35 years) with a long history of focal epilepsy (FE) ( $n = 44$ ) or idiopathic generalized epilepsy (IGE) ( $n = 14$ ) who received mainly combined therapy with 2 AEDs. Different degrees of overweight was observed in 82.8% of the patients; 51.7% had one or another menstrual cycle disorders; however, the women had been followed up by a gynecologist in exceptional cases. Switching from one of the parent AEDs to topiramate or its incorporation into a treatment regimen as an additional drug substantially improved the course of the disease: remission at 12 months was achieved in 59.1% of the patients with FE and in 78.6% of those with IGE.

**Results.** 29.3% of the patients receiving dual therapy, the second medication of which was topiramate, were noted to have lost weight not only if those had a high baseline body mass index (BMI), but also if those had normal BMI at baseline. 8.6% of all the patients and 16.7% of those with menstrual cycle disorder achieved normalization of menstrual function. Topiramate was discontinued only in 1 (1.7%) patient because of critical weight loss ( $BMI < 15$ ).

**Discussion.** The use of topiramate that has a wide spectrum of action in different types of seizures and forms of epilepsy in patients with a long history of the disease could achieve seizure remission in 59.1% of the patients with FE and in 78.6% of those with IGE for a period of more than 12 months. One-third of all the cases were observed to have lost 3–13 kg (median, 6 kg) of weight during monotherapy or dual therapy with topiramate. The latter resulted in the normalization of menstrual function in 5 patients, which was 8.6% of all the patients and 16.7% of those with menstrual cycle problems.

**Conclusion.** In addition to a significant improvement in the disease course, the use of topiramate in monotherapy or dual therapy for FE or IGE can contribute to the normalization of body weight and the menstrual cycle. The authors draw the attention of epileptologists to the need to monitor menstrual function in women with epilepsy.

**Keywords:** epilepsy; women; fertile age; focal epilepsy; idiopathic generalized epilepsy; body mass index; menstrual cycle.

**Contact:** Pavel Nikolaevich Vlasov; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**For reference:** Filatova NV, Orekhova NV, Vlasov PN. Additional sanogenetic effect of topiramate in the treatment of epilepsy in women of child-bearing age. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; (Special Issue 1):18–24.

**doi:** 10.14412/2074-2711-2018-1S-18-24

В последние годы в литературе неоднократно обсуждался вопрос ассоциации эпилепсии, принимаемого противосудорожного препарата (ПЭП) и репродуктивных эндокринных расстройств у женщин [1–3]. Основными нарушениями со стороны женской половой сферы являются: различные варианты расстройства менструального цикла, функциональная гиперпролактинемия, гиперкортицизм, гипогонадотропный гипогонадизм, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), изолированные компоненты этого синдрома, такие как гиперандрогения, гипопрогестеронемия, полифолликулярные яичники [4]. Несмотря на то что описанные расстройства женской половой сферы имеют многофакторный патогенез, на практике часто проблема упрощается и напрямую связывается с принимаемым ПЭП. При большинстве из перечисленных синдромов наблюдается увеличение массы тела [5]. Изменение массы тела, связанное с лечением, — проблема, важная не только для женщин, у которых оно ассоциируется с высоким риском развития СПКЯ, но и для пациентов других категорий, включая пожилых, так как избыточная масса тела, будучи косметическим побочным эффектом, повышает риск многих серьезных заболеваний, включая инфаркт, инсульт и сахарный диабет.

Топирамат обладает множественным механизмом действия: блокирует вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, потенцирует действие ГАМК на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, блокирует эффекты медиаторов возбуждения (глутамата), угнетает карбоангидразу II и IV типов. Являясь слабым индуктором системы цитохрома P450, топирамат в дозе свыше 200 мг/сут может снижать эффективность гормональных контрацептивов [6, 7]. В доступной научной литературе нам не удалось найти объяснения, каким образом топирамат влияет на менструальный цикл; в то же время хорошо известно дозозависимое снижение массы тела у пациентов при применении препарата. Точные механизмы, ответственные за потерю массы тела при приеме топирамата, не изучены [8]. Вероятно, подобный эффект обусловлен влиянием препарата на обмен жирных кислот и углеводов в результате активации липопротеинлипазы в жировой ткани и скелетных мышцах с повышением термогенеза [9]. Считается, что

данный эффект может быть связан с блокирующим воздействием препарата на фермент карбоангидразу, что в результате приводит к уменьшению подкожной жировой клетчатки. Установлено, что снижение массы тела происходит пропорционально принимаемой дозе топирамата, т. е. имеет линейную зависимость и чаще возникает при применении высоких доз. При дальнейшем приеме топирамата снижение массы тела не прогрессирует и принимает характер плато. Снижение массы тела не вызывает у большинства пациентов субъективного или объективного ухудшения самочувствия и нередко рассматривается как положительный или желательный побочный эффект, особенно у лиц, склонных к ожирению.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение эффективности/переносимости препарата топирамат у женщин репродуктивного возраста путем ретроспективного анализа историй болезней.

#### Пациенты и методы

Проанализирована группа пациенток ( $n=58$ ) в возрасте 18–35 лет, получавших топирамат: преимущественно в комбинации с другими ПЭП — 44 (75,9%), в качестве монотерапии препарат получали всего 14 женщин (24,1%).

Все пациентки получали топирамат перорально в дозе от 100 до 300 мг/сут. Для анализа использовались истории болезни и амбулаторные карты пациентов, состоящих на учете у эпилептолога на кафедре нервных болезней МГМСУ и в поликлиниках двух московских административных округов.

Особенностью изучаемой группы явилось то, что в выборке абсолютно преобладала криптогенная фокальная эпилепсия (ФЭ) — 62,1% ( $n=36$ ) пациенток, 13,8% ( $n=8$ ) пришлось на симптоматическую форму, при которой структурные изменения были представлены преимущественно глиозно-атрофическими изменениями головного мозга. В группе с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ; 24,1%;  $n=14$ ) наибольшее число наблюдений было представлено ювенильной миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) — 15,5% ( $n=9$ ), форма с изолированными генерализованными судорожными припадками.

ми пробуждения (ГСП) встречалась в 8,6% случаев (n=5). Среди фокальных эпилепсий абсолютно преобладала височная и лобная локализация эпилептических очагов — 95,5% (n=42), в двух случаях (4,5%) 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 припадков. Только в 8,6% наблюдений (n=5) длительность заболевания составляла от 5 до 10 лет, в абсолютном же большинстве случаев (91,4%; n=53) она была >10 лет. При ФЭ (n=44) исходно наиболее часто наблюдалось сочетание парциальных и вторично-генерализованных эпилептических припадков — 72,7% (n=32), мономорфные вторично-генерализованные припадки встречались в 20,5% случаев (n=9), парциальные припадки без вторичной генерализации отмечены значительно реже (6,8%; n=3).

Следует отметить, что более чем в половине случаев ФЭ — 26 из 44 (59,1%) и у 4 из 14 при ИГЭ (28,6%) наблюдались нарушения менструального цикла, однако к гинекологу периодически обращались всего 11 пациенток (19%). Нарушения менструальной функции были представлены олигоменореей (n=7), аменореей (n=1) и дисфункциональными маточными кровотечениями (n=3). У 4/5 пациенток до назначения топирамата была повышена масса тела. Мы использовали показатель «индекс массы тела» (ИМТ), рассчитываемый по общепринятой формуле: «массу тела в килограммах разделить на рост в метрах, возведенный в квадрат». При этом значения

ИМТ 18,5–24,9 соответствовали нормальной массе тела; 25–29,9 — избыточной, а  $\geq 30$  — ожирению. Была проанализирована динамика массы тела на фоне проводимого лечения.

Исходные клинические характеристики эпилепсии (до назначения топирамата) представлены в табл. 1.

Основной причиной назначения топирамата являлась недостаточная эффективность предшествующей терапии либо сочетание плохого контроля эпилептических припадков с высокой массой тела пациентки. Топирамат назначался также при ятрогенной ошибочной диагностике формы эпилепсии (случаи ЮМЭ, терапия которых проводилась карбамазепином). Титрование препарата производилось согласно инструкции: стартовая суточная доза составила 25 мг на ночь с последующим еженедельным увеличением на 25 мг при двукратном приеме. В этом случае, при достижении медикаментозной ремиссии на фоне приема двух ПЭП, в последующем предпринималась попытка отмены первого ПЭП, и если она удавалась, то в дальнейшем терапия проводилась только топираматом. В результате коррекции лечения при ФЭ топирамат в качестве монотерапии получали всего 9 (20,5%) женщин, в составе битерапии — 34 (77,3%), и в одном случае (2,3%) схема лечения включала три ПЭП. При ИГЭ монотерапию топираматом получали 5 (35,7%) больных, в составе битерапии — 9 (64,3%), при этом сопутствующими ПЭП были бензодиазепины, леветирацетам, вальпроат. Назначение топирамата при ФЭ привело в 18 случаях (40,9%) к снижению частоты припадков более чем на 50% либо к медикаментозной ремиссии на период >12 мес — в 26 случаях (59,1%). При ИГЭ показатели были существенно выше: в 11 случаях (78,6%) была достигнута ремиссия приступов; можно говорить практически о 100% ремиссий, так как все три случая рецидивов припадков наблюдались при нарушении пациентками общего (депривация сна) либо медикаментозного режима (пропуск приема дозы/нескольких доз, самостоятельное изменение схемы приема ПЭП).

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика эпилепсии

| Показатель                                  | Число наблюдений | %    |
|---------------------------------------------|------------------|------|
| ФЭ всего                                    | 44               | 75,9 |
| В том числе:                                |                  |      |
| криптогенная                                | 36               | 62,1 |
| симптоматическая                            | 8                | 13,8 |
| ИГЭ всего                                   | 14               | 24,1 |
| В том числе:                                |                  |      |
| ЮМЭ                                         | 9                | 15,5 |
| ИГЭ с изолированными ГСП                    | 5                | 8,6  |
| Длительность заболевания:                   |                  |      |
| >10 лет                                     | 53               | 91,4 |
| 5–10 лет                                    | 5                | 8,6  |
| Характеристики менструального цикла:        |                  |      |
| регулярный цикл                             | 18 (ФЭ)+10 (ИГЭ) | 48,3 |
| нерегулярность, тенденция к удлинению цикла | 26 (ФЭ)+4 (ИГЭ)  | 51,7 |
| Периодически консультировались у гинеколога | 11               | 19,0 |
| Тип припадков при ФЭ (n=44):                |                  |      |
| парциальные без вторичной генерализации     | 3                | 6,8  |
| вторично-генерализованные                   | 9                | 20,5 |
| сочетание парциальных и генерализованных    | 32               | 72,7 |
| Течение заболевания ФЭ и ИГЭ (n=58)         |                  |      |
| до назначения топирамата:                   |                  |      |
| медикаментозная ремиссия                    | 17               | 29,3 |
| наличие приступов за 12 мес                 | 41               | 70,7 |

## Результаты

Как видно из представленного материала, группа пациенток характеризовалась длительным «эпилептическим» анамнезом, недостаточным эффектом предшествующей терапии, высоким процентом применения битерапии, сопутствующей высокой массой тела (4/5 от всех наблюдений) и в половине случаев — нарушением менструальной функции с преобладанием олигоменореи.

Введение в схему лечения топирамата позволило за период >12 мес повысить процент медикаментозной ремиссии приступов с 29,3 до 59,1 (табл. 2). При медленном титровании дозы топирамата не наблюдалось вербальных нарушений, которые

иногда регистрируются при его применении. В качестве побочного эффекта было отмечено снижение массы тела у пациенток в 17 случаях (29,3%). Снижение массы тела обычно происходило в пределах ИМТ исходно выделенных градаций (норма, избыточная масса тела, ожирение), лишь в единичных наблюдениях ИМТ снижался более значительно (до более низкой категории). При этом снижение массы тела наблюдалось не только в случае ее исходно высоких значений, но и при нормальном ИМТ. Среди всех 17 пациенток, у которых было отмечено снижение массы тела (все они получали терапию двумя ПЭП на основе топирамата), абсолютно преобладали женщины с криптогенной ФЭ (n=8; преимущественно с височной локализацией очага), пять пациенток страдали симптоматической ФЭ и 4 — ЮМЭ. При этом в 5 (8,6%) случаях снижение массы тела у пациенток привело к нормализации менструальной функции. Лишь в одном случае (1,7%) при ЮМЭ в итоге топирамат был отменен из-за выраженного критического снижения массы — 31 кг (ИМТ <15), а пациентка длительно не обращалась на прием к эпиптологу, несмотря на снижение массы тела (табл. 3).

Приводим ряд клинических наблюдений.

**Пациентка И.С., 35 лет.** Рост 178 см, масса тела 80 кг, (ИМТ 25,25). Диагноз: ЮМЭ.

Дебют с 15 лет — миоклонии 1–2 раза в неделю в сочетании с ГСП — 1 раз в месяц, каталептично-зависимые. С 2008 г. — ремиссия. Менструации с 14 лет, нарушение цикла (дисфункциональные маточные кровотечения). ЭЭГ 2004–2008 гг.: на фоне правильного зонального распределения ритмов регистрируются пароксизмы генерализованной полипик-волновой активности при проведении гипервентиляции, фотопароксизмальный ответ на ритмическую фотостимуляцию — 16 Гц. Терапия: 2004 г. — барбитураты 50 мг вечером + клоназепам 1 мг 2 раза в сутки. С 2006 г. к терапии добавлен топирамат 100 мг/сут, с 2012 г. — 300 мг/сут, отменены барбитураты. В 2011 г. развился ГСП на фоне отмены клоназепам. В настоящее время получает топирамат 300 мг/сут, клоназепам 2 мг/сут. Медикаментозная ремиссия в течение 4 лет. Похудела на 7 кг. ИМТ — 23,04. Менструальный цикл нормализовался.

**Пациентка Н.Ш., 31 год.** Рост 167 см, масса тела 84 кг, (ИМТ 30,12). Диагноз: криптогенная парциальная эпилепсия с простыми парциальными приступами преимущественно сна и вторично-генерализованными тоническими приступами сна в анамнезе. Медикаментозная ремиссия по вторично-генерализованным приступам — 6 лет.

Больна с 22 лет, когда стала отмечать эпизоды сведения правой руки в кулак на несколько секунд с частотой 1 раз в 1–2 мес. Через год появились ночные вторично-генерализованные приступы после фокального компонента в руке, мышечное (тоническое) напряжение и прикус языка продолжительностью менее минуты (дважды за 2 нед). При этом сведение кулака пациентка помнила, а напряжение и прикус языка — нет. Был назначен ламотриджин 100 мг утром + 200 мг на ночь. Через 2 года после де-

бюта заболевания пациентка забеременела. Во время беременности и в течение года после родов приступы не регистрировались. В последующем, с 2010 г., приступы возобновились с частотой 1 раз в 1–2 мес, тем не менее дозу ламотриджина не повышали. Нарушение менструального цикла отмечено после родов, однако у гинеколога-эндокринолога не наблюдается. Магнитно-резонансная томография (МРТ), ЭЭГ: без патологии. С августа 2014 г. к терапии добавлен топирамат 200 мг/сут в два приема. В настоящее время получает ламотриджин (100 мг утром + 200 мг на ночь) и топирамат 200 мг/сут в два приема. Ремиссия приступов за период более 12 мес. Похудела с августа 2014 г. на 6 кг (ИМТ 27,97). Нормализовался менструальный цикл в течение последних 3 мес.

**Пациентка М.С., 31 год.** Рост 163 см, масса тела 91 кг (ИМТ 34,25). Диагноз: криптогенная ФЭ с вторично-генерализованными приступами бодрствования.

Больна на протяжении 5 лет. Регистрируются адверсивные (поворот головы влево) парциальные приступы с периодической генерализацией. Семейный анамнез по эпилепсии неотягощен. В раннем детском возрасте, с 5 мес до 1 года 3 мес, принимала ПЭП по поводу «эписиндрома». Другой информации, свидетельствующей о типах приступов и принимаемом в то время ПЭП, предоставить не может. МРТ — без патологии. ЭЭГ сна — периодическое замедление в правой височно-центральной области без феномена вторичной билатеральной синхронии. Исходно получала терапию леветирацетамом с повышением дозировки до 1000–1500 мг/сут, приступы стали значительно реже (частота снизилась более чем на 50%), однако продолжали регистрироваться. Ремиссия приступов за последние 18 мес достигнута на фоне приема леветирацетама 2000 мг/сут в два приема и топи-

Таблица 2. Эффективность лечения в течение 12 мес после добавления к терапии топирамата

| Показатель                                                                | Число больных, n (%) |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Эффективность лечения ФЭ (n=44) после назначения топирамата (за 12 мес):  |                      |
| медикаментозная ремиссия                                                  | 26 (59,1)            |
| снижение частоты >50%                                                     | 18 (40,9)            |
| Эффективность лечения ИГЭ (n=14) после назначения топирамата (за 12 мес): |                      |
| медикаментозная ремиссия                                                  | 11 (78,6)            |
| снижение частоты >50%                                                     | 3 (21,4)             |

Таблица 3. ИМТ до и после добавления к терапии топирамата

| Показатель                              | Число больных     | %    |
|-----------------------------------------|-------------------|------|
| Исходно:                                |                   |      |
| нормальная масса тела (ИМТ <25)         | 5 (ФЭ) + 5 (ИГЭ)  | 17,2 |
| избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9)     | 24 (ФЭ)+7 (ИГЭ)   | 53,5 |
| ожирение (ИМТ >30)                      | 15 (ФЭ) + 2 (ИГЭ) | 29,3 |
| После терапии с добавлением топирамата: |                   |      |
| нормальная масса тела (ИМТ <25)         | 6 (ФЭ) + 6 (ИГЭ)  | 20,7 |
| избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9)     | 26 (ФЭ)+6 (ИГЭ)   | 55,2 |
| ожирение (ИМТ >30)                      | 12 (ФЭ) + 2 (ИГЭ) | 24,1 |

рамата 250 мг/сут в два приема, похудела на 13 кг (ИМТ 29,36 — соответствует градации «слегка выше нормы»), цикл нормализовался.

**Пациентка К.А.**, 24 года. Рост 167 см, масса тела 74 кг (ИМТ 26,53). Диагноз: недифференцированная эпилепсия, имеющая черты симптоматической фокальной с полиморфными (сложными парциальными и вторично-генерализованными) приступами бодрствования и идиопатической генерализованной эпилепсии (миоклония век с абсансами?). Сопутствующий диагноз: гипопункция щитовидной железы, по поводу которой принимает гормоноподобные средства. Также проходила курс лечения у гинеколога-эндокринолога. (Данная пациентка анализировалась в составе группы ФЭ.)

Рождена путем кесарева сечения, было обвитие пуповины, гипоксия плода; в последующем наблюдалась у педиатра по поводу общего гипертензуса. Моторная алалия с 4 лет.

Больна с 4 лет (1998), когда стала отмечать «отключения» сознания до 5 раз в день. В 1999 г. — черепно-мозговая травма (ЧМТ), сотрясение головного мозга. Принимала вальпроат (депакин-энтерик) 900 г/сут до 2004 г. В остром периоде ЧМТ был эпизод потери сознания. В 2004 г. развился приступ потери сознания продолжительностью около 3 мин с морганием и постприступным сном в течение около 15 ч, спровоцированный физиотерапией, после которого была переведена с вальпроата на ламотриджин 200 мг/сут в два приема (возраст 13 лет).

В неврологическом статусе: скрытый парез взора слева. Легкая сглаженность левой носогубной складки. Кривошея. Признаки левосторонней пирамидной недостаточности. В позе Ромберга устойчива. Дисдиадохокинез слева. Акрогинергидроз. МРТ: изменений в веществе головного мозга не выявлено. Ультразвуковая доплерография: в бассейне позвоночной артерии справа выявляются признаки затруднения венозного оттока. ЭЭГ от 2005 г.: эпилептиформные знаки выявляются преимущественно при фотостимуляции, в фоне и при проведении гипервентиляции регистрируются в редуцированном виде. ЭЭГ от 2007 г.: пароксизмальная эпилептиформная активность при фотостимуляции с акцентом в лобных отделах. ЭЭГ от 2009 г.: умеренные диффузные изменения. Эпилептиформные знаки регистрируются при фотостимуляции 16 Гц. ЭЭГ от 2012 г.: билатерально-синхронная спайк-волновая активность 3–4 в секунду при проведении ритмической фотостимуляции 16 Гц.

С 2012 г к ламотриджину 200 мг/сут в два приема добавлен топирамат 200 мг/сут в два приема. Данная схема терапии используется до настоящего времени. Чувствует себя хорошо. Приступов нет с 2012 г. (один, в 2013 г., спровоцирован приемом алкоголя). Похудела на 7 кг (ИМТ 24,02 — соответствует нормальным значениям). Менструальный цикл нормализовался (лечилась у гинеколога-эндокринолога). Планирует беременность.

**Пациентка Б.В.**, 30 лет. Рост 166 см, масса тела 97 кг (ИМТ 35,2). Диагноз: ЮМЭ. Длительно получала пролонгированную форму карбамазепина, на фоне приема которого протекала беременность. Обратилась на консультацию к эпилептологу после родов, диагноз уточнен, соответственно переведена на пролонгированный вальпроат: при дозе 500–800 мг/сут достигнута ремиссия, однако наблюдались рецидивы миоклоний при нарушении режима отдыха (депривация сна) и пропуска лекарств. Ввиду недостаточности эффекта была проверена схема комбинированной терапии: пролонгированный вальпроат 500–800 мг/сут + леветирacetам 1000 мг/сут в два приема, однако ухудшился сон и вновь стали регистрироваться абсансы, а после однократного употребления алкоголя развился генерализованный судорожный припадок. Учитывая недостаточную эффективность битеерапии, леветирacetам был заменен на топирамат 300 мг/сут в два приема + вальпроевая кислота 750 мг на ночь (18 мес назад). Похудела на 3 кг, и, несмотря на то что масса тела снизилась незначительно (ИМТ 34,11), цикл нормализовался.

Представленные наблюдения свидетельствуют о потенциально нормализующем опосредованном (через снижение массы тела) влиянии топирамата на менструальную функцию. Сводные данные отражены в табл. 4.

### Обсуждение

Как видно из проанализированного материала, применение топирамата, обладающего широким спектром действия при различных типах припадков и формах эпилепсий (ФЭ и ИГЭ), у пациенток с длительным анамнезом заболевания позволило добиться ремиссии припадков за период свыше 12 мес в 59,1% (ФЭ) и 78,6% случаев (ИГЭ). Топирамат оказался эффективным и в случае недифференцированной формы эпилепсии, что и было наглядно продемонстрировано в представленном клиниче-

Таблица 4. Сводная таблица по представленным клиническим наблюдениям

| Пациентка | Возраст, годы | Форма эпилепсии                | ПЭП, суточные дозы                               | Динамика снижения массы тела, кг | ИМТ до коррекции терапии, кг/м <sup>2</sup> | ИМТ после коррекции терапии, кг/м <sup>2</sup> |
|-----------|---------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|
| И.С.      | 35            | ИГЭ                            | Топирамат 300 мг/сут + клоназепам 2 мг/сут       | -7                               | 25,25                                       | 23,04                                          |
| Н.Ш.      | 31            | ФЭ                             | Топирамат 200 мг/сут + ламотриджин 300 мг/сут    | -6                               | 30,12                                       | 27,97                                          |
| М.С.      | 31            | ФЭ                             | Топирамат 250 мг/сут + леветирacetам 2000 мг/сут | -13                              | 34,25                                       | 29,36                                          |
| К.А.      | 24            | Недифференцированная эпилепсия | Топирамат 200 мг/сут + ламотриджин 200 мг/сут    | -7                               | 26,53                                       | 24,02                                          |
| Б.В.      | 30            | ИГЭ                            | Топирамат 300 мг/сут + вальпроат 750 мг/сут      | -3                               | 35,2                                        | 34,11                                          |

ском наблюдении. При этом в 1/3 всех наблюдений отмечено снижение массы тела при применении топирамата в качестве моно- или битерапии. Снижение массы тела у данных пациенток составило от 3 до 13 кг (медиана — 6 кг). Данный побочный эффект у 5 пациенток привел к нормализации менструальной функции, что составило 8,6% от числа всех пациенток, а среди пациенток с нарушением цикла — 16,7%.

Российскую медицину всегда отличал принцип «лечить не болезнь, а больного». Представленный материал отражает именно этот принцип, когда у женщин с высокой массой тела, страдающих эпилепсией, назначение ПЭП привело к улучшению не только течения заболевания, но и соматических показателей: похудание + нормализация менструальной функции. Уменьшение массы тела — один из основных побочных эффектов топирамата, возникающий у 10–17% пациентов, преимущественно при ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> [10]. Масса тела может снижаться на 6–10 кг [11], однако это, как правило, не требует отмены препарата. Препарат снижал массу тела пациентов даже в сочетании с такими препаратами, как вальпроаты и габапентин, у которых часто побочным эффектом является повышение массы тела [11, 12].

Лишь в случае снижения аппетита у детей младшего возраста с имеющимися нутритивными проблемами и/или при анорексии снижение массы тела может достигать критических значений и вызвать серьезные опасения, однако сами больные и их родственники считают данное побочное действие топирамата «благоприятным», так как в основном оно наблюдается у пациентов с высоким ИМТ [13]. В детской популяции снижение массы тела происходит у 5–9% пациентов, анорексия развивалась в более широких пределах — 4–13%, а в комбинации с другими ПЭП показатель достигал даже 24% [14, 15]. Благоприятным оказывается не только снижение массы тела пациентов. По данным J.J. Asconape [16], понижается также уровень глюкозы — на 16%, а инсулина — на 24%. Следовательно, снижение массы тела у взрослых является скорее благоприятным побочным эффектом [17], однако у детей за массой тела следует следить более пристально, так как может развиться анорексия.

В доступной литературе не оказалось опубликованных данных о возможном воздействии габапентина, топирамата, прегабалина и других новых ПЭП на эндогенные половые гормоны у женщин, что предопределяет необходимость дальнейших исследований [18]. Такие свойства новых ПЭП (за исключением окскарбазепина), как отсутствие индукции системы цитохрома P450, предполагают

меньшее их влияние на уровень биологически активных стероидных половых гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), соответственно они могут рассматриваться в качестве альтернативы, если при приеме старых ПЭП возникли эндокринные репродуктивные нарушения. Полученные результаты указывают на определенную обратимость репродуктивных эффектов при смене ПЭП и совпадают с мнением Н. Luef [19].

В результате исследования феномен нормализации менструального цикла, полученный у части пациенток с исходно повышенной массой тела при применении топирамата, мы считаем важным клиническим проявлением, и epileptолог должен о нем знать. Прямой взаимосвязи нормализации менструального цикла от количества килограммов, на которые уменьшилась масса тела пациенток, получено не было, так как патогенез расстройств со стороны женской половой сферы значительно сложнее и включает другие факторы (наследственность, эндокринную патологию и др.) [1]. Известно, что в США топирамат зарегистрирован как препарат для снижения массы тела. Другое дело, что назначение топирамата изначально должно быть обосновано с учетом формы эпилепсии, типа приступов и индивидуальных физических особенностей пациентки; в частности, препарат не показан при исходно малой массе тела у женщины. Также нельзя забывать о том, что нарушения менструального цикла могут быть обусловлены не только повышенной массой тела, но и наоборот — слишком низкой.

### Заключение

Таким образом, топирамат может оказаться препаратом, предупреждающим нарушения менструального цикла и даже, в ряде случаев, обладающим лечебным эффектом у пациенток с эпилепсией, имеющих изначально повышенную массу тела. Контроль массы тела и простейший вопрос о регулярности цикла займут на врачебном приеме немного времени, однако они крайне важны для профилактики нарушений со стороны женской половой сферы, так как сами пациентки исходно не нацелены наблюдаться у гинеколога даже при нарушении менструального цикла. Полученные предварительные результаты требуют проведения дальнейших комплексных исследований по специально разработанной программе с учетом клинко-электроэнцефалографических характеристик эпилепсии, привлечением гинекологов и/или гинекологов-эндокринологов, анализом концентрации половых гормонов, УЗИ органов малого таза и т. д., по показаниям.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Власов ПН, Петрухин ВА, Наумова ГИ. Сопутствующая патология со стороны женской половой сферы и беременность при эпилепсии. Качественная клиническая практика. 2005;(3):52–60 [Vlasov PN, Petrukhin VA, Naumova GI. Concomitant pathology from the female sexual sphere and pregnancy in epilepsy. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2005;(3):52–60 (In Russ.)].
2. Жидкова И, Карлов В, Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Москва: Palmarium Academic Publishing; 2012. 278 с. [Zhidkova I, Karlov V, Adamyan L. *Epilepsiya i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny. Klinicheskie, patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty* [Epilepsy and reproductive health of a woman. Clinical, pathogenetic and therapeutic aspects]. Moscow: Palmarium Academic Publishing; 2012. 278 p. (In Russ.)].
3. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p. (In Russ.)].

4. Власов ПН, Филатова НВ, Наумова ГИ. Эпилепсия у женщин, гормональный аспект. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Современная эпилептология. Москва: АПКИППРО; 2011. С. 269-76 [Vlasov PN, Filatova NV, Naumova GI. Epilepsy in women, the hormonal aspect. In: Gusev EI, Gekht AB, editors. *Sovremennaya epileptologiya* [Modern Epileptology]. Moscow: APKIPPRO; 2011. P. 269-76 (In Russ.)].
5. Harden C, Sanjeev VT, Tomson T. Epilepsy in Women. John Wiley & Sons; 2013. 232 p.
6. Dose DR, Wang SS, Padmanabhan M, et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia*. 2003;44(4):540-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.55602.x
7. Morrow J. The XX factor. Treating women with anti-epileptic drugs. National services of health improvement. Nuffield Press Ltd.; 2007. 80 p.
8. Cross JH. Topiramate. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E. The treatment of Epilepsy. 2<sup>nd</sup> ed. Blackwell science; 2004. P. 535-545.
9. Зенков ЛР. Осложнения противоэpileптической фармакотерапии. Российский медицинский журнал. 2005;(5):41-6 [Zenkov LR. Complications of antiepileptic pharmacotherapy. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2005;(5):41-6 (In Russ.)].
10. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double blind placebo controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1996;37:763-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00649.x
11. Reife R, Pledger G, Wu SC. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl 1):S66-71. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb02175.x
12. 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;18(6):759-65. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.07.004
13. Мухин КЮ, Глухова ЛЮ, Петрухин АС и др. Топамакс при монотерапии эпилепсии. Журнал невропатологии и психиатрии. 2004;(8):35-40 [Mukhin KYu, Glukhova LYu, Petrukhin AS, et al. Topamax with monotherapy of epilepsy. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii*. 2004;(8):35-40 (In Russ.)].
14. Трифонова ОЕ, Белоусова ЕД. Побочные действия топирамата. Клиническая эпилептология. 2009;(1):17-22 [Trifonova OE, Belousova ED. Side effects of topiramate. *Klinicheskaya Epileptologiya*. 2009;(1):17-22 (In Russ.)].
15. Холин АА, Заваденко НН, Ильина ЕС и др. Возрастзависимая эффективность и безопасность применения топирамата у пациентов с различными формами эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013;(3):34-41 [Kholin AA, Zavadenko NN, Il'ina ES, et al. Age-Dependent Efficacy and Safety of Topiramate in Patients with Various Forms of Epilepsy. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2013;(3):34-41 (In Russ.)].
16. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Sem Neurol*. 2002;22:27-39. doi: 10.1055/s-2002-33046
17. Карлов ВА, Власов ПН, Фрейдкова НВ. Опыт применения топирамата в комплексной терапии фармакорезистентной эпилепсии. Журнал невропатологии и психиатрии. 2003;(7):21-6 [Karlov VA, Vlasov PN, Freydikova NV. Experience of topiramate application in complex therapy of pharmacoresistant epilepsy. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii*. 2003;(7):21-6 (In Russ.)].
18. Reimers A. New antiepileptic drugs and women. *Review. Seizure*. 2014;23(8):585-91. doi: 10.1016/j.seizure.2014.05.004
19. Luef H. Female issues in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15:78-82. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.023

Поступила 03.04.2018

Исследование одобрено межвузовским комитетом по этике при ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова; оно проводилось ретроспективно путем изучения ранее составленной медицинской документации. Конфликт интересов отсутствует.

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.

Соснина В.Г.<sup>1</sup>, Сарайкин Д.М.<sup>2</sup>, Липатова Л.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>ГУО «Социально-педагогический центр с приютом Первомайского района г. Минска», Минск, Республика Беларусь;<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии

им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>220119, Республика Беларусь, Минск, ул. Тикоцкого, 59; <sup>2</sup>192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

## Гендерные различия «Я»-функционирования сексуальности у больных эпилепсией

**Цель** — изучить гендерные особенности сексуальности как одной из структурных центральных «Я»-функций у больных эпилепсией.

**Пациенты и методы.** Исследование было проведено на выборке из 102 человек при помощи «Я»-структурного теста Г. Аммона (Ich-Struktur-Test nach Ammon — ISTA, 1997).

**Результаты и обсуждение.** Данные исследования показали, что у больных эпилепсией женщин отмечается большая выраженность деструктивных и дефицитарных компонентов таких «Я»-функций, как агрессия, страх, внешнее и внутренне отграничение «Я», нарциссизм, дефицитарность в отношении сексуальности, в сравнении с нормативными данными. Это же зачастую отмечалось и на статистически достоверном уровне в сравнении с другими исследуемыми группами.

**Заключение.** Нарушение всех стержневых функций у больных эпилепсией женщин ведет к невозможности реализации зрелой сексуальности.

**Ключевые слова:** сексуальность; эпилепсия; «Я»-функция; конструктивность; деструктивность; дефицитарность.

**Контакты:** Людмила Валентиновна Липатова; [epilepsy-net@ya.ru](mailto:epilepsy-net@ya.ru)

**Для ссылки:** Соснина ВГ, Сарайкин ДМ, Липатова ЛВ. Гендерные различия «Я»-функционирования сексуальности у больных эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):25-30.

### Gender differences in sexuality Ego-functioning in patients with epilepsy

Sosnina V.G.<sup>1</sup>, Saraykin D.M.<sup>2</sup>, Lipatova L.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Social and Pedagogical Center with Shelter in the Pervomaisky District of Minsk, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup>59, Tikotsky St., Minsk 220119, Republic of Belarus; <sup>2</sup>3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia

**Objective:** to study the gender features of sexuality as one of the structural central ego functions in patients with epilepsy.

**Patients and methods.** The investigation was conducted on a sample of 102 people, by using the Ego Structure Test described by G. Ammon (Ich-Struktur-Test nach Ammon (ISTA), 1997).

**Results and discussion.** This study showed that female patients with epilepsy had a more severity of destructive and deficient components of ego functions, such as aggression, fear, outer and inner ego demarcation, narcissism; sexual deficit as compared to normative data. The same was often noted at a statistically significant level in comparison with other study groups.

**Conclusion.** The impairment of all core functions in female patients with epilepsy leads to the impossible realization of mature sexuality.

**Keywords:** sexuality; epilepsy; Ego function; constructiveness; destructiveness; deficiency.

**Contact:** Lyudmila Valentinovna Lipatova; [epilepsy-net@ya.ru](mailto:epilepsy-net@ya.ru)

**For reference:** Sosnina VG, Saraykin DM, Lipatova LV. Gender differences in sexuality Ego-functioning in patients with epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018; (Special Issue 1):25-30

doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-25-30

На сегодняшний день при изучении сексуальной сферы больных эпилепсией (БЭ) исследователи отдают предпочтение преимущественно биологическим факторам, т. е. исключительно физиологической стороне интимной жизни [1–7]. Влияние личностных особенностей у БЭ на сексуальную сферу, при том что длительность данного заболевания специфическим образом сказывается на личностных характеристиках БЭ, в современных исследованиях никак не отражено [8]. Однако значение личностных характеристик для формирования сексуальности нельзя недооценивать. Так, например, Г. Аммон (1995) считает, что личность человека представлена «Я»-функциями разного уровня, которые объ-

единены в идентичность [9]. Ядром личности являются бес-сознательные функции, к которым относятся агрессия, страх, внешнее и внутреннее «Я»-отграничение, нарциссизм и сексуальность, с различным соотношением конструктивной, деструктивной и дефицитарной составляющих. Развитие сексуальности во многом определяется уровнем функционирования других основных стержневых структур, так как она является следствием их роста. Например, оно зависит от способности к конструктивному страху и успешному «Я»-отграничению, поскольку они создают основу для автономии, построения открытых доверительных отношений без эмоциональной зависимости и страха. Вследствие

того что поведение человека является динамичным и во многом эта динамика определяется контекстом отношений с окружающим миром, данная структура развивается и изменяется за счет приобретенного опыта общения с другими людьми, т. е. постоянного процесса идентификации с ними [9–11].

На основе данной теории в 1995 г. Г. Аммоном и его сотрудниками был разработан опросник для диагностики центральных личностных функций, который зарекомендовал себя как успешный инструмент для исследования особенностей личностной структуры и ее динамики на различных группах больных и здоровых людей, помогающий наметить мишени для психотерапии [10–14].

**Целью** исследования было изучение особенностей сексуальности как одной из центральных и стержневых «Я»-функций у БЭ.

**Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 102 респондента в возрасте от 19 до 45 лет. Средний возраст для БЭ составил 30,5 года, для условно здоровых респондентов (УЗР) – 28,12 года. Основную группу составили 52 респондента (27 мужчин и 25 женщин), имеющих верифицированный диагноз «эпилепсия» и находящихся на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», контрольную – 50 УЗР (25 женщин и 25 мужчин). УЗР, в сравнении с БЭ, отличались более высоким уровнем образования и чаще были трудоустроены. Респонденты обеих групп имели схожий семейный статус: более 60% из них никогда не состояли в браке.

Психологическое исследование включало «Я»-структурный тест Г. Аммона (Ich-Struktur-Test nach Ammon – ISTA, 1997), модифицированный Ю.Я. Тупицыным и В.В. Бочаровым (1998). Для выявления различий между группами использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни; компьютерная обработка осуществлялась с помощью пакета программ SPSS версии 17.0. При сравнении средних данных с нормативными показателями использовался критерий Крамера–Уэлча; компьютерная обработка производилась с помощью программы Statistica версии 13.3.

**Результаты и обсуждение.** Обнаружились статистически значимые различия между исследуемыми группами. Различия по шкале *дефицитарной агрессии* ( $A_3$ ) между больными эпилепсией мужчинами (МБЭ) и условно здоровыми мужчинами (МУЗ) ( $U=219$ ,  $p \leq 0,05$ ) указывают на то, что МБЭ более свойственны пассивность и уклонение от ситуаций, связанных с конкуренцией. В интимных отношениях это может проявляться, например, в уступчивости партнеру, в желании проявления инициативы со стороны партнера.

По шкале *деструктивного страха* ( $C_2$ ) были выявлены статистически значимые различия между МБЭ и больными эпилепсией женщинами (ЖБЭ) ( $U=195$ ,  $p \leq 0,05$ ), ЖБЭ и условно здоровыми женщинами (ЖУЗ) ( $U=167$ ,  $p \leq 0,01$ ), что указывает на более высокий уровень тревожности и в целом на наличие необоснованных страхов, затрагивающих отношения с противоположным полом у ЖБЭ.

В отношении *дефицитарного страха* ( $C_3$ ) между МУЗ и ЖУЗ были обнаружены статистически значимые различия ( $U=212$ ,  $p \leq 0,05$ ) указывающие на то, что ЖУЗ более склонны к рискованным поступкам, чем МУЗ.

По показателю *конструктивности внешних ограничений* «Я» ( $O_1$ ) были зафиксированы статистически значимые

различия между МБЭ и ЖБЭ ( $U=152$ ,  $p \leq 0,001$ ), между МУЗ и ЖУЗ ( $U=205$ ,  $p \leq 0,05$ ), а также между МБЭ и МУЗ ( $U=210$ ,  $p \leq 0,05$ ). Это указывает на то, что мужчинам свойственно выстраивать более гибкие границы с окружающими, лучше отделять свои потребности от потребностей других. В сексуальном поведении это может проявляться в том, что мужчины чаще стремятся достичь желаемого, не пренебрегают типом своей половой конституции, в то время как женщины чаще идут на уступки, не всегда прислушиваясь к своим потребностям и желаниям. Большую конструктивность внешних границ у МБЭ в сравнении с МУЗ можно объяснить желанием МУЗ построить отношения с партнером, за счет чего они могут проявлять некоторую гибкость, однако при этом испытывать внутреннее напряжение и недовольство существующей ситуацией.

Что касается *дефицитарности внешних ограничений* «Я» ( $O_2$ ), статистически значимые различия были отмечены между МБЭ и ЖБЭ ( $U=171$ ,  $p \leq 0,01$ ) и между ЖБЭ и ЖУЗ ( $U=161$ ,  $p \leq 0,01$ ). Полученные данные говорят о том, что ЖБЭ в большей степени свойственно чрезмерно подстраиваться под окружающих, заражаться чувствами и эмоциями других, зачастую принимая их как свои собственные. Также ЖБЭ в меньшей степени способны говорить «нет» и больше беспокоятся за ситуации, связанные с межличностным общением. В сексуальной сфере это может находить отражение в игнорировании потребностей своей половой конституции, нарушении диапазона приемлемости, полной поглощенности партнером, непереносимости чувства одиночества в сравнении с МБЭ и ЖУЗ.

В отношении *дефицитарного внутреннего ограничения* «Я» ( $O_3$ ) были выявлены статистически значимые различия между МУЗ и ЖУЗ ( $U=201$ ,  $p \leq 0,05$ ), что говорит о большей иррациональности ЖУЗ, их большей импульсивности, погруженности в свои мечты и фантазии.

По шкале *конструктивной сексуальности* ( $S_1$ ) были обнаружены статистически значимые различия между МБЭ и ЖБЭ ( $U=215$ ,  $p \leq 0,05$ ) и между МУЗ и ЖУЗ ( $U=208$ ,  $p \leq 0,05$ ). Данные различия, на наш взгляд, обусловлены преимущественно гендерными стереотипами в отношении сексуальной сферы, которые предписывают большую свободу и дозволенность в сексуальных отношениях мужчинам.

В отношении *дефицитарной сексуальности* ( $S_2$ ) статистически значимые различия были выявлены между МБЭ и ЖБЭ ( $U=178$ ,  $p \leq 0,01$ ), между ЖУЗ и ЖБЭ ( $U=146$ ,  $p \leq 0,01$ ) и между МУЗ и МБЭ ( $U=233$ ,  $p \leq 0,05$ ). Полученные данные говорят о том, что ЖБЭ в сравнении с ЖУЗ и МБЭ чаще не проявляют интереса к сексуальной тематике, им свойственна более низкая сексуальная активность, они чаще воспринимают сексуальные контакты как формальную обязанность, которая предоставляет возможность создания семьи и реализации репродуктивной функции. У МБЭ в сравнении с МУЗ отмечается снижение сексуальной активности, большая бедность эротического фантазирования, их сексуальная сфера чаще окрашена тревогой. В табл. 1 представлены различия в отношении «Я»-функционирования исследуемых групп.

В табл. 2 представлены данные, полученные на статистически значимом уровне, в отношении «Я»-функционирования исследуемых групп, при сравнении с нормативными показателями.

**1. Агрессия.** На рис. 1 представлены эмпирические данные в отношении агрессии. У ЖУЗ и МБЭ показатели *деструктивной агрессии* превышают нормативные на статистически достоверном уровне ( $p=0,01$ ), что говорит о том, что им свойственны конфликтность, вспышки агрессии, приводящие к деструктивным поступкам, саморазрушительное агрессивное поведение. У ЖБЭ показатели по шкале как *деструктивной*, так и *дефицитарной агрессии* превышают нормативные на статистически достоверном уровне ( $p=0,01$  и  $p=0,05$  соответственно). Это указывает на то, что ЖБЭ наиболее характерны трудности в установлении теплых межличностных отношений, они то боятся проявлять свои истинные чувства, то выражают их в неадекватно агрессивной форме, неспособны поддерживать длительные отношения вплоть до прерывания контакта. Конструктивное проявление агрессии наиболее свойственно МУЗ.

**2. Страх.** На рис. 2 представлены эмпирические данные в отношении такой «Я»-функции, как страх. Так, МБЭ свойственно проявление *деструктивного страха* выше нормативных показателей на статистически достоверном уровне ( $p=0,05$ ), что говорит о повышенной тревожности, наличии нереалистичных страхов, особенно при построении межличностных отношений. У ЖУЗ показатели *дефицитарного страха* превышают нормативные ( $p=0,05$ ), что проявляется в неспособности чувствовать потенциально опасные ситуации, склонности к рискованным поступкам. У ЖБЭ данные по шкалам *деструктивного* и *дефицитарного страха* превышают нормативные показатели на статистически достоверном уровне ( $p=0,001$ ), что говорит о высоком уровне тревожности, наличии нереалистичных переполняющих страхов, невозможности действовать адекватным образом при столкновении с угрожающими ситуациями. Реалистично оценивать по-

Таблица 1. Ранговые показатели и уровень достоверности по методике «Я»-структурного теста Г. Аммона (ISTA) в исследуемых группах

| №  | Показатели ISTA | Ранги        |              |              |              |              |              |              |              | p                |
|----|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------|
|    |                 | 1<br>ЖБЭ     | 2<br>ЖУЗ     | 3<br>МБЭ     | 4<br>МУЗ     | 5<br>ЖБЭ     | 6<br>МБЭ     | 7<br>ЖУЗ     | 8<br>МУЗ     |                  |
| 1  | A <sub>1</sub>  | 24,19        | 25,78        | 24,69        | 28,46        | 23,60        | 28,13        | 22,72        | 28,28        | СНД              |
| 2  | A <sub>2</sub>  | 25,58        | 24,44        | 28,87        | 23,94        | 26,23        | 25,80        | 27,58        | 23,42        | СНД              |
| 3  | A <sub>3</sub>  | 28,02        | 22,10        | <b>30,87</b> | <b>21,78</b> | 27,27        | 24,87        | 27,54        | 23,46        | 2*               |
| 4  | C <sub>1</sub>  | 22,90        | 27,02        | 26,78        | 26,20        | 22,71        | 28,93        | 24,00        | 27,00        | СНД              |
| 5  | C <sub>2</sub>  | <b>30,52</b> | <b>19,70</b> | 28,67        | 24,16        | <b>31,38</b> | <b>21,22</b> | 27,12        | 23,88        | 1**<br>3*        |
| 6  | C <sub>3</sub>  | 25,27        | 24,74        | 24,98        | 28,14        | 29,44        | 22,94        | <b>29,50</b> | <b>21,50</b> | 4*               |
| 7  | O <sub>1</sub>  | 25,60        | 24,42        | <b>31,20</b> | <b>21,42</b> | <b>18,83</b> | <b>32,37</b> | <b>21,20</b> | <b>29,80</b> | 2*<br>3***<br>4* |
| 8  | O <sub>2</sub>  | 27,94        | 22,18        | 27,52        | 25,40        | 30,13        | 22,33        | 27,82        | 23,18        | СНД              |
| 9  | O <sub>3</sub>  | <b>30,77</b> | <b>19,46</b> | 27,35        | 25,58        | <b>32,35</b> | <b>20,35</b> | 25,72        | 25,28        | 1**<br>3**       |
| 10 | O' <sub>1</sub> | 27,42        | 22,68        | 28,70        | 24,12        | 25,13        | 26,78        | 23,46        | 27,54        | СНД              |
| 11 | O' <sub>2</sub> | 27,85        | 22,26        | 28,63        | 24,20        | 25,40        | 26,54        | 23,98        | 27,02        | СНД              |
| 12 | O' <sub>3</sub> | 27,85        | 22,26        | 29,33        | 23,44        | 30,19        | 22,28        | <b>29,94</b> | <b>21,06</b> | 4*               |
| 13 | N <sub>1</sub>  | 24,77        | 25,22        | 27,04        | 25,92        | 26,06        | 25,94        | 26,48        | 24,52        | СНД              |
| 14 | N <sub>2</sub>  | 27,54        | 22,56        | 26,57        | 26,42        | 29,52        | 22,87        | 27,06        | 23,94        | СНД              |
| 15 | N <sub>3</sub>  | 28,58        | 21,56        | 29,81        | 22,92        | 27,71        | 24,48        | 26,76        | 24,24        | СНД              |
| 16 | S <sub>1</sub>  | 21,58        | 28,28        | 23,56        | 29,68        | <b>21,46</b> | <b>30,04</b> | <b>21,32</b> | <b>29,68</b> | 3*               |
| 17 | S <sub>2</sub>  | 21,08        | 28,76        | 24,28        | 28,90        | 25,69        | 26,28        | 26,62        | 24,38        | СНД              |
| 18 | S <sub>3</sub>  | <b>31,40</b> | <b>18,86</b> | <b>30,35</b> | <b>22,34</b> | <b>32,08</b> | <b>20,59</b> | 28,30        | 22,70        | 1**<br>2*<br>3** |

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ . СНД – статистически не достоверно.

тенциально опасные ситуации и совладать со своими страхами наиболее характерно для МУЗ.

**3. Внешнее отграничение «Я».** Показатели по шкале внешнего отграничения «Я» отображены на рис. 3. У ЖБЭ на статистически достоверном уровне значимости данные по *деструктивной и дефицитарной шкалам* превышают нормативные, а по *конструктивной* — ниже нормативных ( $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ ;  $p \leq 0,01$ ). Это указывает на то, что ЖБЭ свойственны неуверенность и скованность в общении, незаинтересованность проблемами других людей, замкнутость, вплоть до ухода от социальных контактов, либо, на-

против, они могут нарушать межличностную дистанцию в отношениях, чрезмерно ориентироваться на оценки других, им свойственно желание угодить, они стремятся к выстраиванию симбиотических отношений. Также в сравнении с нормативными показателями обнаружены статистически значимые различия у ЖУЗ по *шкале конструктивности*, а у МУЗ — по *дефицитарной шкале* ( $p \leq 0,05$ ). Но так как значения по *деструктивной и дефицитарной шкалам* у них не превышают нормативные, то можно говорить о способности к выстраиванию гибких границ в отношениях с окружающими у ЖУЗ и МУЗ.

#### 4. Внутреннее отграничение «Я».

Показатели по шкале внутреннего отграничения «Я» отображены на рис. 4. У МБЭ и ЖБЭ обнаружилось статистически значимые различия в сравнении с нормативными показателями по *деструктивности* ( $p \leq 0,05$ ) и *дефицитарности* ( $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ ) *внутреннего отграничения «Я»*. Данные различия указывают на то, что БЭ в большей степени свойственны рациональность, стремление к выстраиванию формальных отношений с другими, а также импульсивность и погруженность в свои мечты и фантазии.

В сравнении с нормативными показателями были выявлены статистически значимые различия у ЖУЗ по *конструктивности* ( $p \leq 0,05$ ) и *дефицитарности* ( $p \leq 0,001$ ) *внутреннего отграничения «Я»*; это говорит о том, что ЖУЗ свойственна импульсивность; кроме того, они могут испытывать трудности в контроле своего эмоционального состояния. Для МУЗ наиболее характерна конструктивность внутренних отграничений «Я».

**5. Нарциссизм.** Показатели по шкале нарциссизма представлены на рис. 5. У ЖБЭ, по шкалам *деструктивного и дефицитарного нарциссизма* в сравнении с нормативными, обнаружилось статистически значимые различия ( $p \leq 0,001$ ), что указывает на достаточно противоречивую самооценку ЖБЭ, их нестабильное отношение к себе, ощущение себя малозначимыми, забытыми другими, неумение принимать помощь и критику, обидчивость. У МБЭ отмечаются отличия, в сравнении с нормативными показателями ( $p \leq 0,01$ ), по шкале *дефицитарного нарциссизма*, что указывает на неуверенность в себе, зависимость от мнения других, ощущение своей ненужности. У ЖУЗ наблюдаются отличия по *деструктивному нарциссизму* в сравнении с нормативными данными ( $p \leq 0,05$ ), что указывает на некоторые трудности в межличностных кон-

Таблица 2. Соотношение средних значений и уровней достоверности, в сравнении с нормативными данными, по методике «Я»-структурного теста Г. Аммона (ISTA) в исследуемых группах,  $M \pm \delta$

| №  | Показатели      |                  | Группа           |                  |                  |           | Норма (N)                       | p |
|----|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------|---------------------------------|---|
|    | ISTA            | ЖБЭ (1)          | МБЭ (2)          | ЖУЗ (3)          | МУЗ (4)          |           |                                 |   |
| 1  | A <sub>1</sub>  | 8,83±2,74        | 9,74±1,99        | 9,16±2,54        | 10,24±1,83       | 9,58±2,22 | СНД                             |   |
| 2  | A <sub>2</sub>  | <b>6,08±2,48</b> | <b>6±2,93</b>    | <b>5,92±2,88</b> | 5,28±2,59        | 4,29±3    | 1-N**<br>2-N**<br>3-N**         |   |
| 3  | A <sub>3</sub>  | <b>4,92±1,89</b> | 4,63±2,11        | 4,12±2,65        | 3,32±1,93        | 3,89±2,06 | 1-N*                            |   |
| 4  | C <sub>1</sub>  | 7,92±2,06        | 8,89±2,3         | 8,48±2,18        | 9±1,55           | 8,28±2,21 | СНД                             |   |
| 5  | C <sub>2</sub>  | <b>4,46±2,7</b>  | <b>2,56±2,58</b> | 2,4±2,48         | 1,6±1,41         | 1,62±1,98 | 1-N***<br>2-N*                  |   |
| 6  | C <sub>3</sub>  | <b>5,04±2,35</b> | 4,07±2,61        | <b>4,96±1,84</b> | 4,28±1,92        | 3,87±2,2  | 1-N***<br>3-N*                  |   |
| 7  | O <sub>1</sub>  | <b>7,42±2,26</b> | 9,26±1,16        | <b>7,16±2,48</b> | 8,56±1           | 8,59±2,23 | 1-N**<br>3-N*                   |   |
| 8  | O <sub>2</sub>  | <b>5,12±2,19</b> | 3,92±2,16        | 4,16±2,39        | <b>3,4±1,58</b>  | 4,16±1,65 | 1-N**<br>4-N*                   |   |
| 9  | O <sub>3</sub>  | <b>6,37±2,57</b> | 4,22±2,44        | 4,12±2,73        | 3,68±1,86        | 3,54±2,23 | 1-N***                          |   |
| 10 | O' <sub>1</sub> | 9,42±1,93        | 9,59±1,84        | <b>8,8±1,71</b>  | 9,36±1,47        | 9,83±2,06 | 3-N*                            |   |
| 11 | O' <sub>2</sub> | <b>4,5±2,38</b>  | <b>4,55±1,8</b>  | 3,52±1,96        | 3,96±1,9         | 3,72±1,65 | 1-N*<br>2-N*                    |   |
| 12 | O' <sub>3</sub> | <b>7,87±2,85</b> | <b>6,11±3,15</b> | <b>6,8±2,87</b>  | 4,92±2,98        | 4,77±2,49 | 1-N***<br>2-N**<br>3-N***       |   |
| 13 | N <sub>1</sub>  | 8,67±2,66        | 8,81±2,18        | 8,96±2,07        | 8,92±1,8         | 8,86±2,08 | СНД                             |   |
| 14 | N <sub>2</sub>  | <b>5,33±2,63</b> | 4,07±2,51        | <b>4,28±2,37</b> | 3,8±1,94         | 3,47±1,98 | 1-N***<br>3-N*                  |   |
| 15 | N <sub>3</sub>  | <b>4,21±2,89</b> | <b>3,59±2,87</b> | 2,8±2,45         | 2,4±2,31         | 2,48±2,03 | 1-N***<br>2-N**                 |   |
| 16 | S <sub>1</sub>  | 8,12±2,79        | 9,52±3,25        | 9,2±2,94         | <b>10,8±1,19</b> | 8,53±2,86 | 4-N***                          |   |
| 17 | S <sub>2</sub>  | 4,25±2,23        | 4,26±2,68        | <b>5,44±1,92</b> | 5,08±2,14        | 4,33±2,58 | 3-N*                            |   |
| 18 | S <sub>3</sub>  | <b>3,87±2,44</b> | <b>2,03±1,67</b> | <b>1,8±1,73</b>  | <b>1,28±1,81</b> | 2,97±2,14 | 1-N*<br>2-N*<br>3-N**<br>4-N*** |   |

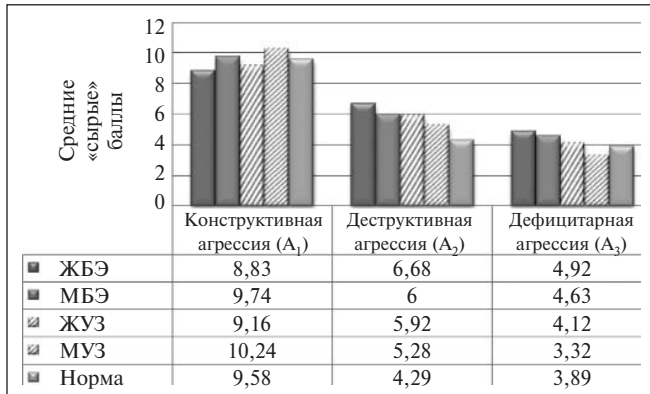


Рис. 1. Показатели функционирования агрессии в исследуемых группах

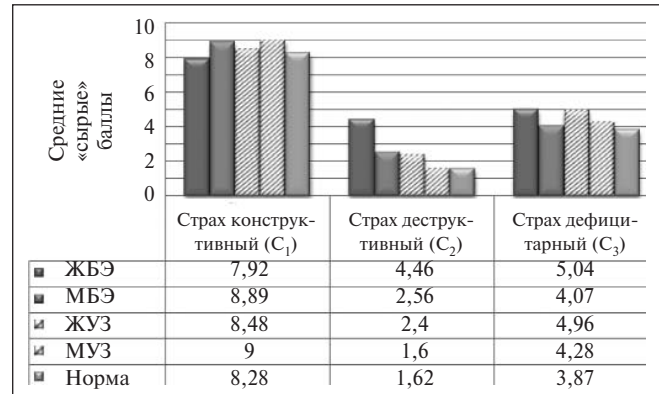


Рис. 2. Показатели функционирования страха в исследуемых группах

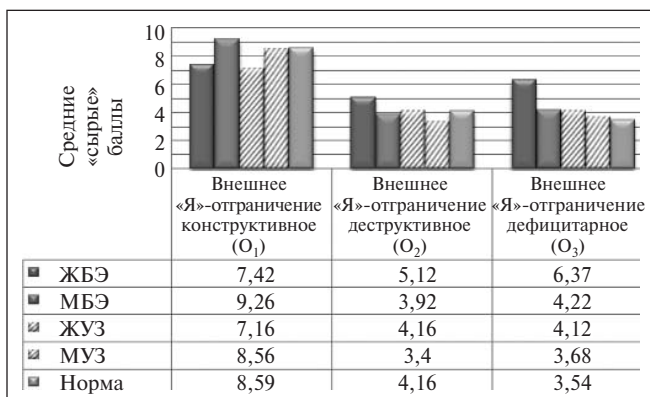


Рис. 3. Показатели функционирования внешнего отграничения «Я» в исследуемых группах

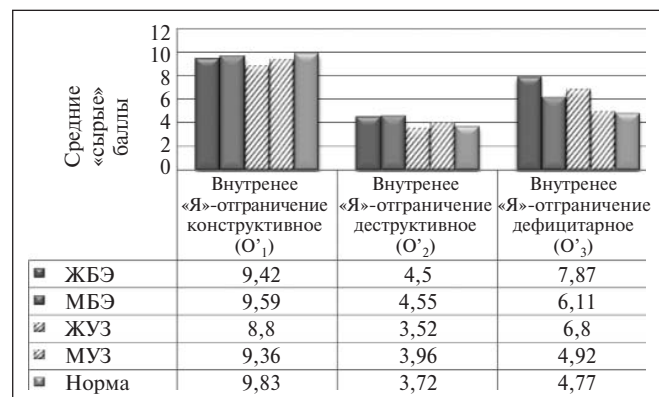


Рис. 4. Показатели функционирования внутреннего отграничения «Я» в исследуемых группах

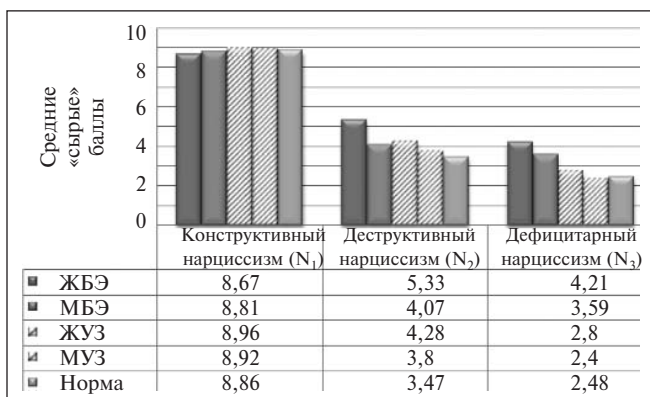


Рис. 5. Показатели функционирования нарциссизма в исследуемых группах

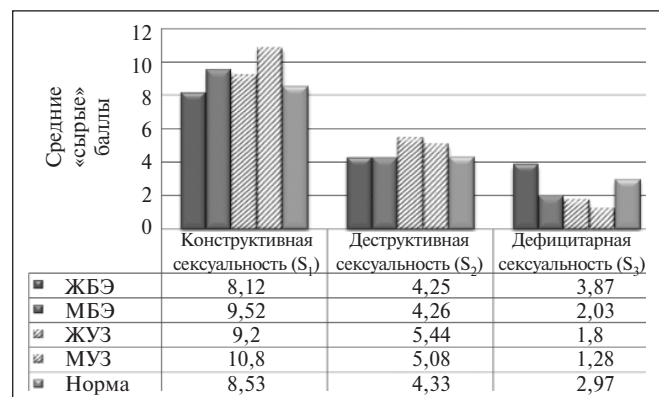


Рис. 6. Показатели функционирования сексуальности в исследуемых группах

тактах, непереносимость критики, обидчивость. Наиболее положительное отношение к себе наблюдается у МУЗ.

**6. Сексуальность.** Показатели по шкале сексуальности отображены на рис. 6. В отношении дефицитарной сексуальности между всеми группами и нормативными показателями обнаружилось статистически значимые различия. Только у ЖБЭ они были выше нормативных ( $p \leq 0,05$ ), а у всех остальных групп — ниже (МБЭ —  $p \leq 0,05$ ; ЖУЗ —  $p \leq 0,01$ ; МУЗ —  $p \leq 0,001$ ). Низкие значения означают мини-

мум табу относительно сексуальной сферы, свободу сексуального самовыражения, высокие же показатели говорят о низкой сексуальной активности, негативном отношении к сексуальной жизни, отказе от сексуальных отношений.

Стоит отметить, что показатели у УЗР, превышающие нормативные в отношении конструктивной (МУЗ —  $p \leq 0,001$ ) и деструктивной (ЖУЗ —  $p \leq 0,05$ ) сексуальности и низкие по дефицитарной сексуальности (МУЗ —  $p = 0,001$ ; ЖУЗ —  $p \leq 0,01$ ), могут свидетельствовать о том, что сексуальность со-

временных мужчин и женщин все больше освобождается от некогда заданных стереотипов и норм. Современные мужчины и женщины чаще допускают смелые эксперименты в сексуальной сфере (альтернативные формы секса, групповой секс, экстремальные виды секса и др.). Однако за счет большей сексуальной свободы на сегодняшний день все чаще отмечается нарушение интимности между партнерами [15, 16].

### Заключение

Обобщая данные проведенного исследования, можно отметить, что у больных эпилепсией наблюдаются различия в «Я»-функционировании в сравнении как с УЗР, так и с нор-

мативными показателями. Наибольшее внимание привлекают особенности «Я»-функционирования у ЖБЭ. У них отмечается нарушение всех стержневых функций: большая выраженность деструктивных и дефицитарных компонентов таких «Я»-функций, как агрессия, страх, внешнее и внутреннее отграничение «Я», нарциссизм; дефицитарность в отношении сексуальности, в сравнении с МБЭ, ЖУЗ и нормативными данными, что приводит к невозможности реализации зрелой сексуальности. Для решения выявленных проблем следует применять специально разработанные психокоррекционные программы, которые позволяют улучшить качество жизни и социальное функционирование БЭ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hellmis E. Sexual problems in males with epilepsy – An interdisciplinary challenge! *Seizure*. 2008;17(2):136-40. doi: 10.1016/j.seizure.2007.11.011
- Nikoobakht M, Motamedi M, Orandi A, et al. Sexual dysfunction in epileptic men. *Urol J*. 2007;4(2):222-6.
- Zelena V, Kuba R, Pohanka M, et al. Sexual functions in women with focal epilepsy. A preliminary study. *Epileptic Disord*. 2007;9(1):83-92.
- Громов СА, Липатова ЛВ, Якунина ОН, Киссин МЯ. Комплексная медико-психологическая диагностика и реабилитация больных, страдающих эпилепсией с психическими расстройствами: Методические рекомендации. Санкт-Петербург; 2012. 21 с. [Gromov SA, Lipatova LV, Yakunina ON, Kissin MYa. *Kompleksnaya mediko-psikhologicheskaya diagnostika i reabilitatsiya bol'nykh, stradayushchikh epilepsiy s psikhicheskimi rasstroystvami: Metodicheskie rekomendatsii* [Complex medical and psychological diagnostics and rehabilitation of patients suffering from epilepsy with mental disorders. Guidelines]. St. Petersburg; 2012. 21 p. (In Russ.)].
- Липатова ЛВ. Медико-социальные аспекты риска осложнений жизни у больных эпилепсией: Дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 1999. 191 с. [Lipatova LV. *Mediko-sotsial'nye aspekty riska oslozheniy zhizni u bol'nykh epilepsiy: Diss. ... kand. med. nauk* [Medico-social aspects of life complications risk in patients with epilepsy: a dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences]. St. Petersburg; 1999. 191 p. (In Russ.)].
- Липатова ЛВ, Мазо ГЭ, Жуков НЭ. Расстройства биполярного спектра при эпилепсии: актуальное состояние проблемы. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016;(3):30-40 [Lipatova LV, Mazo GE, Zhukov NE. Disorders of the bipolar spectrum in epilepsy: the current state of the problem. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva* = *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016;(3): 30-40 (In Russ.)].
- Липатова ЛВ, Якунина ОН, Сивакова НА и др. Расстройства биполярного спектра при эпилепсии: клинико-психологическое исследование. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017;(3):28-34 [Lipatova LV, Yakunina ON, Sivakova NA, et al. Disorders of the bipolar spectrum in epilepsy: clinical and psychological research. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva* = *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2017;(3): 28-30 (In Russ.)].
- Васильченко ГС, редактор. Частная сексопатология: В 2-х томах. Москва: Медицина; 1983. Т. 2. 352 с. [Vasilchenko GS. *Chastnaya seksopatologiya* [Private sexopathology]: In 2 vol. Moscow: Medicina; 1983. Vol. 2. 352 p. (In Russ.)].
- Аммон Г. Динамическая психиатрия. Санкт-Петербург: НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 1995. 200 с. [Ammon G. *Dinamicheskaya psikhiiatriya* [Dynamic Psychiatry]. St. Petersburg. V.M. Bekhterev National Research Institute of Psychiatry and Neurology; 1995. 200 p. (In Russ.)].
- Кабанов ММ, Незнанов НГ, редакторы. Очерки динамической психиатрии. Транскультуральное исследование. Санкт-Петербург: Институт им. В.М. Бехтерева; 2003. 438 с. [Kabanov MM, Neznakov NG. *Ocherki dinamicheskoy psikhiiatrii. Transkultural'noe issledovanie* [Essays on dynamic psychiatry. Transcultural research]. St. Petersburg: V.M. Bekhterev Institute; 2003. 438 p. (In Russ.)].
- Сарайкин ДМ, Бочаров ВВ, Васильева АВ. Особенности мотивации и ее связь с личностными характеристиками больных пограничными нервно-психическими расстройствами. Сообщение 1. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2008;(2):16-9 [Saraykin DM, Bocharov VV, Vasilyeva AV. Features of motivation and its connection with personal characteristics of patients with borderline neuropsychic disorders. Message 1. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva* = *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2008;(2):16-9 (In Russ.)].
- Сарайкин ДМ, Бочаров ВВ, Васильева АВ. Особенности мотивации и ее связь с личностными характеристиками больных пограничными нервно-психическими расстройствами. Сообщение 2. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2008;(3):25-6 [Saraykin DM, Bocharov VV, Vasilyeva AV. Features of motivation and its connection with personal characteristics of patients with borderline neuropsychic disorders. Message 2. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva* = *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2008; (3):25-6 (In Russ.)].
- Сарайкин ДМ, Бабин СМ, Бочаров ВВ и др. Значение супервизии в психотерапии затяжных форм невротических расстройств. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2012;(2):26-34 [Saraykin DM, Babin SM, Bocharov VV, et al. The role of supervision in psychotherapeutic treatment of lingering forms of neurotic disorders. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva* = *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2012;(2):26-34 (In Russ.)].
- Сарайкин Д. Мотивация как характеристика социальной энергии. *Dynamic Psychiatry*. 2008;41:315-22.
- Короленко ЦП. Интимность. Москва: Академический Проект; Гаудеамус; 2012. 239 с. [Korolenko TsP. *Intimnost'* [Intimacy]. Moscow: Academic Project; Gaudeamus; 2012. 239 p. (In Russ.)].
- Короленко ЦП. Сексуальность в пост-современном мире. Москва: Академический Проект; Культура; 2011. 326 с. [Korolenko TsP. *Seksual'nost' v postsovremennom mire* [Sexuality in the post-modern world]. Moscow: Academic Project; Culture; 2011. 326 p. (In Russ.)].

Поступила 13.05.2018

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.<sup>1</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>1,2</sup>, Дмитренко Д.В.<sup>1</sup>, Ким К.Т.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр неврологии и психиатрии

им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; <sup>2</sup>192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

## Нейрофизиологические аспекты юношеской миоклонической эпилепсии

Изложены современные сведения об электроэнцефалографических особенностях юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), современные данные о нейрофизиологии ЮМЭ в России и за рубежом.

**Материалы и методы.** Проведен литературный поиск доступных полнотекстовых публикаций, посвященных электроэнцефалографии и нейрофизиологии ЮМЭ в мире и в Российской Федерации, в российских и зарубежных базах данных.

**Результаты и обсуждение.** Анализ литературы показал наличие особенностей паттерна электроэнцефалографии у больных ЮМЭ, к которым следует отнести атипичную морфологию комплексов спайк-медленная волна, амплитудную асимметрию, фокальные разряды, фокальное начало пароксизмов, фокальное смещение пароксизмов и наличие генерализованного пароксизмального быстрого ритма.

Анализ литературы свидетельствует о необходимости информирования врачей неврологов первичного звена здравоохранения, клинических нейрофизиологов, эпилептологов об электроэнцефалографических особенностях ЮМЭ с целью своевременной диагностики заболевания, исключения назначения неадекватной терапии.

**Ключевые слова:** юношеская миоклоническая эпилепсия; диагностика; электроэнцефалография; нейрофизиология; обзор.

**Контакты:** Наталья Алексеевна Шнайдер; [NASchnaider@yandex.ru](mailto:NASchnaider@yandex.ru)

**Для ссылки:** Шилкина ОС, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Ким КТ. Нейрофизиологические аспекты юношеской миоклонической эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):31-37.

### Juvenile myoclonic epilepsy: neurophysiological aspects

Shilkina O.S.<sup>1</sup>, Shnaider N.A.<sup>1,2</sup>, Dmitrenko D.V.<sup>1</sup>, Kim K.T.<sup>1</sup><sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>V.M. Bekhterev

National Medical Research Center, of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup>1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022; <sup>2</sup>3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019

The review presents an update on the electroencephalographic characteristics and neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy (JME) in Russia and foreign countries.

**Materials and methods.** The authors have performed a literary search for the full-text publications on JME electroencephalography and neurophysiology worldwide and in the Russian Federation, which are available in Russian and foreign databases.

**Results and discussion.** Analysis of the literature suggests that JME patients have some electroencephalographic pattern features that include the atypical morphology of spike-and-slow-wave complexes, as well as amplitude asymmetry, focal discharges, focal onset of paroxysms, focal paroxysmal shift, and generalized paroxysmal fast rhythm.

The analysis of the literature also indicates that primary care neurologists, clinical neurophysiologists, and epileptologists should be informed about the electroencephalographic characteristics of JME to timely diagnose the disease and to rule out the use of inadequate therapy.

**Keywords:** juvenile myoclonic epilepsy; diagnosis; electroencephalography; neurophysiology; review.

**Contact:** Natalia Alekseevna Shnaider; [NASchnaider@yandex.ru](mailto:NASchnaider@yandex.ru)

**For reference:** Shilkina OS, Shnaider NA, Dmitrenko DV, Kim KT. Juvenile myoclonic epilepsy: neurophysiological aspects. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;(Special Issue 1):31-37.

doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-31-37

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) представляет собой форму идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсии (ИГЭ), диагностика которой основана на строгих клинических и электроэнцефалографических (ЭЭГ-) критериях, предложенных Международной противозлептической лигой (ILAE). В основу ее дифференциации положены тип и возраст дебюта приступов [1].

По данным эпидемиологических исследований, в разных странах частота встречаемости ЮМЭ варьирует от 9,6 до 41% среди ИГЭ и от 1,07 до 10,2% среди всех форм эпилепсии. Точную частоту встречаемости ЮМЭ трудно оценить в связи с тем, что ее диагностика часто запаздывает, диагноз устанавливается ретроспективно, чаще при развитии первого генерализованного тонико-клонического припадка (ГТКП). Кроме того, при постановке диагноза не все

гда соблюдаются положения Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов [2–4]. Это приводит к снижению качества жизни больных ЮМЭ, а также к прогрессированию заболевания на фоне неадекватной терапии и побочных эффектов от неэффективных методов лечения [5]. В связи с этим своевременная диагностика ЮМЭ имеет решающее значение для успешного контроля над приступами [4].

Несмотря на высокую частоту встречаемости, кажущуюся простоту и яркость клинической картины ЮМЭ, имеются определенные особенности данного заболевания. Особый интерес представляет исследование атипичных ЭЭГ-характеристик у пациентов с ЮМЭ на фоне усовершенствования ее диагностики, методов лечения и профилактики в семьях с отягощенным по ЮМЭ анамнезом, а также снижения риска возможных неблагоприятных исходов.

**Целью** данного исследования является поиск и системный анализ доступных публикаций, посвященных нейрофизиологии и ЭЭГ-особенностям ЮМЭ, опубликованных в мире и в Российской Федерации.

**Материалы и методы. Литературный поиск.** Литература по нейрофизиологии и ЭЭГ при ЮМЭ была изучена посредством поиска данных в научной электронной библиотеке России — eLIBRARY.RU, а также в международных базах данных, включающих PubMed/MedLine, Clinical Key. Поиск литературы был ограничен русским и/или английским языками. 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 следующие ключевые слова: *юношеская миоклоническая эпилепсия, электроэнцефалография, нейрофизиология*. При изучении литературы в зарубежных базах данных использовались ключевые слова: *juvenile myoclonic epilepsy, electroencephalography, neurophysiology*. Этот вид поиска по ключевым словам был самым практическим выбором.

**Выбор и качественная оценка публикаций.** В обзор были включены исследования, размещенные в упомянутых выше базах данных в виде полнотекстовой версии, а также описания в форме 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 были идентифицированы 1429 публикаций, посвященных проблеме ЮМЭ (1050 зарубежных и 379 российских авторов). ЭЭГ при ЮМЭ посвящены 451 публикация в зарубежных базах данных и 75 публикаций российских авторов; из них только 60 (53 зарубежных + 7 отечественных) публикаций были включены в обзор, основанный на критериях поиска.

**Фоновая активность.** Результаты фоновой записи ЭЭГ у пациентов с ЮМЭ, по данным большинства авторов, соответствуют норме [6]. В некоторых исследованиях указывается аномальная фоновая активность у пациентов с ЮМЭ на фоне плохого контроля над эпилептическими припадками [7]. E. Santiago-Rodríguez и соавт. [8], исследовав фоновую запись ЭЭГ у пациентов с ЮМЭ, выявили, что, несмотря на визуально нормальный фон ЭЭГ, имеется увеличение абсолютной мощности дельта-, альфа- и бета-активности, более выраженной в лобной и теменной областях при про-

ведении спектрального и мощностного топографического картирования.

P. Genton и соавт. [9] установили, что рутинные ЭЭГ пациентов с ЮМЭ были нормальными лишь у 27% из них, неспецифические изменения выявлены в 20% и типичные изменения — в 54% случаев.

**Пароксизмальная интериктальная активность.** Большинство авторов указывают на наличие типичных интериктальных ЭЭГ-изменений при ЮМЭ, представленных генерализованными спайк- или полиспайк-медленноволновыми разрядами 4–6 Гц, длительностью 1–20 с. Как правило, один-три пика предшествуют каждой медленной волне [10, 11]. По данным исследователей, типичные изменения ЭЭГ выявляются в 75–85% случаев ЮМЭ [12, 13].

Кроме того, есть указания на атипичные изменения ЭЭГ при ЮМЭ. Они включают фокальные, односторонние и асимметричные разряды [10, 12, 14, 15], генерализованную пароксизмальную быструю активность, представленную преобладающими бифронтально генерализованными волнами 15–25 Гц, которая регистрируется преимущественно во сне [16, 17].

По данным С.Р. Panayiotopoulos и соавт. [12], фокальные изменения выявлялись у 30,3% пациентов с ЮМЭ.

M.E. Lancman и соавт. [15] при анализе записей ЭЭГ 85 больных с ЮМЭ проанализировали клиническую семиологию припадков на ЭЭГ и отметили асимметрию у 26 (30,6%) больных: у двух пациентов были как клиническая, так и ЭЭГ-асимметрия, у 12 — клиническая асимметрия, а у 12 — исключительно ЭЭГ-асимметрия. Это обусловило задержку диагностики у пациентов с клинической и ЭЭГ-асимметрией, составившую в среднем 9,5 года, в сравнении с пациентами с отсутствием асимметрии (7,5 года). Четырнадцать из 26 пациентов с клинической и ЭЭГ-асимметрией (53,8%) первоначально был поставлен диагноз фокальной эпилепсии.

Высокую распространенность фокальных ЭЭГ-изменений, таких как фокальные медленные волны, спайки, острые волны и фокальное начало генерализованного разряда, отмечают у 36,7% пациентов с ЮМЭ V. Aliberti и соавт. [14]. Более чем у половины пациентов данной группы было выявлено по крайней мере одно фокальное изменение.

P. Genton и соавт. [7] среди 85 пациентов с ЮМЭ выявили фокальные/асимметричные изменения с переходом от одного полушария к другому в пределах одной записи у 15% больных. Этой же группой исследователей среди 56 пациентов с ЮМЭ в 20% случаев обнаружены фокальные и/или асимметричные медленные волны [9].

J.M. Murthy и соавт. [18] при анализе 131 записи ЭЭГ пациентов с ЮМЭ выявили генерализованные спайк- или полиспайк-медленноволновые пароксизмы в 81% случаев. Фокальные изменения ЭЭГ были отмечены в 20,6% записей; наиболее распространенным из них была амплитудная асимметрия. Неправильное толкование ЭЭГ у 28 пациентов послужило причиной неправильной первоначальной диагностики. Диагноз фокальной эпилепсии был поставлен 7 пациентам в связи с односторонними миоклониями и фокальными изменениями на ЭЭГ.

D. Atakli и соавт. [19] среди 76 пациентов с ЮМЭ изменения на ЭЭГ зарегистрировали у 73 (6,1%) пациентов, в том числе генерализованные разряды спайк-/полиспайк-медленная волна — у 86,6% и генерализованные па-

роक्सимальные тета- или дельта-волны у 9,2%. У 19,7% больных ЮМЭ имели место фокальные изменения корковой ритмики.

К.В. Воронкова и соавт. [20] сообщают о наличии фокальных черт на ЭЭГ у 31,5% обследованных ими пациентов с ЮМЭ. По данным К.Ю. Мухина и соавт. [11], сочетание диффузных и регионарных (мультирегионарных) ЭЭГ-паттернов и/или регионарное начало диффузных разрядов выявлялись у трети обследованных больных с ЮМЭ, при этом в пределах одной записи ЭЭГ регионарное начало диффузных разрядов не было устойчивым и варьировало как в разных отведениях в пределах одного полушария, так и в разных гемисферах.

А. Shahnaz и соавт. [21] выявили фокальные изменения на ЭЭГ у 20% пациентов, включая фокальное смещение пароксизмов у 6,66% пациентов, асимметрию разрядов у 10% пациентов, одиночные фокальные всплески спайк/острая-медленная волна у 6,66% и фокальное замедление у 5% пациентов.

U. Seneviratne и соавт. [22] попытались определить и систематизировать полученные результаты ЭЭГ у пациентов с ИГЭ и выделили атипичные черты эпилептиформных изменений, включающие амплитудную асимметрию пароксизмов и всплесков, фокальное начало пароксизмов, регионарное смещение пароксизмов, фокальные разряды, аномальную морфологию пароксизмов, генерализованный пароксизмальный быстрый ритм (ГПБР). Авторами показано, что у 67,9% обследованных пациентов с ЮМЭ присутствовали атипичные изменения ЭЭГ: у 25% — амплитудная асимметрия, у 50% — атипичная морфология пароксизмов, у 7,1% — фокальное начало пароксизмов, у 3,6% — фокализация пароксизмов, у 17,9% — фокальные разряды.

Кроме генерализованных и/или фокальных изменений, есть данные о диффузном или периодическом замедлении корковой ритмики, не связанном с генерализованными спайками. Эти аномалии наблюдаются у 6–11% пациентов с ЮМЭ [13, 23].

Частота ЭЭГ-изменений у пациентов с ЮМЭ по данным разных авторов представлена в таблице.

**Факторы провокации эпилептиформной активности.** Припадки при ЮМЭ провоцируются различными факторами, такими как стресс, усталость, лихорадка и сон, а также более специфическими для ЮМЭ триггерами (например, мигающий солнечный свет, музыка, чтение, мышление, употребление алкоголя, менструация) [29].

Фотосенситивность достаточно часто встречается при ЮМЭ, однако, по данным разных исследователей, частота выявления фотосенситивности при проведении ЭЭГ при рассматриваемом заболевании варьирует в широком диапазоне — от 8 до 90% случаев [19, 26, 30]. Есть данные о более высокой частоте встречаемости фотосенситивности у женщин по сравнению с мужчинами [12, 21, 31–33].

Переходные периоды сна и бодрствования являются более значимыми активаторами пароксизмальной активности при ЮМЭ. При этом насильственное пробуждение является более сильным активатором, чем спонтанное, независимо от стадии сна, во время которого происходит пробуждение [34].

В исследовании М. Billiard и соавт. [35] эпилептиформная активность преимущественно регистрировалась при наступлении сна, при пробуждении и реже в фазу быст-

рого сна. J. Salas Puig и соавт. [36] при исследовании ЭЭГ сна 85 пациентов с ЮМЭ выявили патологические изменения у всех больных, при этом эпилептиформная активность регистрировалась во время медленноволнового сна в 78% случаев и при пробуждении в 25% случаев. У 1/3 пациентов разряды провоцировались фотостимуляцией. Депривация сна являлась провокатором эпилептиформной активности на ЭЭГ в 54,2% случаев ЮМЭ в исследовании, проведенном в Индии, и до 80% — в Пакистане [18].

S. Beniczky и соавт. [31] исследовали ЭЭГ 60 пациентов с ЮМЭ на фоне сна, ритмической фотостимуляции, гипервентиляции, выполнения когнитивных задач. При выполнении когнитивных тестов подавление пароксизмальной активности на ЭЭГ было обнаружено у 29% пациентов, а провокация — у 18% пациентов. Фотопароксизмальный ответ наблюдался у 23% пациентов, ритмическая фотостимуляция провоцировала эпилептиформную активность на ЭЭГ у 10% пациентов, гипервентиляция — у 22% и сон — у 18% пациентов.

**Иctalные изменения.** Миоклонии при ЮМЭ, как правило, проявляются на ЭЭГ генерализованными всплесками комплексов полиспайк-волна 3–4 Гц. Мышечные сокращения происходят одновременно с всплеском спайков, имеющих частоту от 10 до 16 Гц, за которыми следуют медленные волны от 2,5 до 5 Гц. Количество спайков колеблется от 5 до 20 на разряд и соотносится с интенсивностью, а не длительностью каждого приступа. Амплитуда спайков постепенно увеличивается и является максимальной по фронтальным отведениям, где может варьировать от 200 до 300 мкВ. Полиспайк-волновой паттерн часто сохраняется и после прекращения миоклоний и может длиться до нескольких секунд. Миоклонические приступы могут возникать изолированно или многократно повторяться во время регистрации ЭЭГ [37].

Типичные абсансы встречаются в 10–20% (по некоторым данным — до 33%) случаев ЮМЭ [32]. Они обычно короткие и отличаются от абсансов при детской и юношеской абсансной эпилепсии: представлены спайк/даблспайк/полиспайками, наложенными на медленную волну [38].

В случае развития тонико-клонического припадка после миоклонического ЭЭГ выявляет нерегулярные всплески быстрых полиспайков до наступления обычной модели генерализации [6].

**Нейрофизиология.** Механизмы формирования спайк-волновых пароксизмов и генерализованных припадков сложны. Для ЮМЭ характерны разные типы припадков (абсансы, миоклонии, ГТКП), и не известно, един ли их патофизиологический механизм. Ранние исследования в этой области проводились на животных с воспроизведением генетической модели абсансной эпилепсии для изучения механизмов, лежащих в основе формирования спайк-волнового комплекса [39]. Более современные исследования с одновременной записью ЭЭГ и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) обеспечили возможность исследования функции мозга у людей [40]. Электроклиническим прототипом ИГЭ являются абсансы, но существует несколько теорий, объясняющих их патофизиологию.

«Центрэнцефальная теория» стала первым предложенным механизмом в противопоставлении теории пейсмекера в мозге, согласно которой ответственность за развитие генерализованной судорожной активности принадлежит промежуточному мозгу [41].

## Частота встречаемости ЭЭГ-изменений у пациентов с ЮМЭ

| Страна, год исследования | Число пациентов/выборка | Аномалии ЭЭГ                                                                                                                                                                                                              | Частота выявления, %                                       | Источник |
|--------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------|
| Англия, 1994 г.          | 66                      | Всего изменений ЭЭГ<br>Фокальные изменения<br>Фотосенситивные разряды                                                                                                                                                     | 84,9<br>30,3<br>27,3                                       | [12]     |
| США, 1994 г.             | 85                      | Асимметрия<br>В том числе:<br>ЭЭГ- и клиническая асимметрия<br>клиническая асимметрия<br>ЭЭГ-асимметрия                                                                                                                   | 30,6<br>2,3<br>14,1<br>14,1                                | [15]     |
| Англия, 1994 г.          |                         | Фокальные медленные волны, спайки, острые волны и фокальное начало генерализованного разряда                                                                                                                              | 36,7                                                       | [14]     |
| Англия, 1994             | 85                      | Фокальные/асимметричные изменения, которые варьировали как по разным отведениям в пределах одного полушария, так и по разным гемисферам в одной и той же записи                                                           | 15                                                         | [7]      |
| Англия, 1995 г.          | 56                      | Фокальные или асимметричные медленные волны                                                                                                                                                                               | 20                                                         | [9]      |
| США, 1997 г.             | 58                      | Фокальные изменения                                                                                                                                                                                                       | 15                                                         | [24]     |
| Индия, 1998 г.           | 131                     | Генерализованная спайк/полиспайк-волновая активность<br>Фокальные изменения (наиболее часто — амплитудная асимметрия)                                                                                                     | 81<br>20,6                                                 | [18]     |
| Турция, 1998 г.          | 76                      | Генерализованная спайк-/полиспайк-волновая активность<br>Генерализованные пароксизмы тета- и дельта-волн<br>Фокальные изменения                                                                                           | 86,6<br>9,2<br>19,7                                        | [19]     |
| Италия, 2001 г.          | 63                      | Межполушарная асимметрия генерализованных разрядов                                                                                                                                                                        | 38,1                                                       | [23]     |
| Индия, 2001 г.           | 15                      | Всего изменений на ЭЭГ<br>Атипичные изменения<br>Изменения во сне                                                                                                                                                         | 73,33<br>6,66<br>100                                       | [25]     |
| Индия, 2010 г.           | 266                     | Клиническая асимметрия при эпилептических припадках<br>Фокальные изменения на ЭЭГ<br>Амплитудная асимметрия или фокальное начало генерализованных разрядов<br>Независимые фокальные изменения                             | 16,9<br>45,5<br>44,6<br>32,6                               | [26]     |
| Россия, 2012 г.          | 92                      | Фокальные изменения на ЭЭГ                                                                                                                                                                                                | 31,5                                                       | [20]     |
| Пакистан, 2014 г.        | 60                      | Всего изменений на ЭЭГ<br>В том числе:<br>генерализованные полиспайк-волны 4–6 Гц<br>генерализованные спайк-волны<br>генерализованные спайк-волны 3 Гц в дополнение к полиспайк-волновым разрядам<br>фокальные изменения  | 70<br>45<br>11,6<br>13,3<br>20                             | [21]     |
| Россия, 2015 г.          | 106                     | Диффузные вспышки полиспайк-/спайк-волна<br>Сочетание диффузных и регионарных (мультирегионарных) ЭЭГ-паттернов и/или регионарное начало диффузных разрядов                                                               | 66<br>34                                                   | [11]     |
| Австралия, 2015 г.       | 120                     | Всего изменений на ЭЭГ<br>В том числе:<br>атипичные черты ЭЭГ<br>атипичная морфология комплексов<br>амплитудная асимметрия<br>фокальные разряды<br>фокальное начало пароксизмов<br>фокальное смещение пароксизмов<br>ГПБР | 89,2<br>66,4<br>93,4<br>28,0<br>21,5<br>13,1<br>8,2<br>1,9 | [22]     |
| Грузия, 2015 г.          | 168                     | Фокальные эпилептиформные разряды<br>Фокальное замедление (чаще в лобной и височной областях)                                                                                                                             | 53<br>47,6                                                 | [27]     |
| Египет, 2016 г.          | 9                       | Фокальные изменения                                                                                                                                                                                                       | 11,1                                                       | [28]     |

G. Buzsaki [42] предложена «теория таламических часов», которая предполагает наличие пейсмекера в ретикулярных ядрах таламуса. P. Gloor [43] предложил «кортикорегикулярную теорию», описывающую генез спайк-волновых разрядов в таламокортикальной сети.

«Кортикальная теория» и «кортикальная теория фокуса» предлагают инициацию генерации спайк-волновых разрядов корой, в то время как таламус играет второстепенную роль [40]. Теория «кортикального фокуса» рассматривается как ведущая в многочисленных работах профессора В.А. Карлова [3].

P. Gloor [44] предположил, что те же таламокортикальные структуры, формирующие сонные веретена, могут производить генерализованные спайк-волновые разряды в случае кортикальной гипервозбудимости.

Однако в последние годы оспаривается теория формирования спайк-волновых разрядов из преобразованных веретен сна. В доказательство авторы указывают: несмотря на то что кортико-таламокортикальная сеть лежит в основе формирования и спайк-волновых разрядов, и сонных веретен, иницирующий участок различается у спайк-волновых разрядов, исходящих из коры головного мозга и из сонных веретен таламуса [45].

Таламус участвует во всех предлагаемых механизмах абсансов. При таламической стимуляции у животных при достижении генерализованного одновременного кортикального ритма наблюдались поведенческие изменения, напоминающие абсансы и ГТКП у людей [39]. Так, в 1970 г. E. Laws и соавт. [46] записали типичные спайк-волновые разряды (3 Гц) синхронно с электродами, расположенных на коже головы, и с погружных электродов в таламусе у 14-летней девочки-подростка во время абсансов и ГТКП. Позднее, в 2011 г., F. Moeller и соавт. [47] также продемонстрировали участие таламуса в формировании генерализованной спайк-волновой активности при одновременной регистрации ЭЭГ и фМРТ.

С другой стороны, большинство исследований, проведенных на животных и на людях, подтверждают гипотезу о том, что спайк-волновые разряды происходят из коры головного мозга [48].

C. Vollmar и соавт. [49] описали увеличение активации моторной коры у пациентов с ЮМЭ при нарастании когнитивных усилий и увеличение функциональной связи с префронтальными когнитивными нейросетями. Нарушение деактивации дополнительной моторной зоны, связанное с выполнением когнитивных задач, предполагает ее роль в качестве реле, способствующего повышению функциональной связи между префронтальными когнитивными областями и моторной зоной. Эти данные объединяют гипотезу гипервозбудимости моторной коры с результатами исследований нейропсихологической активации, демонстрирующими увеличение спайковой частоты в центральной области при сложной познавательной деятельности [50]. Тонкие микроструктурные аномалии серого вещества медиальной лобной доли неоднократно описывались у пациентов с ЮМЭ и интерпретировались как микродисгенез или регионарная нейронная потеря [51].

J. O'Muirheartaigh и соавт. [51] сообщали о снижении фракционной анизотропии, указывающей на регионарную потерю нейронов, которая коррелирует с определенным нервно-психическим дефицитом.

Чуть позже этой же группой исследователей выявленные изменения микроструктурной связи мезиальной лобной области расценены как анатомическая основа для развития судорог при ЮМЭ при когнитивных нагрузках. Изменения связи мезиальной лобной области объясняют ряд других клинических проявлений ЮМЭ и могут быть связующим звеном между семиологией приступов, нейрофизиологией, нейропсихологией и данными нейровизуализации [52].

В настоящее время существует консенсус, что кора и таламус участвуют в формировании спайк-волнового комплекса, но их относительная значимость и фактор инициации остаются спорными.

Согласно теории кортикального фокуса, спайк-волновая активность быстро синхронизируется путем распространения через кортико-кортикальные сети из фокуса кортикального происхождения, а таламокортикальная функциональная петля, как колебательная сеть с двумя структурами, управляющими друг другом, приводит к усилению и поддержанию разрядов [40]. Фокальное начало генерализованных спайк-волновых разрядов (ГСВР) на ЭЭГ может подтверждать данную теорию.

Имеются доказательства избирательного участия определенных таламокортикальных сетей во время ГСВР. Электрокартирование нейронных сетей во время ГСВР демонстрировало максимальную интенсивность над лобными областями [53]. В данном случае на ЭЭГ можно регистрировать амплитудную и регионарную асимметрию ГСВР.

При абсансах иктальное начало характеризуется активацией дорсолатеральной и орбитальной лобной областей на основе компьютерного анализа ЭЭГ [54]. Недавнее ЭЭГ-фМРТ-исследование продемонстрировало активацию связанных с ГСВР нейронов таламуса, фронтотемпальной коры и мозжечка [47].

Механизм феномена вторичной фокализации точно не известен и требует продолжения фундаментальных исследований в этой области. Вероятно, в его генезе играет роль различие в распространении и персистенции иктальной активности в различных гемисферах и корковых регионах в процессе развития ГТКП за счет индивидуальных особенностей нейрональных сетей, микрорезидуально-органического фона, возможного присутствия микродисгенезий, особенностей проводящих систем, кровоснабжения и биохимических нейрональных процессов в различных гемисферах у каждого конкретного пациента [20].

Проведенные В.А. Карловым и В.В. Гнездицким исследования подтвердили участие в механизме фотосенситивности, помимо проекционной зрительной, еще теменной и парастриарной коры, при выявлении повышения амплитуды зрительного ответа у больных с эпилепсией и локализации фотогенно-вызванных спайков в затылочной и теменной доле [55]. E. Bartolini и соавт. [56], исследовав ЭЭГ и фМРТ при фотостимуляции у пациентов с ЮМЭ с фотосенситивностью и здоровых людей без фотосенситивности, пришли к выводу, что больные ЮМЭ могут иметь изменения в нейронных связях между моторной и другими нейронными сетями с обязательным вовлечением системы базальных ядер. При этом фотопароксизмальный ответ может быть финальным проявлением патогенных процессов в стриато-таламокортикальных связях и, возможно, одним из основных проявлений ЮМЭ.

Ключевую роль в генерации спайк-волнового комплекса на клеточном уровне играют ионные каналы и рецепторы при взаимодействии возбуждающих и ингибирующих нейронов [57].

Согласно исследованиям E. Altindag и соавт. [58], у некоторых пациентов с ЮМЭ имеется дезорганизация серого вещества спинного мозга, которая заключается в уменьшении числа двигательных единиц, реиннервации моторных единиц или преобладании крупных моторных единиц. Эти данные предполагают, что и кортикальные, и спинномозговые «крупные» двигательные нейроны являются следствием единого патогенетического механизма, вероятно, общего генетического происхождения, поскольку одна из хромосом (хромосома 6), ассоциированная с развитием ЮМЭ, также регулирует дифференциацию и развитие спинного мозга у людей.

Вероятно, мутации генов, кодирующих ионные каналы и рецепторы, а также носительство определенных поли-

морфизмов в генах, ассоциированных с ЮМЭ, могут служить основой для понимания клеточных механизмов ГСВР и объяснять возможные атипичные черты как ЭЭГ-, так и клинической картины данного заболевания [59].

**Заключение.** Таким образом, результаты анализа литературы свидетельствуют о наличии определенных особенностей паттерна ЭЭГ у больных с ЮМЭ, к которым следует отнести атипичную морфологию комплексов спайк-медленная волна, амплитудную асимметрию, фокальные разряды, фокальное начало пароксизмов, фокусное смещение пароксизмов и наличие генерализованного пароксизмального быстрого ритма. Знание данных особенностей необходимо для своевременной диагностики рассматриваемой формы ИГЭ и для того, чтобы исключить назначение не рекомендованных при ЮМЭ лекарственных препаратов с целью успешного контроля над припадками и предотвращения утяжеления течения заболевания.

## 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
- Шилкина ОС, Шнайдер НА. Эпидемиология юношеской миоклонической эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(1S):26-31 [Shilkina OS, Schnaider NA. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(Special Issue 1):26-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-26-31
- Карлов ВА, Фрейдкова НВ. Юношеская миоклоническая эпилепсия. В кн.: Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. С. 244-8 [Karlov VA, Freydkova NV. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. P. 244-8. (In Russ.)].
- 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
- Artyukhov IP, Shilkina OS, Shnyder NA, et al. Case report of management problem of juvenile myoclonic epilepsy. *Case Rep Clin Med*. 2016;(5):217-24.
- Serafini A, Rubboli G, Gigli GL, et al. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(1):30-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.11.042
- Genton P, Puig XS, Tunon A, et al. Juvenile myoclonic epilepsy and related syndromes: clinical and neurophysiological aspects. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, et al. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects*. London, UK: John Libbey and Company Ltd; 1994. P. 253-65.
- Santiago-Rodriguez E, Harmony T, Cardenas-Morales L, et al. Analysis of background EEG activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2008;17:437-45. doi: 10.1016/j.seizure.2007.12.009
- Genton P, Gonzalez Sanchez MS, Saltarelli A, et al. Misleading aspects of standard electro-encephalography in JME. *Neurophysiol Clin*. 1995;25:283-90. doi: 10.1016/0987-7053(96)80171-7
- Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, et al. EEG features in idiopathic generalized epilepsy: clues to diagnosis. *Epilepsia*. 2006;47:523-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00462.x
- 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, Freydkova 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. *Russkiy Zhurnal Detskoy Nevrologii*. 2015;10(4):7-16 (In Russ.)].
- 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
- Baise-Zung C, Guilloto LM, Grossmann RM. Juvenile myoclonic epilepsy: nonclassic electroencephalographical presentation in adult patients. *Eur J Neurol*. 2006;13:171-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01164.x
- Aliberti V, Grünwald RA, Panayiotopoulos CP, Chroni E. Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:297-301. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02433.x
- Lancman ME, Asconape JJ, Penry JK. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:302-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02434.x
- Halasz P, Janszky J, Barcs G, Szucs A. Generalised paroxysmal fast activity (GPFA) is not always a sign of malignant epileptic encephalopathy. *Seizure*. 2004;13:270-6. doi: 10.1016/S1059-1311(03)00145-6
- Sagi V, Kim I, Bhatt AB, et al. Generalized paroxysmal fast activity in EEG: An unrecognized finding in genetic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.019
- Murthy JM, Rao CM, Meena AK. Clinical observations of juvenile myoclonic epilepsy in 131 patients: a study in South India. *Seizure*. 1998;7:43-7. doi: 10.1016/S1059-1311(98)90007-3
- Atakli D, Sozuer D, Atay T, et al. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 1998;7:63-6. doi: 10.1016/S1059-1311(98)90010-3
- Воронкова КВ, Холин АА, Ахмедов ТМ и др. Фокальные черты идиопатических генерализованных эпилепсий. Результаты собственного исследования. *Лечебное дело*. 2012;(2):65-74 [Voronkova KV, Kholin AA, Akhmedov TM, et al. Focal features of idiopathic generalized epilepsies. Results of your own research. *Lechebnoe Delo*. 2012;(2):65-74 (In Russ.)].
- Shahnaz A, Sher K, Sattar RA. Clinical and EEG characteristics of Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Pak J Med Sci*. 2014;30(1):12-5. doi: 10.12669/pjms.301.4465
- Seneviratne U, Hepworth G, Cook M, D'Souza W. Atypical EEG abnormalities in genetic generalized epilepsies. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(1):214-20. doi: 10.1016/j.clinph.2015.05.031. Epub 2015 Jun 19.
- Montalenti E, Imperiale D, Rovera A, et al. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci*. 2001;184:65-70. doi: 10.1016/S0022-510X(00)00496-2
- Lombroso CT. Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades. *Epilepsia*. 1997;38:797-812. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01467.x

25. Dhanuka AK, Jain BK, Singh D, Maheshwari D. Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure*. 2001;10:374-8. doi: 10.1053/seiz.2001.0522
26. Jayalakshmi SS, Srinivasa Rao B, Sailaja S. Focal clinical and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2010;122:115-23.
27. Japaridze G, Kasradze S, Lomidze G, et al. Focal EEG features and therapeutic response in patients with juvenile absence and myoclonic epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1182-7. doi: 10.1016/j.clinph.2015.11.048
28. Esmail EH, Nawito AM, Labib DM, Basheer MA. Focal interictal epileptiform discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Neurol Sci*. 2016;37(7):1071-7. doi: 10.1007/s10072-016-2538-5
29. Kasteleijn-Nolst Trenite DG, de Weerd A, Beniczky S. Chronodependency and provocative factors in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(1):25-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.11.045
30. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2000;9:108-11. doi: 10.1053/seiz.1999.0376
31. Beniczky S, Guarana MS, Conradsen I, et al. Modulation of epileptiform EEG discharges in juvenile myoclonic epilepsy: an investigation of reflex epileptic traits. *Epilepsia*. 2012 May;53(5):832-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03454.x
32. Genton P, Gelisse P, Thomas P. Juvenile myoclonic epilepsy today: current definition and limits. In: Schmitz B, Sander T, editors. Juvenile myoclonic epilepsy: the Janz syndrome. Petersfield and Philadelphia: Wrightson Medical Publishing; 2000. P. 11-32.
33. Карлов ВА. Фотосенситивность, эпилепсия, затылочная и лобная кора. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(4):31-6 [Karlov VA. Photosensitivity, epilepsy, occipital and frontal cortex. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;6(4):31-6 (In Russ.)].
34. Touchon J. Effect of awakening on epileptic activity in primary generalized myoclonic epilepsy. In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. Sleep and epilepsy. New York: Academic Press; 1982. P. 239-47.
35. Billiard M. Epilepsies and the sleep-wake cycle. In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. Sleep and epilepsy. New York: Academic Press; 1982. P. 269-89.
36. SalasPuig J, Tunon JA, Mateos V, et al. Janz's juvenile myoclonic epilepsy: a little known frequent syndrome. *Med Clin*. 1994;103:684-9.
37. Janz D, Christian W. Impulsiv — petit mal. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1957;176:346-86 (English translation by Genton P. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, et al, editors. Idiopathic generalized epilepsies. London: John Libbey; 1994. P. 229-51).
38. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment, revised 2<sup>nd</sup> ed. London: Springer Healthcare Ltd.; 2010.
39. Morison RS, Dempsey EW. A study of thalamo-cortical relations. *Am J Physiol*. 1941;135:281-92. doi: 10.1152/ajplegacy.1941.135.2.281
40. Meeren H, van Luijckelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol*. 2005;62:371-6. doi: 10.1001/archneur.62.3.371
41. Penfield WG, Jasper HH. Epilepsy and functional anatomy of the human brain. Boston, MA: Little Brown & Co; 1954.
42. Buzsaki G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience*. 1991;41:351-64. doi: 10.1016/0306-4522(91)90332-1
43. Gloor P. Generalized cortico-reticular epilepsies: some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia*. 1968;9:249-63. doi: 10.1111/j.1528-1157.1968.tb04624.x
44. Gloor P. Generalized epilepsy with bilateral synchronous spike and wave discharge. New findings concerning its physiological mechanisms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1978;34:245-9.
45. Leresche N, Lambert RC, Errington AC, Crunelli V. From sleep spindles of natural sleep to spike and wave discharges of typical absence seizures: is the hypothesis still valid? *Pflugers Arch*. 2012;463(1):201-12. doi: 10.1007/s00424-011-1009-3
46. Laws E, Niedermeyer E, Walker AE. Depth EEG findings in epileptics with generalized spike-wave complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970;28:94-5.
47. Moeller F, Maneshi M, Pittau F, et al. Functional connectivity in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:515-22. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02938.x
48. Clemens B, Puskas S, Besenyei M, et al. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy: EEG-based network and graph analysis of the interictal and immediate preictal states. *Epilepsy Res*. 2013;106(3):357-69. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.06.017. Epub 2013 Jul 22.
49. Vollmar C, O'Muirheartaigh J, Barker GJ, et al. Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain*. 2011;134:1710-9. doi: 10.1093/brain/awr098
50. Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain*. 2000;123:318-30. doi: 10.1093/brain/123.2.318
51. O'Muirheartaigh J, Vollmar C, Barker GJ, et al. Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2011;76:34-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e318203e93d
52. Vollmar C, O'Muirheartaigh J, Symms MR, et al. Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology*. 2012;78(20):1555-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563b44
53. Rodin E, Ancheta O. Cerebral electrical fields during petit mal absences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;66:457-66. doi: 10.1016/0013-4694(87)90092-7
54. Holmes MD, Brown M, Tucker DM. Are «generalized» seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia*. 2004;45:1568-79. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.23204.x
55. Карлов ВА, Гнездицкий ВВ, Баярмаа Дондов. Транскраниальная магнитная стимуляция при эпилепсии: показания и противопоказания. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия — диагностика, лечение». Москва; 2005. С. 162-7 [Karlov VA, Gnezditskiy VV, Bayarmaa Dondov. Transcranial magnetic stimulation in epilepsy: indications and contraindications. In: Mezhdunarodnaya konferentsiya «Epilepsiya — diagnostika, lechenie» [International Conference «Epilepsy — Diagnosis, Treatment»]. Moscow; 2005. P. 162-7 (In Russ.)].
56. Bartolini E, Pesaresi I, Fabbri S, et al. Abnormal response to photic stimulation in juvenile myoclonic epilepsy: an EEG-fMRI study. *Epilepsia*. 2014;55(7):1038-47. doi: 10.1111/epi.12634
57. Blumenfeld H. Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. *Epilepsia*. 2005;46(9):21-33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00311.x
58. Altindag E, Baslo B, Baykan B, et al. Reduced axon number in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated by motor unit number estimation analysis. *Clin EEG Neurosci*. 2007;38(3):127-31. doi: 10.1177/155005940703800307
59. Шнайдер НА, Шилкина ОС, Петров КВ и др. Клинико-генетическая гетерогенность юношеской миоклонической эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;(2):20-36 [Shnyder 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.)].

Поступила 11.03.2018

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.<sup>1</sup>, Серебряная Н.Б.<sup>2</sup>, Сивакова Н.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup>192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; <sup>2</sup>191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

## Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии

За последние десятилетия накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о нейроэндокринных, биохимических, иммунных нарушениях при многих острых и хронических заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), включая эпилепсию, что способствовало рассмотрению воспалительной теории эпилептогенеза. Считается, что хронизации воспалительного процесса при эпилепсии способствуют активация микроглии и астроглиоз, сопровождающиеся повреждением нейронов. Основным постулатом такого рода работ является положение о том, что в основе воспаления в ЦНС лежит повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Предполагается, что в этом процессе наибольшую роль играют цитокины, главным образом потому, что они являются природными про- и антиконвульсантами.

**Пациенты и методы.** Обследовано 160 больных эпилепсией (80 — с фармакорезистентной эпилепсией, 80 — с контролируемой эпилепсией) и 30 практически здоровых доноров. Производилась оценка уровней цитокинов в плазме и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) — интерлейкина 1β (ИЛ1β), ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, фактора некроза опухоли α (ФНОα), рецепторного антагониста ИЛ1β (RAIL1), растворимого рецептора ИЛ2 (рИЛ2Р), нейротрофического фактора мозга (BDNF), белка S-100 (S100b), С-реактивного белка (СРБ), альбуминов методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистический анализ проводился с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Проведенное исследование показало, что у больных эпилепсией имеется существенное нарушение профиля цитокинов в плазме крови: повышены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ1β, ИЛ8 и ФНОα) и снижена концентрация RAIL1. Наличие повышенного уровня цитокинов ИЛ1β и ИЛ8 в ЦСЖ у больных эпилепсией свидетельствует о нарушении ГЭБ и существовании системного воспалительного процесса, а отсутствие RAIL1 — о снижении защитных факторов воспаления в крови и ликворе.

**Ключевые слова:** эпилепсия; воспаление; нейровоспаление; цитокины.

**Контакты:** Людмила Валентиновна Липатова; [epilepsy-net@ya.ru](mailto:epilepsy-net@ya.ru)

**Для ссылки:** Липатова ЛВ, Серебряная НБ, Сивакова НА. Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):38–45.

### *The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy*

Lipatova L.V.<sup>1</sup>, Serebryanaya N.B.<sup>2</sup>, Sivakova N.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia<sup>1</sup>3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019; <sup>2</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Over the past decade, there has been a large amount of evidence indicating neuroendocrine, biochemical, and immune disorders in many acute and chronic central nervous system (CNS) diseases, including epilepsy, which made the authors consider the inflammatory theory of epileptogenesis. The chronic inflammatory process in epilepsy is believed to be facilitated by the activation of microglia and astroglia, which are accompanied by neuronal damage. The main postulate of this type of investigation is the assumption that the basis for CNS inflammation is blood-brain barrier (BBB) damage. Cytokines are presumed to play the greatest role in this process, mainly because they are natural pro- and anticonvulsants.

**Patients and methods.** Examinations were made in 160 patients with epilepsy (drug-resistant epilepsy ( $n = 80$ ) and controlled epilepsy ( $n = 80$ )) and 30 apparently healthy donors. The blood and cerebrospinal fluid (CSF) levels of the cytokines interleukin (IL)-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor-α (TNF-α), IL-1 receptor antagonist (IL-1RA), soluble IL-2 receptor (sIL-2R), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), S100b protein, C-reactive protein (CRP), and albumins were analyzed using a solid-phase enzyme-linked immunoabsorbent assay. Statistical analysis was performed using Student's t-test and Mann-Whitney U-test. Differences at  $p < 0.05$  were regarded as statistically significant.

**Results and discussion.** The investigation showed that the patients with epilepsy had a substantially impaired plasma cytokine profile: higher levels of proinflammatory cytokines, such as IL-1β, IL-8, and TNF, and a lower concentration of IL-1 RA.

The elevated CSF levels of the cytokines IL-1β and IL8 in patients with epilepsy suggest that BBB is impaired and a systemic inflammatory process exists while the absence of IL-1RA indicates that protective inflammation factors in blood and CSF are reduced.

**Keywords:** epilepsy; inflammation; neuroinflammation; cytokines.

**Contact:** Lyudmila Valentinovna Lipatova; [epilepsy-net@ya.ru](mailto:epilepsy-net@ya.ru)

**For reference:** Lipatova LV, Serebryanaya NB, Sivakova NA. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;(Special Issue 1):38–45

**doi:** 10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45

Терминологическая комиссия Международной противоэпилептической лиги внесла предложение выделить иммунную эпилепсию в самостоятельную этиологическую форму эпилепсий (Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology) [1]. Это решение связано с бурным ростом массива данных о ведущей роли иммунной системы в патогенезе многих острых и хронических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), включая эпилепсию, появлением нового научного направления нейробиологических наук — психонейроиммунологии, постулирующей медиаторную, рецепторную, антигенную общность мозга и иммунной системы [2–4]. За последние десятилетия накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о нейроэндокринных, биохимических, иммунных нарушениях при многих нервно-психических заболеваниях [2, 5–7]. Результаты проведенных разными авторами исследований свидетельствуют о том, что заболевания головного мозга органического характера (эпилепсия, болезни Альцгеймера, Гентингтона, Паркинсона), депрессия, ряд соматических заболеваний (сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной систем) имеют общие периферические и центральные механизмы нейровоспаления и многие из них коморбидны эпилепсии [8–11]. Не исключено, что иммунные нарушения могут стать важной составной частью интегральной теории возникновения эпилепсии, и дальнейшие иммунологические исследования будут способствовать продвижению в этом направлении.

За последние десятилетия получены многочисленные экспериментальные и клинические данные, сделавшие правомочным вопрос о рассмотрении воспалительной теории эпилептогенеза [7, 12]. Считается, что хронизации воспалительного процесса при эпилепсии способствуют активация микроглии и астроглиоз, сопровождающиеся повреждением нейронов [6]. Основным постулатом такого рода работ является положение о том, что в основе воспаления в ЦНС лежит повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Результаты ранее проведенных исследований показали, что ЦНС, помимо неспецифического ГЭБ, а также гематоликворного и ликвороэнцефалического барьеров, имеет еще и свою автономную, специфическую иммунологическую защитную систему, названную «иммунным барьером» мозга [5]. Иммунный барьер мозга в нормальных условиях функционирует в ЦНС автономно, будучи «прикрытым» ГЭБ и гематоликворным барьером. Он независим от общей иммунной системы организма. Изолированное функционирование иммунокомпетентных клеток в ЦНС, которые образуют иммунную защитную систему мозга, было подтверждено в работах Р.И. Сепиашвили [5]. «Прорыв» ГЭБ вызывает целый каскад иммунозависимых реакций, приводящих как к индукции эпилептического синдрома, так и к его прогрессированию [13–16]. Предполагается, что в этом процессе наибольшую роль играют цитокины, главным образом потому, что они служат природными про- и антиконвульсантами [9, 17–20]. Система цитокинов является самостоятельной системой иммунной регуляции, существующей наряду с нервной и эндокринной, и основная задача этих трех организующих систем состоит в поддержании гомеостаза организма и регуляции его защитных реакций [20, 21].

Существует большое количество цитокинов, регулирующих процесс воспаления, которые могут обладать как про-, так и антиконвульсантной активностью. Проконвульсантные свойства присущи интерлейкину 1 $\beta$  (ИЛ1 $\beta$ ), ИЛ8 и фактору некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) [6, 22, 23]. Нейротоксические эффекты цитокинов связаны с воздействием на альфа-амино-3-гидроксил-5-метил-4-изоксазол-пропионат (AMPA), N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы [24, 25]. Провоспалительные цитокины, продуцируемые моноцитарными макрофагами (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$ ) и Т-лимфоцитами (интерферон  $\gamma$ , ИЛ2), влияют на нейромедиаторный обмен и снижают концентрации триптофана и серотонина [26–30]. При хроническом воспалении может снижаться интенсивность биосинтеза катехоламинов, что приводит к изменению нейротрансмиссии [11].

Воспалительные факторы и посредники, такие как ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , могут способствовать развитию гиперсинхронности нейронов и гипервозбудимости головного мозга за счет ингибирования поглощения глутамата астроцитами, что вызывает повышение внеклеточной концентрации глутамата и создание условий для предиктального состояния и глутаматной эксайтотоксичности [31]. Рассматривается также специфическая роль цитокина ИЛ1 $\beta$  в генезе эпилепсии, что обусловлено его экспрессией в ЦНС, в астроцитах и микроглии как фактора хронического воспаления в ЦНС, вызванного различными причинами (травмой, инфекциями и пр.). ИЛ1 $\beta$  изменяет проницаемость ГЭБ и нейрональную возбудимость за счет повышения глутаматергической трансмиссии и оказывает проконвульсивное действие [19, 32].

Недавние исследования показали, что ИЛ1R1 локализуется в пирамидных клетках гиппокампа на NMDA-рецепторах — подтипе рецепторов глутамата, которые играют важную роль в возникновении и распространении судорог. ИЛ1 $\beta$ , через активацию ИЛ1R1 нейронов, вызывает тирозин-киназное фосфорилирование NR2B-субъединицы NMDA-рецепторов (NR2B-субъединица NMDAR является основным тирозин-фосфорилированным белком в постсинаптической области). Вследствие этого действия NMDA-рецептор-опосредованный Ca<sup>2+</sup> поступает внутрь нейронов, при этом повышается уровень ИЛ1 $\beta$ . Этот эффект играет важную роль в возникновении эксайтотоксичности и, возможно, в генерации приступов [33]. ИЛ1 $\beta$  также может подавлять обратный захват глутамата астроцитами и увеличивать его высвобождение из глиальных клеток через продукцию ФНО $\alpha$ , что приводит к повышению уровня внеклеточного глутамата [34, 35]. Высвобождение глутамата из астроцитов может играть определенную роль в возникновении приступоподобных (seizure-like) состояний [36, 37]. Кроме того, ИЛ1 $\beta$  может увеличить высвобождение нейронального глутамата через активацию индуцируемой в астроцитах синтазы окиси азота [36]. ИЛ1 $\beta$  также может подавлять ГАМК-опосредованное поступление Cl<sup>−</sup>; таким образом, возможно снижение ингибирующей трансмиссии [38].

Естественный антагонист ИЛ1 $\beta$  — рецепторный антагонист рецептора ИЛ1 $\beta$  (RAIL1) — охарактеризован как мощный антиконвульсант, блокирующий пилокарпин-индуцированный эпилептический статус у мышей и судорожные припадки у лиц с тяжелыми формами эпилепсии [39].

В литературе описывается антиконвульсивное действие RAIL1 на модели экспериментального эпилептического статуса. В результате было отмечено, что индукция приступов при отсутствии экстрацеребральных факторов способствовала высвобождению ИЛ1 $\beta$  из клеток мозга и увеличению его биосинтеза в астроцитах. При введении RAIL1 приступы быстро завершались, кроме того, они не развивались повторно и проницаемость ГЭБ вследствие припадков не увеличивалась [40].

В свете современных представлений о молекулярных механизмах иммунных реакций особое место принадлежит ИЛ2 — центральному регуляторному цитокину иммунного ответа, который, контролируя пролиферацию, дифференцировку и выживаемость различных клеток-мишеней, определяет тип и длительность иммунных реакций как приобретенного, так и врожденного иммунитета, способствует регенерации нейронов после их повреждения, а также стимулирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов. ИЛ2 экспрессируется как клетками иммунной системы, так и клетками головного мозга, оказывает влияние на электрофизиологическую функцию нейронов, возбуждая реактивность нейронов гипоталамуса и коры головного мозга, регулирует экспрессию генов в клетках гипофиза, активирует парасимпатический отдел вегетативной нервной системы [37]. В экспериментальных моделях показано, что дефицит ИЛ2 приводит к повышению продукции нескольких провоспалительных цитокинов, нарушает архитектуру гиппокампа и связан с нарушением поведения у взрослых мышей [41, 42].

Нейродегенерация и снижение нейрогенеза гиппокампа являются одним из общих патогенетических механизмов, с которыми связан эпилептогенез [43]. При многих неврологических и психических заболеваниях выявлена дисрегуляция нейротрофинов, в частности, нейротрофического фактора мозга (brain derived neurotrophic factor — BDNF). Описаны сниженные уровни BDNF в сыворотке и плазме крови у взрослых больных при депрессии, биполярных расстройствах, болезни Хантингтона, поздних стадиях болезни Альцгеймера, аутизме, рассеянном склерозе [44] и у взрослых больных эпилепсией [45].

В качестве условия, необходимого для эпилептогенеза при киндлинг-механизме, в последнее время рассматривают повышение экспрессии BDNF, которая, в частности, может происходить под влиянием эпилептического припадка и ведет к активации тирозинкиназного рецептора TrkB нейротрофического фактора мозга [46]. Гипотеза, предложенная P. Isackson и соавт. [46], отводит важную роль (по крайней мере, при лимбическом эпилептогенезе) активации TrkB-рецепторов, опосредуемой нейротрофическим фактором мозга BDNF, который в нормальных условиях активирует рост дендритов кортикальных нейронов, способствуя тем самым длительной потенциации возбуждающей синаптической трансмиссии. Этот процесс был идентифицирован в мшистых волокнах гиппокампа [47] и показан как необходимый для эпилептогенеза при kindling-модели [48]. С таким пониманием механизма развития эпилепсии связано и то обстоятельство, что ингибирование TrkB-рецепторов может предупреждать эпилептогенез [49].

Описано антиконвульсивное и нейропротекторное действие нейротрофических факторов, в частности, BDNF и фактора роста нервов (nerve growth factor — NGF), которые стимулируют развитие нервных клеток центральной и периферической нервной системы, помогают поддержать выживание существующих нейронов и поощряют рост и дифференцировку новых нейронов и синапсов [50].

**Возможности нейроиммунотерапии при лечении эпилепсии.** Трансляционные медицинские технологии предполагают внедрение открытий фундаментальной медицины в клиническую практику. В настоящее время они рассматриваются как наиболее перспективное направление в современной медицине, основанное на новой философии в здравоохранении, направленной на применение инновационных биотехнологий для лечения и профилактики патологических состояний у человека, разработки превентивных мер [51–53]. Накоплены экспериментальные и клинические данные об эффективности лечения эпилептических синдромов иммуномодуляторами воспаления и другими средствами, подавляющими этот процесс: стероидами, иммуноглобулинами, эндогенным антиконвульсантом — антагонистом рецептора ИЛ1, блокирующим развитие воспалительных реакций в тканях [7, 21, 54–56]. Ряд ведущих исследователей рассматривают возможность использования иммуномодулирующих средств в лечении заболеваний ЦНС в качестве патогенетического воздействия, оказывающего положительное влияние на клинические характеристики болезни, оптимизирующего функционирование всей иммунологической системы [57–59]. Наиболее перспективными иммуномодулирующими средствами для использования в терапии различных нервно-психических расстройств представляются цитокины, поскольку они продуцируются как иммунокомпетентными клетками, так и клетками нервной системы и являются идентичными для обеих систем [60].

Рекомбинантные аналоги цитокина ИЛ2 (гИЛ2) в настоящее время нашли широкое применение в клинической практике. Вводимый в организм гИЛ2 обеспечивает адекватную и целенаправленную медикаментозную коррекцию иммунных дисфункций, восполняя дефицит эндогенных регуляторных молекул и полностью воспроизводя их эффекты. Высокая иммунокорректирующая эффективность, прогнозируемость и селективность его действия обусловлены наличием на клетках специфических рецепторов и существованием природных механизмов его элиминации. ИЛ2 и его рекомбинантные препараты обладают способностью активировать процессы репарации и регенерации тканей. Чрезвычайно важна биологическая активность ИЛ2, связанная с его участием в регуляторных эффектах, обеспечивающих сопряженную работу интегративных биологических систем: иммунной, эндокринной, нервной. Многогранность биологической активности ИЛ2 позволяет при его применении в качестве иммуномодулятора рассчитывать не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и на оптимизацию функционирования всей системы иммунитета и адекватное ее взаимодействие с другими системами организма. Лекарственные препараты на основе ИЛ2 являются мощными средствами патогенетической иммуно-

ориентированной терапии, обладают прямым замещающим действием, а также оказывают различные индуктивные эффекты [37].

Было показано, что сочетанное применение нейролептического препарата и гИЛ2 у больных с рано начавшейся шизофренией в первые же недели от начала лечения приводит к существенному снижению выраженности расстройств психотического уровня и улучшению когнитивных функций, в первую очередь — внимания и речевых. Положительный клинический эффект наблюдался при значительно сниженных дозах используемого в качестве средства базовой терапии нейролептика. По мнению авторов, положительные результаты, достигнутые при лечении гИЛ2, подтверждают общий механизм психонейроиммунотерапии и коррекции как следствие синергизма воздействия иммуномодуляторов в целом на нервную и иммунологическую системы [60]. Важным свойством гИЛ2 является его способность опосредовать регуляторное воздействие на функции клеток врожденного и приобретенного иммунитета путем восстановления нарушенного баланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов — хелперов 1-го и 2-го типов и восполнять недостаток эндогенного ИЛ2, воспроизводить его эффекты как одного из ключевых компонентов цитокиновой сети.

Был установлен положительный эффект гИЛ2 при лечении эмоционально-поведенческих и депрессивно-астенических расстройств у больных с сосудистыми поражениями головного мозга, нарушением мозгового кровообращения [61–66]. Аналогичные данные получены Г.Н. Крыжановским и соавт. [67]: гИЛ2 обладает терапевтическим эффектом при цереброваскулярной патологии с преобладанием астенического, депрессивного, тревожно-фобического и ипохондрического синдромов. При применении препарата в комплексной терапии у больных наблюдалась быстрая положительная динамика личностного адаптационного потенциала, оцениваемого по критериям регуляции поведенческих реакций, выраженности астенического синдрома и суицидального риска. В контрольной группе пациентов дезадаптивные проявления астенических реакций сохранялись в течение длительного времени [68].

**Пациенты и методы.** В нашем исследовании участвовало 160 больных эпилепсией (БЭ), госпитализированных в отделение лечения больных органическими психическими заболеваниями и эпилепсией НИПНИ им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург) в период с 2010 по 2014 г. БЭ были разделены на две группы: первую группу составили 80 БЭ фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), вторую — 80 БЭ с контролируемой эпилепсией (КЭ), у которых при назначении противоэпилептической терапии приступов не наблюдалось >12 мес. Группу контроля составили 30 практически здоровых доноров (ЗД), не имеющих актуальных соматических и психоневрологических расстройств. Иммунобиохимическое исследование осуществлялось в Федеральном государственном унитарном предприятии «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России). Кровь для исследования брали у пациентов из локтевой вены утром натощак.

Оценка уровней цитокинов в плазме и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): ИЛ1 $\beta$ , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ФНО $\alpha$ , RAIL1, растворимого рецептора ИЛ2 (sIL2R), BDNF, белка S100 (S100b), С-реактивного белка (СРБ) и альбуминов в сыворотке крови и ликворе — производилась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), выполняемого с помощью флуоресцентной техники Lumindex с использованием мультиплексных магнитных бус (гранул) — панель Multiplex MAP — согласно инструкции изготовителей.

Полученные результаты были статистически обработаны на компьютере IBM PC с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS IBM 19.0. Статистический анализ проводился с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** У БЭ обнаружен повышенный уровень сывороточных белков, являющихся маркерами воспаления. В общей группе больных эпилепсией концентрация СРБ была выше показателей «средней нормы» ( $1,37 \pm 0,74$  мг/л) и составила  $5,79 \pm 0,58$  мг/л. В группе больных с КЭ уровень СРБ составил  $2,89 \pm 0,58$  мг/л, при ФРЭ он был в 2,2 раза выше (табл. 1).

Концентрация нейроантигена S100b, маркера деструктивных процессов в ЦНС, также была достоверно выше у больных ФРЭ, в сравнении с больными КЭ и ЗД.

Таким образом, в крови БЭ обнаружены повышенные концентрации маркеров системного воспалительного ответа, значения которых были максимальны у больных ФРЭ. СРБ способен активировать эндотелий, усиливая проницаемость ГЭБ для нейтрофилов, что может определить патогенетическую роль этого реактанта острой фазы воспаления в патогенезе эпилептического синдрома. Поскольку концентрации СРБ и альбуминов в плазме крови имеют высокую корреляцию с активностью и стадией патологического процесса, эти параметры могут быть использованы для диагностики и мониторинга заболевания.

Результаты исследования уровня про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови и ЦСЖ у больных эпилепсией и относительно здоровых доноров представлены в табл. 2.

В результате проведенного исследования уровней цитокинов в плазме крови было установлено, что медиана цитокинов ИЛ1 $\beta$  и ИЛ8 у БЭ существенно превышала показатели ЗД. Медиана концентрации ИЛ1 $\beta$  в плазме крови в группе БЭ составила 316,5 пг/мл, в группе ЗД —

Таблица 1. Содержание СРБ, альбуминов и белка S100b в плазме крови больных ФРЭ, КЭ и ЗД

| Группа  | Альбумины, г/л         | СРБ, мг/л                     | S100b, пг/мл                  |
|---------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| ЗД (1)  | $43,27 \pm 3,99$       | $1,37 \pm 0,74$               | $0,5 \pm 0,03$                |
| КЭ (2)  | $45,82 \pm 5,02$       | $2,89 \pm 0,58$               | $5,84 \pm 1,42$               |
| ФРЭ (3) | $46,52 \pm 2,3^{*1-3}$ | $6,33 \pm 1,20^{**1-3, *1-2}$ | $8,92 \pm 2,31^{**1-3, *1-2}$ |

Примечание. \* —  $p(t) < 0,05$ ; \*\* —  $p(t) < 0,01$ .

0,36 пг/мл [ $p(U)<0,01$ ]. Уровень концентрации ИЛ8 в плазме крови в группе БЭ составил 157,1 пг/мл, в группе ЗД — 0,94 пг/мл [ $p(U)<0,05$ ]. В ликворе также выявлено статистически значимое повышение уровней цитокинов ИЛ1 $\beta$  и ИЛ8, медиана концентрации которых составила 77,1 и 6,4 пг/мл соответственно. Однако средние значения концентрации рецепторного антагониста RAIL1 у БЭ была существенно ниже в плазме крови и не определялась (т. е. была ниже 10 пг/мл — величины, характеризующей чувствительность используемых при ИФА тест-систем) в ЦСЖ пациентов. При этом медиана концентрации RAIL1 (420 пг/мл) в плазме крови в группе ЗД была существенно выше, чем в плазме крови БЭ (38 пг/мл) [ $p(U)<0,01$ ].

Проведенное исследование показало, что у БЭ имеется существенное нарушение профиля цитокинов в плаз-

ме крови: повышены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ8 и ФНО $\alpha$ ) и снижена концентрация антицитокина RAIL1. Наличие повышенных уровней цитокинов ИЛ1 $\beta$  и ИЛ8 в ЦСЖ у БЭ свидетельствует о нарушении ГЭБ и существовании системного воспалительного процесса, а отсутствие RAIL1 — о снижении защитных факторов воспаления в ликворе.

Приведенные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что по уровню ИЛ2 ЗД и БЭ достоверно не различались, так как у большинства обследованных лиц они были неопределяемыми. Однако меньшие концентрации растворимого рецептора ИЛ2 (sIL2R) позволяют считать, что у БЭ суммарная продукция ИЛ2 в организме, вероятно, ниже, чем у ЗД. Многочисленные исследования показали, что концентрации ИЛ2 в плазме крови связаны с активностью Т-лимфоцитов, в том числе у здоровых лиц, и при многих заболеваниях уровень этого цитокина очень низкий и достоверно не определяется [69].

Установлено достоверное повышение уровня ФНО $\alpha$  ( $p<0,01$ ): у БЭ медиана концентрации составила 14 МЕ, в то время как в группе ЗД он был равен 0,5 МЕ [ $p(U)<0,01$ ].

Учитывая достоверное различие уровней провоспалительного цитокина ИЛ1 $\beta$  между основной группой БЭ и контрольной группой, было предположено, что данный показатель может быть информативен при различных вариантах течения эпилепсии.

При определении цитокинов семейства ИЛ1 $\beta$  у БЭ с фармакорезистентным и контролируемым течением выявлено, что показатели ИЛ1 $\beta$  у больных ФРЭ как в плазме, так и в ликворе в 2,5 раза превышали аналогичные показатели у больных КЭ [ $p(U)<0,02$ ] (табл. 3).

Медиана концентрации ИЛ1 $\beta$  в группе больных ФРЭ в плазме крови составила 320 (210–399) пг/мл, в ликворе — 78 (0–278) пг/мл. В группе с КЭ уровень ИЛ1 $\beta$  в плазме крови достигал 290 (172–391) пг/мл, в ликворе — 63 (0–167) пг/мл.

Значение RAIL1 у больных ФРЭ было низким — 0 (0–188) пг/мл — в плазме крови, и он не определялся в ЦСЖ. Напротив, в группе больных КЭ медиана концентрации этого цитокина была вполне определима и составила 50 пг/мл в плазме крови и 27 пг/мл — в ликворе. Таким образом, в группе больных КЭ показатели рецепторного антагониста ИЛ1, как и соотношение концентраций

RAIL1 и ИЛ1 $\beta$  — 0,17 (0–4,9) — были существенно выше, чем при ФРЭ, что свидетельствует о восстановлении цитокинового баланса и активации компенсаторных процессов.

Таким образом, в результате проведенного иммунобиохимического исследования выявлено наличие системного воспалительного процесса при эпилепсии, проявляющегося повышением содержания ряда маркеров воспаления (СРБ, альбуминов, белка S100b), нарушением баланса цитокинов семейства ИЛ1, повышением у БЭ уровня ИЛ8, ФНО $\alpha$ , максимально выраженными у больных ФРЭ.

Таблица 2. Цитокины в плазме крови и ЦСЖ ЗД и БЭ, пг/мл

| Цитокины              | ЗД, Ме (min–max) | БЭ, Ме (min–max) | p (U) |
|-----------------------|------------------|------------------|-------|
| <i>В плазме крови</i> |                  |                  |       |
| ИЛ1 $\beta$           | 0,36 (0–2,1)     | 316,5 (172–399)  | <0,01 |
| RAIL1                 | 420 (300–500)    | 38 (0–185)       | <0,01 |
| ИЛ2                   | 0 (0–7)          | 0 (0–4)          | —     |
| sIL2R                 | 825 (300–1660)   | 612 (178–1477)   | <0,05 |
| ФНО $\alpha$          | 0,5 (0–2,5)      | 14 (2–60)        | <0,01 |
| ИЛ6                   | 0 (0–0,1)        | 0 (0–0)          | —     |
| ИЛ8                   | 0,94 (0–2,4)     | 157 (0–372)      | <0,01 |
| ИЛ10                  | 0 (0–9)          | 0 (0–19)         | —     |
| <i>В ЦСЖ</i>          |                  |                  |       |
| ИЛ1 $\beta$           | Н.д.             | 77,1             | —     |
| RAIL1                 | Н.д.             | 0                | —     |
| ИЛ8                   | Н.д.             | 6,4              | —     |

Примечание. Н.д. — нет данных.

Таблица 3. Цитокины семейства ИЛ1 у больных ФРЭ и КЭ

| Параметры                         | Группа, Ме (min–max) |               |               | p(U)                                               |
|-----------------------------------|----------------------|---------------|---------------|----------------------------------------------------|
|                                   | КЭ<br>1              | ФРЭ<br>2      | ЗД<br>3       |                                                    |
| ИЛ1 $\beta$ в плазме крови, пг/мл | 290 (172–391)        | 320 (210–399) | 0,36 (0–2,1)  | $p_{1-3}<0,02$<br>$p_{2-3}<0,01$                   |
| RAIL1 в плазме крови, пг/мл       | 50 (0–185)           | 0 (0–188)     | 420 (0–799)   | $p_{1-2}<0,05$                                     |
| Коэф. RAIL1/ИЛ1 $\beta$           | 0,17 (0–4,9)         | 0,12 (0–0,5)  | 1,28 (0–10,4) | $p_{1-2}<0,04$<br>$p_{1-3}<0,01$<br>$p_{2-3}<0,01$ |
| ИЛ1 $\beta$ в ЦСЖ, пг/мл          | 63 (0–167)           | 78 (0–278)    | Н.д.          |                                                    |
| RAIL1 в ЦСЖ, пг/мл                | 27 (0–278)           | 0             | Н.д.          |                                                    |

**Заключение.** Иммунобиохимическое исследование выявило повышенное содержание в плазме крови и ликворе БЭ, в сравнении со ЗД, маркеров воспаления и нейродегенерации (СРБ, альбуминов, цитокинов: ИЛ1 $\beta$ , ИЛ8, ФНО $\alpha$ , белка S100), а также дисбаланс регуляторных цитокинов (RAIL1, sИЛ2R) и значимые различия этих показателей у больных ФРЭ и КЭ, что позволяет сделать вывод

о том, что цитокины интерлейкинового ряда, запускающие каскад иммунных реакций, являются важным звеном эпипатогенеза и терапевтической резистентности при эпилепсии. Полученные данные могут послужить поисковой платформой для разработки болезнь-модифицирующей патогенетической терапии эпилепсии иммуномодуляторами воспаления.

## ЛИТЕРАТУРА

- Scheffer IE, French J, Hirsch E, et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate – Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*. 2016;1(1-2):37-44. doi: 10.1002/epi4.5
- Корнева ЕА, Шанин СН, Рыбакина ЕГ. Интерлейкин-1 в реализации стресс-индуцированных изменений функций иммунной системы. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2000;86(3):292-302 [Korneva EA, Shanin SN, Rybakina EG. Interleukin-1 in the implementation of stress-induced changes in the functions of the immune system. *Rossiiskij Fiziologicheskij Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2000;86(3):292-302 (In Russ.)].
- Aarli JA, Fontana A. Immunological aspects of epilepsy. *Epilepsia*. 1980;21(5):451-7.
- Leubowitz S, Hughes RAC. Immunology of the nervous system. In: Current topics in immunology. Vol. 17. London: Edward Arnold; 1983. 304 p.
- Сепиашвили РИ. Основы физиологии иммунной системы. Москва: Медицина-Здоровье; 2003. 240 с. [Sepiashvili RI. *Osnovy fiziologii immunoj sistemy* [Fundamentals of the Physiology of the Immune System]. Moscow: Medicina-Zdorov'e; 2003. 240 p. (In Russ.)].
- Vezzani A, Moneta D, Richichi C, et al. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl. 5:30-5. doi: 10.1046/j.1528-1157.43.s.5.14.x
- Lehtimäki KA, Keränen T, Huhtala H, et al. Regulation of IL6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. *J Neuroimmunol*. 2004;152(1):121-5. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.01.024
- Мазо ГЭ, Дубинина ЕЕ, Крижановский АС. Воспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(1):80-4 [Mazo GE, Dubinina EE, Krizhanovskij AS. Inflammation and depression: the role of oxidative stress, hormonal and cellular factors. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(1):80-4 (In Russ.)].
- Гуляева НВ. Коннектопатии, пластичность, системы цитокинов и нейротрофических факторов: механизмы коморбидности неврологических и психических заболеваний и перспективы фармакотерапии. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Болезни – медицинские и социальные аспекты. Москва: ООО «Буки-Веди»; 2016. С. 733-43 [Guljaeva NV. Connepopathy, plasticity, cytokine system and neurotrophic factors: mechanisms of comorbidity of neurological and mental diseases and prospects of pharmacotherapy. In: Gusev EI, Gheht AB, editors. *Bolezni – meditsinskie i sotsial'nye aspekty* [Diseases – medical and social aspects]. Moscow: ООО «Buki-Vedi»; 2016. P. 733-43 (In Russ.)].
- Ruiz-Gimenez J, Sanchez-Alvarez JC, Canadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ; on behalf of the Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010;19:375-82. doi: 10.1016/j.seizure.2010.05.008
- Maes M, Galecki P, Chang YS, et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):676-92. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004
- De Simoni MG, Perego C, Ravizza T, et al. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci*. 2000;12(7):2623-33. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00140.x
- Oby E, Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(11):1761-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x
- Van Vliet EA, da Costa Araujo S, Redeker S, et al. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2007;130(2):521-34. doi: 10.1093/brain/awl1318
- Juhasz G, Erdi B, Sass M, Neufeld TP. Atg7-dependent autophagy promotes neuronal health, stress tolerance, and longevity but is dispensable for metamorphosis in *Drosophila*. *Genes Development*. 2007;21(23):3061-6. doi: 10.1101/gad.1600707
- Marchi N, Fan Q, Ghosh C, et al. Antagonism of peripheral inflammation reduces the severity of status epilepticus. *Neurobiol Dis*. 2009;33(2):171-81. doi: 10.1016/j.nbd.2008.10.002
- Vezzani A, Moneta D, Richichi C, et al. Functional role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in seizures. *Adv Exp Med Biol*. 2004;548:123-33. doi: 10.1007/978-1-4757-6376-8\_10
- Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):797-803. doi: 10.1016/j.bbi.2008.03.009
- Diamond ML, Ritter AC, Failla MD, et al. IL1b associations with posttraumatic epilepsy development: A genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia*. 2014;55(7):1109-19. doi: 10.1111/epi.12628
- Кетлинский СА, Симбирцев АС. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант; 2008. 552 с. [Ketlinskij SA, Simbircev AS. *Tsitokiny* [Cytokines]. St. Petersburg: Foliant; 2008. 552 p. (In Russ.)].
- Симбирцев АС. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника. Санкт-Петербург: Фолиант; 2011 [Simbircev AS. *Interleukin-1. Fiziologiya. Patologiya. Klinika* [Interleukin-1. Physiology. Pathology. Clinic]. St. Petersburg: Foliant; 2011. (In Russ.)].
- Samland H, Huitron-Resendiz S, Masliah E, et al. Profound increase in sensitivity to glutamatergic but not cholinergic agonist induced seizures in transgenic mice with astrocyte production of IL 6. *J Neurosci Res*. 2003;73(2):176-87. doi: 10.1002/jnr.10635
- Yuhay Y, Weizman A, Ashkenazi S. Bidirectional concentration-dependent effects of tumor necrosis factor alpha in *Shigella dysenteriae*-related seizures. *Infect Immun*. 2003;71(4):2288-91. doi: 10.1128/iai.71.4.2288-2291.2003
- Lehrner J, Kalchmayer R, Serles W, et al. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure*. 1999;8(2):88-92. doi: 10.1053/seiz.1999.0272
- Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 Health Styles Survey. *Epilepsia*. 2006;47:1915-21. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00612.x
- Тиганов АС. Эпилепсия. В кн.: Тиганов АС, редактор. Руководство по психиатрии: В 2-х томах. Москва: Медицина; 1999. Т. 2. С. 12-56. [Tiganov AS. *Epilepsy*. In: Tiganov AS, editor. *Rukovodstvo po psichiatrii* [Manual of Psychiatry]. Moscow: Medicina; 1999. Vol. 2. P. 12-56 (In Russ.)].
- Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, et al. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry*. 1993a;150(8):1189-93. doi: 10.1176/ajp.150.8.1189

28. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatr Res.* 1993b;49(1):11-27. doi: 10.1016/0165-1781(93)90027-e
29. Song CX, Szulwach E, Fu Y, et al. Selective chemical labeling reveals the genome-wide distribution of 5-hydroxymethylcytosine. *Nat Biotechnol.* 2011;29(1):68-72. doi: 10.1038/nbt.1732
30. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(2):764-85. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.005
31. Zou JY, Crews FT. TNF alpha potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: neuroprotection by NF kappa B inhibition. *Brain Res.* 2005;1034(1-2):11-24. doi: 10.1016/j.brainres.2004.11.014
32. Wahab A. Difficulties of treatment and management of epilepsy and challenges of new drug development. *Pharmaceuticals.* 2010;3:2090-110. doi: 10.3390/ph3072090
33. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
34. Гусев ЕИ, Гехт АБ. Эпилепсия и дисрегуляторная система. В кн.: Гусев ЕИ, Крыжановский ГН, редакторы. Дисрегуляторная патология нервной системы. Москва: Медицинское информационное агентство; 2009. С. 196-214 [Gusev EI, Geht AB. Epilepsy and dysregulation system In: Gusev EI, Kryzhanovskiy GN. *Dizregulacionnaja patologija nervnoj sistemy* [Disinfection pathology of the nervous system]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. P. 196-214. (In Russ.)].
35. Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology.* 2004;63:1008-14. doi: 10.1212/01.wnl.0000138430.11829.61
36. Болдырев АИ. Эпилепсия у взрослых. Москва: Медицина; 1971. 368 с. [Boldyrev AI. *Epilepsiya u vzroslykh* [Epilepsy in adults]. Moscow: Medicina; 1971. 368 p. (In Russ.)].
37. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhen-shchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachej* [Epilepsy in children and adult women and men: A Guide for Physicians]. Moscow: Medicina; 2010. 720 p. (In Russ.)].
38. Vezzani A, Moneta D, Conti M, et al. Powerful anticonvulsant action of IL1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Nat Acad Sci.* 2000;97(21):11534-9. doi: 10.1073/pnas.190206797
39. Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004;5:826-40. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.08.003
40. Егорова ВН, Попович АМ, Бабаченко ИВ и др. Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения. Санкт-Петербург: Ультра Принт; 2012. 98 с. [Egorova VN, Popovich AM, Babachenko IV, et al. *Interleukin-2: obobshchennyj opyt klinicheskogo primeneniya* [Interleukin-2: generalized clinical experience]. St. Petersburg: Ul'tra Print; 2012. 98 p. (In Russ.)].
41. Cardona AE, Li M, Liu L, et al. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation. *J Leuk Biol.* 2008;84(3):587-94. doi: 10.1189/jlb.1107763
42. Huang Z, Dauer DJ, Ha GK, et al. Interleukin-2 deficiency-induced T cell autoimmunity in the mouse brain. *Neurosci Lett.* 2009;463(1):44-8. doi: 10.1016/j.neulet.2009.07.013
43. Sapolsky RM. Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? *Biol Psychiatr.* 2004;56(3):137-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.04.012
44. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012;64(2):238-58. doi: 10.1124/pr.111.005108
45. LaFrance WC Jr, Leaver K, Stopa EG, et al. Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology.* 2010;75(14):1285-91. doi: 10.1212/wnl.0b013e31820e44fb
46. Isackson PJ, Huntsman MM, Murray KD, Gall CM. BDNF mRNA expression is increased in adult rat forebrain after limbic seizures: temporal patterns of induction distinct from NGF. *Neuron.* 1991;6:937-48. doi: 10.1016/0896-6273(91)90234-q
47. Binder DK, Roubort MJ, McNamara JO. Immunohistochemical evidence of seizure-induced activation of trk receptors in the mossy fiber pathway of adult rat hippocampus. *Neurosci.* 1999;19:4616-26. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-11-04616.1999
48. Dombrowsky SM, Desai SV, Marrini M, et al. Overtreatment of multidrug resistance genes in endothelial cells from patients of refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42:1501-6. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.12301.x
49. McNamara JO, He XP, Kotloski R. How to prevent the development of spontaneous recurrent seizures? The neurotrophin receptor TrkB is required for epileptogenesis in the kindling model. *Epilepsy Res.* 2006;69:216-9.
50. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann Rev Neurosci.* 2001;24:677. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677
51. Иванова СА, Федоренко ОЮ, Смирнов ЛП, Семке АВ. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013;(1):12-6 [Ivanova SA, Fedorenko OYu, Smirnov LP, Semke AV. Search for biomarkers and development of pharmacogenetic approaches to personalized therapy of patients with schizophrenia. *Sibirskij Vestnik Psichiatrii i Narkologii.* 2013;(1):12-6 (In Russ.)].
52. Costigliola V, Gahan P, Golubnitschaja O. Predictive medicine as the new philosophy in health care. In: Golubnitschaja O, editor. *Predictive Diagnostics and Personalized Treatment: Dream or Reality.* New York: Nova Science Publishers; 2009. P. 1-3.
53. Jain KK. Role of nanobiotechnology in the development of personalized medicine. *Nanomed.* 2009;4:249-52. doi: 10.1159/000319928
54. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia.* 2005;46(11):1724-43. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00298.x
55. Librizzi L, Ravizza T, Vezzani A, de Curtis M. Expression of IL1 beta induced by epileptiform activity in the isolated guinea pig brain in vitro. *Epilepsia.* 2010;51(Suppl. 4):18.
56. Siv M. Role of Inflammation in Epilepsy and Treatment with IVIg. Wingate University School of Pharmacy, 5.17. 2010. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ice-epilepsy.org/role-of-inflammation-in-epilepsy-and-treatment-with-ivig.html>
57. Коляскина ГИ. Иммунология в психиатрии. В кн.: Тиганов АС, редактор. Руководство по психиатрии. В 2-х томах. Москва: Медицина; 1999. Т. 1. С. 60, 190-211 [Koljaskina GI. Immunology in Psychiatry. In: Tiganov AS, editor. *Rukovodstvo po psichiatrii* [Manual of Psychiatry]. Moscow: Medicina; 1999. Vol. 1. P. 190-211 (In Russ.)].
58. Ветлугина ТП, Семке ВЯ. Клиническая психонейроиммунология на современном этапе. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2003;(1):34-6 [Vetlugina TP, Semke VY. Clinical psychoneuroimmunology at the present stage. *Sibirskij Vestnik Psichiatrii i Narkologii.* 2003;(1):34-6 (In Russ.)].
59. Коляскина ГИ, Секирина ТП, Андросова СГ и др. Иммунная система при шизофрении. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2003;(1):21-4 [Koljaskina GI, Sekirina TP, Androsova SG, et al. Immune system in schizophrenia. *Sibirskij Vestnik Psichiatrii i Narkologii.* 2003;(1):21-4 (In Russ.)].
60. Козловская ГВ, Ключник ТП, Калинин МА и др. Предварительные результаты применения нового иммуномодулятора ронколейкина в комплексной терапии детей, больных шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005;7(5):259-62 [Kozlovskaja GV, Kljushnik TP, Kalinina VA, et al. Preliminary results of application of new immunomodulator Roncoleukin in complex therapy of children with schizophrenia. *Psichiatriya i Psihofarmakoterapiya.* 2005;7(5):259-62 (In Russ.)].

61. Хайрулина РМ. Ронколейкин в педиатрической практике. Опыт применения, перспективы использования: методические рекомендации. Уфа; 1998. 26 с. [Hajrulina RM. *Ronkoleykin v pediatricheskoy praktike. Opyt primeneniya, perspektivy ispol'zovaniya: metodicheskie rekomendatsii* [Roncoleukin in pediatric practice. Experience of application, prospects of use: methodical recommendations]. Ufa, 1998. 26 p. (In Russ.)].
62. Козлов ВК. Ронколейкин, биологическая активность, иммунокорригирующая эффективность и клиническое применение. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ; 2002. 84 с. [Kozlov VK. *Ronkoleykin, biologicheskaya aktivnost', immunokorrigiruyushchaya effektivnost' i klinicheskoe primeneniye* [Roncoleukin, biological activity, immunocorrecting efficacy and clinical application]. St. Petersburg: Publishing house of SPbSU; 2002. 84 p. (In Russ.)].
63. Фисенко НС, Морозов НМ, Саядова ЗС. Возможности фармакологической коррекции Ронколейкином иммунорегуляторных взаимодействий у пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза. Цитокины и воспаление. 2002;1(2):103 [Fisenko NS, Morozov NM, Sajadova ZS. Possibilities of pharmacological correction of Roncoleukin immunoregulatory interactions in patients with a remitting form of multiple sclerosis. *Citokiny i Vospalenie*. 2002;1(2):103 (In Russ.)].
64. Козлов ВК. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса: пособие для врачей. Санкт-Петербург: Изд-во «Ясный Свет»; 2002. 48 с. [Kozlov VK. *Immunopatogenez i tsitokinoterapiya khirurgicheskogo sepsisa: posobie dlya vrachev* [Immunopathogenesis and cytokine therapy of surgical sepsis: a manual for physicians]. St. Petersburg: Ysnyi Svet; 2002. 48p. (In Russ.)].
65. Курманова ГМ, Рамазанова ШХ, Мажитова ЗХ. Опыт применения Ронколейкина у детей, больных бронхиальной астмой в приступный период. Медицинская иммунология. 2003;5(3-4):233 [Kurmanova GM, Ramazanova ShH, Mazhitova ZH. Experience in the use of Roncoleukin in children with bronchial asthma during the offensive period. *Medicinskaja Immunologiya*. 2003;5(3-4):233 (In Russ.)].
66. Егорова ВН, Попович АМ. Ронколейкин®: результаты клинических испытаний. Санкт-Петербург: Альтернативная полиграфия; 2004. 48 с. [Egorova VN, Popovich AM. *Ronkoleykin®: rezul'taty klinicheskikh ispytaniy* [Roncoleukin®: results of clinical trials]. St. Petersburg: Al'ternativnaya poligrafiya; 2004. 48 p. (In Russ.)].
67. Крыжановский ГН, Гусев ЕИ, Гехт АБ. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляторной патологии нервной системы. В кн.: Гусев ЕИ, Крыжановский ГН, редакторы. Дизрегуляторная патология нервной системы. Москва: Медицинское информационное агентство; 2009. С. 196-214 [Kryzhanovskij GN, Gusev EI, Geht AB. Fundamental mechanisms and general patterns of dysregulatory pathology of the nervous system. In: Gusev EI, Kryzhanovskiy GN, editors. *Dizreguljacionnaja patologija nervnoj sistemy* [Dysregulatory pathology of the nervous system]. Moscow: Medical News Agency; 2009. P. 196-214 (In Russ.)].
68. Егоренкова ЕВ, Розентул АШ, Смолянинов АБ. Индивидуальные психологические особенности больных цереброваскулярной болезнью на фоне цитокиновой терапии. Нейроиммунопатология. 2003;1(2):49-50 [Egorenkova EV, Rozentul AS, Smoljaninov AB. Individual psychological features of patients with cerebrovascular disease on the background of cytokine therapy. *Nejroimmunopatologija*. 2003;1(2):49-50 (In Russ.)].
69. Mahendran R, Chan YH. Interleukin-2 levels in chronic schizophrenia patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33(3):320-3.

Поступила 11.03.2018

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.

Одинцова Г.В., Александров М.В., Нестерова С.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

## Особенности социальной адаптации женщин репродуктивного возраста при эпилепсии и мигрени

**Цель** — исследование и сравнительный анализ особенностей социальной адаптации при эпилепсии и мигрени у женщин репродуктивного возраста для определения социального бремени двух наиболее распространенных неврологических заболеваний.

**Пациенты и методы.** Настоящее исследование является продолжением проспективного наблюдательного неконтролируемого исследования, посвященного изучению побочных эффектов противосудорожных препаратов на репродуктивное здоровье женщин при эпилепсии, проводимого с 2015 г. по гранту РФФИ №15-06-10816, а с 2018 г. — по гранту РФФИ №18-013-00222. Приводятся данные о сравнительной характеристике показателей социальной адаптации женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией ( $n=155$ ) и мигренью ( $n=99$ ).

**Результаты и обсуждение.** Выявлено, что больные эпилепсией женщины репродуктивного возраста имеют высокий уровень образования (лишь 7% не имели среднего специального или высшего образования). Безработными были 30%, инвалидность имели 23% пациенток. Мигрень в большей степени присуща работающим женщинам с высоким уровнем образования, не оказывает инвалидизирующего эффекта, однако значительно снижает социальную активность и обуславливает высокие показатели трудовой занятости. Тяжесть основного бремени неврологической патологии определяется медицинскими и социальными показателями. При оценке эффективности лечения эпилепсии и мигрени должны учитываться не только медицинские данные, но и социальная адаптация пациентов, показатели которой относятся к критериям эффективности лечения.

**Ключевые слова:** эпилепсия; мигрень; эпилепсия у женщин; репродуктивный возраст; социальная адаптация; образование; занятость; инвалидность.

**Контакты:** Галина Вячеславовна Одинцова; [ajo@mail.ru](mailto:ajo@mail.ru)

**Для ссылки:** Одинцова ГВ, Александров МВ, Нестерова СВ. Особенности социальной адаптации женщин репродуктивного возраста при эпилепсии и мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):46–50.

### *The characteristics of social adaptation in reproductive-aged women with epilepsy and migraine*

*Odintsova G.V., Aleksandrov M.V., Nesterova S.V.*

*V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia  
2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341*

**Objective:** to study and comparatively analyze the characteristics of social adaptation in reproductive-aged women with epilepsy and migraine in order to determine the social burden of the two most common neurological diseases.

**Patients and methods.** The present study is a continuation of a prospective observational uncontrolled study of the adverse effects of antiepileptic drugs on the reproductive health of epilepsy women, which has been conducted since 2015 according to Russian Foundation for Basic Research (RFBR) Grant No. 16-15-00281 and since 2018 according to RFBR Grant No. 18-013-00222. There are data on the comparative characteristics of social adaptation indicators in reproductive-aged women with epilepsy ( $n = 155$ ) and migraine ( $n = 99$ ).

**Results and discussion.** The reproductive-aged women with epilepsy were found to have a high educational level (only 7% had no secondary specialized or higher education). The unemployed were 30%; the disabled people were 23%. Migraine is more common in working women with a high educational level, has no disabling effect, but considerably reduces social activity and causes high unemployment rates. The severity of the main burden of neurological diseases is determined by medical and social indicators. Not only patients' health records, but also social adaptation, the indicators of which are criteria for treatment efficiency should be taken into consideration when evaluating the latter for epilepsy and migraine.

**Keywords:** epilepsy; migraine; female epilepsy; reproductive age; social adaptation; education; employment; disability.

**Contact:** Galina Vyacheslavovna Odintsova; [ajo@mail.ru](mailto:ajo@mail.ru)

**For reference:** Odintsova GV, Aleksandrov MV, Nesterova SV. The characteristics of social adaptation in reproductive-aged women with epilepsy and migraine. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;(Special Issue 1):46–50.

**doi:** 10.14412/2074-2711-2018-1S-46-50

Проблема эпилепсии и мигрени имеет особую актуальность среди неврологической патологии в женской популяции, что обусловлено сочетанием высокой распространенности данных заболеваний с социально-экономическими затратами на их лечение и потерями из-за нетрудоспособности, инвалидности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эпилепсия входит в число десяти заболеваний, составляющих основное бремя неврологической патологии [1], а головная боль — это одна из десяти наиболее частых жалоб в общей медицинской практике [2]. Эпилепсией страдает около 1% мирового населения, т. е. более 65 млн человек, из них 35–40% составляют женщины репродуктивного возраста [3, 4]. Примерно 300 млн человек в мире страдают мигренью. Мигрень, обычно эпизодическая, возникает у 12–16% лиц общей популяции, с численным преобладанием женщин: соотношение мужчин и женщин — 1:3. Пик распространенности мигрени приходится на самый трудоспособный возраст — 25–55 лет [5]. Мигрень занимает 6-е место (из 301 заболевания) среди специфических причин нетрудоспособности и 1-е место среди неврологических заболеваний [1], а в списке ВОЗ из 20 заболеваний, в наибольшей степени нарушающих социальную адаптацию пациентов, — 19-е место [6]. Установлено, что отношение общества к эпилепсии и больным, страдающим этим заболеванием, является мощным стигматизирующим фактором и дифференцировано в зависимости от социально-демографических характеристик [7, 8]. Клиническая разнородность эпилепсии влияет на различие уровней социальной адаптации [9–11]. При эпилепсии на социальное состояние женщин репродуктивного возраста также существенно влияют факторы, характеризующие их положение в обществе и семейный статус. Основными показателями социальной адаптации на фоне заболевания являются уровень образования, трудовая занятость, наличие инвалидности [12]. Социальное благополучие в структуре репродуктивного здоровья женщин определяется сохранностью общественной активности и умственного потенциала [13–15]. Однако оценка эффективности лечения эпилепсии ограничивается показателями нивелирования симптомов заболевания, отсутствием побочных эффектов терапии, сохранением качества жизни. Показатель социальной адаптации не учитывается при оценке эффективности лечения. В такой ситуации особенности социальной адаптации при распространенных неврологических заболеваниях остаются недостаточно исследованными, что снижает возможности персонализированного подхода в лечении и снижении социального бремени болезней.

**Цель** данной работы — изучение и сравнительный анализ особенностей социальной адаптации при эпилепсии и мигрени у женщин репродуктивного возраста для определения социального бремени двух наиболее распространенных неврологических заболеваний.

**Пациенты и методы.** В основу исследования положено клиническое наблюдение двух групп пациенток репродуктивного возраста: 1-я группа — с эпилепсией, 2-я группа — с мигренью. Настоящее исследование является продолжением проспективного наблюдательного неконтролируемого исследования, посвященного изучению побочных эффектов противоэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье женщин при эпилепсии [16], проводимого с 2015 г.

по гранту РФФИ № 15-06-10816, а с 2018 г. — по гранту РФФИ № 18-013-00222. Проведение исследования одобрено этическим комитетом. Участники исследования подписали информированное согласие.

Критерии включения в исследование: диагноз «мигрень», установленный в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головной боли 2013 г. (МКГБ-III, бета-версия, 2013). При эпилепсии критерием включения являлся подтвержденный диагноз в соответствии с классификацией эпилепсий Международной противоэпилептической лиги, верифицированный по совокупности клинических, электроэнцефалографических, комплексных нейрорадиологических данных [16]. Применялись клиничко-неврологический метод, клиническое интервьюирование с использованием диагностических анкет, опросников и шкал. Социальный статус пациентов исследован методом интервьюирования, которое проводилось лечащим врачом. Оценивались следующие показатели: уровень образования, рабочая занятость, причины незанятости, инвалидность. В ходе исследования на каждого больного заполнялась медицинская карта с разработанной авторами схемой первичного осмотра неврологом. Шаблон анамнеза заболевания составлен на основе данных, используемых в международных клинических исследованиях по требованиям надлежащей клинической практики. В клиничко-статистическом анализе учитывались дополнительные параметры, включающие демографические характеристики (возраст, место жительства); показатели социального функционирования и данные проведенных исследований. Полученные в процессе исследования клинические данные обрабатывались с использованием программной системы Statistica для Windows (версия 8.0). Частотные характеристики качественных показателей (средний возраст по группам, длительность заболевания, возраст дебюта) анализировались с помощью непараметрических методов:  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение количественных параметров в группах осуществлялось с использованием критериев Манна–Уитни, Вальда, медианного  $\chi^2$  и модуля ANOVA. Различия между группами достоверны, вероятность возможной ошибки <5%;  $p < 0,05$ . Все показатели приведены в формате  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение).

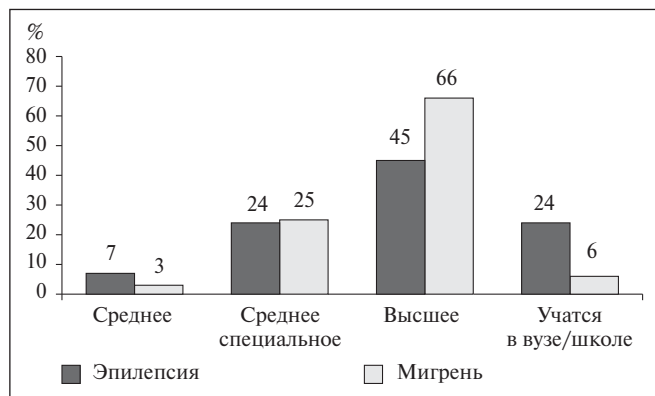
**Результаты.** В исследование включены 254 женщины в репродуктивном возрасте (от 16 до 45 лет). Первую группу составили 155 пациенток с верифицированной эпилепсией. Во вторую группу включено 99 женщин с мигренью. Критерий исключения в соответствии с дизайном основного исследования — периоды становления (до 16 лет) и угасания (после 45 лет) репродуктивной функции. Средний возраст пациенток с эпилепсией составил  $25,6 \pm 5,5$  года, пациенток с мигренью —  $35,8 \pm 8,7$  года. Возраст дебюта эпилепсии составил  $16 \pm 13,2$  года, возраст дебюта мигрени —  $19,6 \pm 10,1$  года. Средняя длительность заболевания эпилепсией составила  $9 \pm 5,3$  года, мигренью —  $16,2 \pm 11,1$  года. Данные об уровне образования и профессиональной подготовки, рабочей занятости, инвалидности пациентов с эпилепсией и мигренью представлены в таблице.

Достоверных различий по уровню образования и профессиональной подготовки в исследуемых группах не выяв-

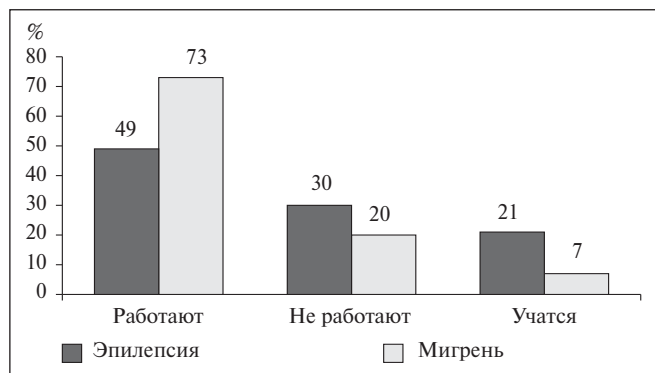
лено. В целом в группе эпилепсии преобладали пациентки с высшим образованием и продолжающие обучение, только среднее образование имели лишь 7% от общего числа пациенток, среднее специальное — 24%. В группе мигрени выс-

*Количественная характеристика социальной адаптации по группам, n (%)*

| Показатели социальной адаптации | Эпилепсия | Мигрень |
|---------------------------------|-----------|---------|
| <i>Образование</i>              |           |         |
| Среднее                         | 11 (7)    | 3 (3)   |
| Среднее специальное             | 35 (24)   | 25 (25) |
| Высшее                          | 67 (45)   | 65 (66) |
| Учатся в вузе/школе             | 36 (24)   | 6 (6)   |
| <i>Рабочая занятость</i>        |           |         |
| Работают                        | 74 (49)   | 72 (73) |
| Не работают                     | 45 (30)   | 20 (20) |
| Учатся                          | 33 (21)   | 7 (7)   |
| <i>Инвалидность</i>             |           |         |
| Имеют инвалидность              | 35 (23)   | 0       |



**Рис. 1.** Уровень образования пациенток с эпилепсией и мигренью



**Рис. 2.** Рабочая занятость при эпилепсии и мигрени

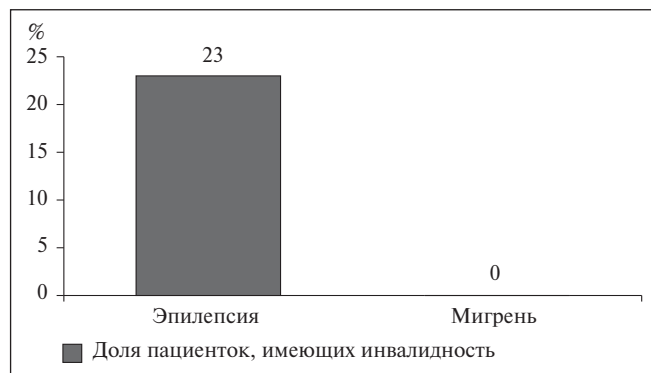
шее образование было у 66% пациенток, учились в школе или вузе 6%; среднее образование имели 3%, среднее специальное образование — 25%. Сравнительные данные наглядно представлены на рис. 1.

При эпилепсии не работают 30%, т. е. более четверти пациенток. Общие показатели рабочей занятости представлены следующим образом: работают — 49%, продолжают образование — 21%, не работают — 30%. Пациенток, находящихся в декретном отпуске, распределяли в группы по занятости на момент беременности. Причины профессиональной незанятости у пациенток с эпилепсией в подавляющем большинстве случаев обусловлены заболеванием и связанной с этим социальной стигматизацией (увольнения при приступах, случающихся на работе).

Работали или учились 80% пациенток с мигренью, не работали — 20%. Причины профессиональной незанятости у пациентов с мигренью без ауры различны. Однако среди неработающих пациентов с мигренью с аурой 75% не могли выполнять свои профессиональные обязанности из-за заболевания. Сравнительное распределение по занятости представлено на рис. 2.

Среди социальных показателей в группах выявлены статистически достоверные различия по уровню инвалидности. Инвалидность является важным медико-социальным показателем тяжести заболевания, эффективности лечения и социальной адаптации. Почти четверть пациенток с эпилепсией (23%) имели инвалидность, как правило, по эпилепсии в качестве основного заболевания. Ни у кого из пациенток с мигренью не было инвалидности (рис. 3). Также пациенты с мигренью в данной выборке не имели других сопутствующих заболеваний, которые приводили бы к инвалидности.

**Обсуждение.** В настоящее время, с утверждением биопсихосоциальной модели реабилитации при неврологических заболеваниях, актуальным является исследование роли социальных факторов в нарушении адаптации [9]. Результаты сравнительного исследования социальной адаптации при мигрени и эпилепсии подтвердили, что оба заболевания имеют не только медицинское, но и большое социальное значение. Их объединяет высокая распространенность в популяции, преимущественно в возрасте, характеризующемся максимальной социальной активностью и оптимальным для репродукции у женщин. Многие авторы отмечают, что качество жизни больных эпилепсией тесно связано не только с сохранением приступов, но и с социальным статусом, психоэмоциональным со-



**Рис. 3.** Инвалидность при эпилепсии и мигрени

стоянием больного, удовлетворенностью его основных потребностей, занимаемой ступенью в обществе [7, 8]. Эпилепсия, будучи заболеванием с хроническим течением, часто приводит к нарушению социальной адаптации и стигматизации больных, эпилептическим изменениям личности [7].

Различия среднего возраста в группах связаны с более ранним дебютом эпилепсии, что определяет и большую длительность заболевания. Однако в современных условиях, при применении в лечении эпилепсии новых поколений противоэпилептических препаратов, в большинстве случаев удается избежать отрицательного воздействия на когнитивные функции. Это определяет отсутствие значимых различий в структуре уровней образования при эпилепсии и мигрени. Таким образом, высокие показатели числа пациентов с высшим образованием отражают современные тенденции, касающиеся сохранности когнитивных функций при эпилепсии и установок в области образования в обществе.

Важным социальным показателем является уровень занятости, который более реально отражает состояние социальной адаптации. Социальная адаптация больных эпилепсией женщин репродуктивного возраста характеризуется, с одной стороны, высоким уровнем образования (лишь 7% не имели среднего специального или высшего образования), а с другой — увеличением количества безработных (30%), что обусловлено продолжением приступов и сохраняющейся стигматизацией больных эпилепсией в обществе [16]. Высокая образованность способствует позитивному развитию социальных взаимоотношений и лучшей психологической адаптации в современном обществе [7]. Тяжесть течения, осложнения эпилепсии характеризует показатель инвалидности (23%). В литературе указываются более высокие цифры инвалидности среди пациентов с эпилепсией, наблюдающихся в психоневрологических учреждениях, — 30,9% [9]. Инвалидность рассматривается как одна из форм реадaptации, которая приводит к финансовым трудностям, ограничению социальных контактов. Статистически значимая разница при сравнении заболеваний подчеркивает тяжесть эпилепсии по сравнению с мигренью с медицинской точки зрения.

Результаты исследования показывают, что мигрень в большей степени присуща работающим женщинам с высоким уровнем образования. Мигрень не является тяже-

лым инвалидизирующим заболеванием, однако тоже существенно влияет на показатели социального функционирования [17]. Полученные результаты (20% неработающих) согласуются с данными других авторов; среди пациентов с хронической мигренью не работали по причине болезни 60% [18, 19]. Мигрень значительно нарушает повседневную жизнь пациентов: у 51% снижена производительность на работе или в школе, у 67% — дома, у 53% отмечается тяжелое состояние, требующее постельного режима [5]. Потери, связанные с нетрудоспособностью граждан из-за мигрени, в Европе составляют примерно 111 млрд евро в год [18]. В США ежегодный ущерб от снижения производительности труда вследствие мигрени составляет от 1,2 до 17,2 млрд долларов [19]. По данным 2005 г., в России 14,5 млн человек страдали мигренью, в том числе 10 млн женщин и 4,5 млн мужчин, из них работающих было 7,8 млн, а неработающих — 6,7 млн человек. В денежном выражении общие экономические потери от заболевания мигренью («экономическое бремя болезни») для трудоспособного населения составили 88,4 млрд рублей в год, по данным 2005 г. [2]. Экономические потери при мигрени связаны с нетрудоспособностью и безработицей [20].

В настоящее время показатели качества жизни относятся к интегральным характеристикам лечебно-диагностических мероприятий. В современной эпилептологии качество жизни оценивается как показатель эффективности лечебного процесса. Однако экономическое бремя неврологической патологии, низкая эффективность затраченных на лечение средств при высоком уровне инвалидности при эпилепсии диктуют необходимость смещения параметров при оценке результативности лечебных мероприятий в сторону улучшения показателей социальной активности. У женщин дополнительными причинами дезадаптации являются семейное функционирование и проблемы материнства.

**Заключение.** Таким образом, тяжесть основного бремени неврологической патологии определяется медицинскими и социальными показателями. Однако социальная адаптация пациентов не должна рассматриваться только как фактор негативного влияния болезней. При оценке эффективности лечения эпилепсии и мигрени должны учитываться и медицинские данные, и социальные факторы. Показатели социальной адаптации пациентов относятся к критериям эффективности лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global Burden of Disease Study 2013. Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
2. Фокин ИВ. Оптимизация медицинской помощи больным мигренью на основе клинико-экономического анализа и оценки качества жизни. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2008. [Fokin IV. *Optimizaciya medicinskoj pomoshchi bolnym migrenyu na osnove kliniko-ehkonomicheskogo analiza i ocenki kachestva zhizni*. Avtoref. diss. ... dok. med. nauk [Optimization of care for patients with migraine based on the clinical and economic analysis and evaluation of the quality of life. Avtoref. Diss. ... Doc. Med. Sci]. Moscow; 2008. (In Russ.)].
3. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Ehpilepsiya u detej i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: rukovodstvo dlya vrachej*: *Rukovodstvo dlya vrachej* [Epilepsy in children and adults, women and men: A guide for physicians]. Moscow: Medicina; 2010. 720 p. (In Russ.)].
4. Forsgren L. The epidemiology of epilepsy in Europe — a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005;12:245–53. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x
5. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United State: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41:646–57. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x

6. Salomon JA, Vos T, Hogan DR, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2129-44. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61680-8
7. Михайлов ВА. Актуальные вопросы эпилептологии — стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010;(3):39-44 [Mikhailov VA. Urgent issues of epilepsy — stigma, quality of life and rehabilitation of patients. *Ehpilepsiya i Paroksizmalnye Sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States*. 2010;(3):39-44 (In Russ.)].
8. Baker GA. The psychosocial burden of epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl. 6:26-30. doi: 10.1046/j.1528-1157.43.s.6.12.x
9. 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;103(10):61-4 [Mikhailov VA, Gromov SA, Eroshina ES. Epilepsy in women: socio-psychological aspect, quality of life, family rehabilitation issues. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2007;103(10):61-4 (In Russ.)].
10. Одинцова Г, Сайкова Л. Социальная адаптация и репродуктивное здоровье при женской эпилепсии. Актуальные аспекты и проблематика. Lambert Academic Publishing; 2013 [Odintsova G, Saukova L. *Socialnaya adaptatsiya i reproduktivnoe zdorove pri zhenskoy ehpilepsii. Aktualnye aspekty i problematika* [Social adaptation and reproductive health of women with epilepsy. Current aspects and issues]. Lambert Academic Publishing; 2013. (In Russ.)].
11. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology*. 2000;55(5 Suppl.):21-31.
12. Одинцова ГВ, Сайкова ЛА. Социальные аспекты женской эпилепсии. СоцИс. 2012;(4):116-9 [Odintsova GV, Saikova LA. Social aspects of epilepsy female. *SotsIs = SocIs*. 2012;(4):116-9 (In Russ.)].
13. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:117-24. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00323.x
14. Одинцова ГВ. Женская эпилепсия: актуальность проблемы репродуктивного здоровья. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11, Медицина; 2012;(4):82-8 [Odintsova GV. Women's epilepsy: importance of reproductive health problems. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Seriya 11, Medicina = Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11, Medicine*. 2012;(4):82-8 (In Russ.)].
15. Нестерова СВ. Социальная адаптация и семейное функционирование при мигрени. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015;10(2):606-10 [Nesterova SV. Social adaptation and family functioning in migraine. *Zdorove — Osnova Chelovecheskogo Potenciala: Problemy i Puti ih Resheniya = Health is the Basis of Human Potential: Problems and Ways of Their Solution*. 2015;10(2):606-10 (In Russ.)].
16. Одинцова ГВ. Влияние антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье при женской эпилепсии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2012. 24 с. [Odintsova GV. *Vliyanie antiepilepticheskoy terapii na reproduktivnoe zdorov'e pri zhenskoy ehpilepsii. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Effect of antiepileptic therapy on reproductive health in women epilepsy. Author's abstract. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. St. Petersburg; 2012. 24 p. (In Russ.)].
17. Нестерова СВ. Коморбидные аффективные расстройства при мигрени. Российский журнал боли. 2017;(1(52)):26-7 [Nesterova SV. Comorbid affective disorders in migraine. *Rossiyskiy Zhurnal Boli = Russian Journal of Pain*. 2017;(1(52)):26-7 (In Russ.)].
18. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):703-11. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x
19. Mehta NR, Maloney GE, Bana DS, et al, eds. Head, Face, and Neck pain: Science, Evaluation, and Management — An Interdisciplinary Approach. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2009. 110 p.
20. Нестерова СВ, Одинцова ГВ, Иванова НЕ. Дифференциальная диагностика зрительной ауры при мигрени и эпилепсии. Трансляционная медицина. 2016;3(6):32-9 [Nesterova SV, Odintsova GV, Ivanova NE. Differential diagnosis of visual aura in migraine and epilepsy. *Translyatsionnaya Meditsina = Translational Medicine*. 2016;3(6):32-9 (In Russ.)].

Поступила 12.03.2018

Публикация подготовлена в рамках поддержанного РФФИ научного проекта №15-06-10816 и 18-013-00222.

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.

Соломатова Е.С.<sup>1</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>1,2</sup>, Молгачев А.А.<sup>3</sup>, Дмитренко Д.В.<sup>1</sup>, Строчкая И.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр неврологии и психиатрии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. С.М. Березина, Красноярск, Россия

<sup>1</sup>660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

<sup>2</sup>192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; <sup>3</sup>660037, Красноярск, Коломенская ул., 26, корп. 3

## Магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга в диагностике височной эпилепсии

Височная доля — самая эпилептогенная область мозга. У 90% пациентов с височной иктальной эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме существует вариабельный по длительности анамнез приступов. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) может быть полезна в идентификации эпилептогенного фокуса у пациентов с эпилепсией без очевидной структурной патологии при нейровизуализации.

**Цель исследования** — систематизировать результаты ранее проведенных исследований по данному вопросу.

**Материалы и методы.** Проведен электронный поиск в двух англоязычных (Medline, PubMed) и одной русскоязычной (eLIBRARY.RU) базах данных. Поисковые запросы нашли 18 019 цитат, с помощью которых было отобрано 12 полнотекстовых статей.

**Результаты и обсуждение.** Основными критериями в диагностике височной эпилепсии с помощью МРС явилось снижение уровня N-ацетиласпартата (NAA), отношение NAA к креатину + холину (NAA/(Cr+Cho)) в той области головного мозга, где произошли гибель или повреждение нейронов, а также изменение уровня миоинозитола (MI), повышение уровня которого свидетельствует о наличии эпилептогенного очага, а понижение — о распространении патологической активности на соседние ткани.

**Заключение.** Этот обзор будет способствовать более качественной диагностике височной эпилепсии, а также прижизненному неинвазивному выявлению метаболических изменений в головном мозге задолго до развития структурной патологии.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография; магнитно-резонансная спектроскопия; нейровизуализация; височная эпилепсия; мезиальный темпоральный склероз.

**Контакты:** Наталья Алексеевна Шнайдер; [naschnaider@yandex.ru](mailto:naschnaider@yandex.ru)

**Для ссылки:** Соломатова ЕС, Шнайдер НА, Молгачев АА и др. Магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга в диагностике височной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):51-55.

### Magnetic resonance spectroscopy of the brain in the diagnosis of temporal lobe epilepsy

Solomatova E.S.<sup>1</sup>, Shnaider N.A.<sup>1,2</sup>, Molgachev A.A.<sup>3</sup>, Dmitrenko D.V.<sup>1</sup>, Strotskaya I.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center, of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; <sup>3</sup>Diagnostic and Treatment Center, S.M. Berezin International Institute of Biological Systems, Krasnoyarsk, Russia

<sup>1</sup>1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022; <sup>2</sup>3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019; <sup>3</sup>26, Kolomenskaya St., Build. 3, Krasnoyarsk 660037

The temporal lobe is the most epileptogenic region of the brain. 90% of patients with temporal ictal epileptomorphic EEG activity have a variable long history of seizures. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) may be useful in identifying an epileptogenic focus in patients with epilepsy without apparent structural pathology at neuroimaging.

**Objective:** to systematize the results of early studies on this issue.

**Materials and methods.** An electronic search was carried out in two English-language (Medline, PubMed) and one Russian-language (eLIBRARY.RU) databases. The search queries found 18,019 citations, by which 12 full-text articles were selected.

**Results and discussion.** The main criteria for the diagnosis of temporal lobe epilepsy by MRS is to lower the level of N-acetylaspartate (NAA), the ratio of NAA to creatinine + choline (NAA/(Cr + Cho)) in the brain region where there is neuronal death or damage, as well as a change in the level of myo-inositol, the elevated level of which indicates the presence of an epileptogenic focus, while the decreased one shows the spread of pathological activity to the adjacent tissues.

**Conclusion.** This review will contribute to a better diagnosis of temporal lobe epilepsy, as well as to the intravital noninvasive detection of metabolic changes in the brain long before the development of structural pathology.

**Keywords:** magnetic resonance imaging; magnetic resonance spectroscopy; neuroimaging; temporal lobe epilepsy; mesial temporal sclerosis.

**Contact:** Natalia Alekseevna Shnaider; [naschnaider@yandex.ru](mailto:naschnaider@yandex.ru)

**For reference:** Solomatova ES, Shnaider NA, Molgachev AA, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the brain in the diagnosis of temporal lobe epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018; (Special Issue 1):51-55. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-51-55

Височная эпилепсия является одной из наиболее распространенных форм симптоматической эпилепсии и составляет до 60% всех случаев фокальных эпилепсий [1]. Согласно клинко-электроэнцефалографической классификации приступов Международной противосудорожной лиги (Нью-Дели, США, 1989 г.) выделяют две формы височной эпилепсии: медиобазальную и латеральную. Мезиальный височный склероз — мультифакторное классическое эпилептогенное поражение структур головного мозга, лежащее в основе медиобазальной височной эпилепсии, проявляющейся потенциально резистентными эпилептическими приступами [1, 2].

В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) — полезный инструмент в диагностике заболеваний головного мозга, широко применяемый в качестве начального шага диагностики, поскольку возможна визуализация мягких тканей, цереброспинальной жидкости и кровеносных сосудов [3]. Тем не менее в некоторых случаях точная характеристика поражений мозга при эпилепсии остается проблематичной. Например, нельзя выявить функциональные или метаболические расстройства мозговой ткани. Одним из методов более детального исследования является магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), которую рассматривают как мост между метаболизмом, анатомическими и физиологическими исследованиями головного мозга. Так, при использовании МРТ для диагностики внутричерепных объемных образований были правильно определены 55% случаев, однако МРС значительно подняла пропорцию правильно диагностированных случаев — до 71% [4].

С помощью МРС возможно определить метаболические нарушения задолго до развития структурных изменений. Во многих исследованиях показано, что у пациентов на МРС видна патология даже при нормальных результатах МРТ. Таким образом, метаболические изменения могут предшествовать развитию структурных, но связь между серьезностью расстройства обмена веществ и структурным поражением не прямая [5].

**Цель исследования** — проведение критического обзора литературы на основе поиска доступных русскоязычных и англоязычных исследований по изучению роли МРС в диагностике височной эпилепсии.

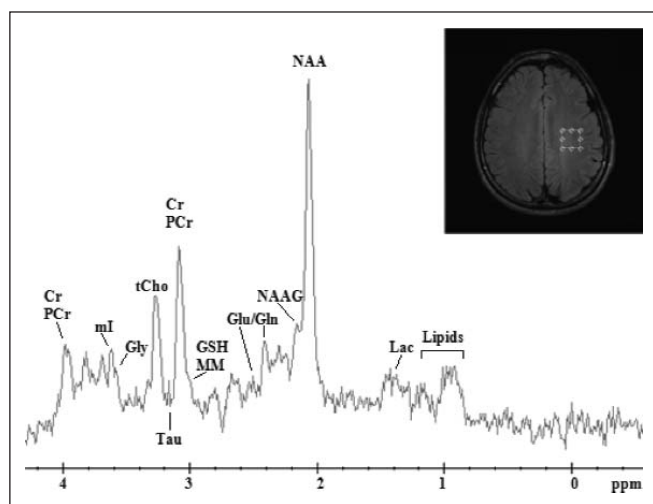


Рис. 1. МР-спектрограмма нормальной мозговой ткани 19-летнего добровольца [4]

## Материалы и методы

**1. Стратегия поиска.** Электронный поиск был осуществлен в двух англоязычных (Medline, PubMed) и одной русскоязычной (eLIBRARY.RU) базах данных. Поиск проводился с использованием ключевых слов (как в заголовках, так и в тексте статей): магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), нейровизуализация, височная эпилепсия, мезиальный темпоральный склероз, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, neuroimaging, temporal epilepsy, mesial temporal sclerosis.

**2. Критерии включения/исключения.** Статьи соответствовали *критериям включения*, если были опубликованы в рецензируемом научном журнале и написаны на русском или английском языке; участниками исследования были пациенты с височной эпилепсией. Статьи соответствовали *критериям исключения*, если они были написаны на других иностранных языках, были опубликованы в материалах (тезисах) научно-практических конференций.

3. Поиск в вышеуказанных англоязычных и русскоязычных базах выявил 18 019 цитат, из которых было отобрано 12 полнотекстовых статей.

## Результаты и обсуждение

МР-спектрограмма представляет собой график (рис. 1) из пиков, соответствующих отдельным метаболитам (см. таблицу). Условиями для обнаружения метаболитов в  $^1\text{H}$ -спектре являются: наличие в их составе протонов водорода; концентрация метаболита должна превышать определенный минимальный уровень ( $\geq 0,5$  ммоль/л); метаболиты должны резонировать на разной частоте (так называемое явление химического сдвига); эффективное подавление сигнала от воды. Конкретное положение сигнала от метаболита на горизонтальной оси является постоянной величиной, присущей данному метаболиту. Оно определяется его химическим сдвигом и характеризуется значением «частей на миллион» (англ. parts per million — ppm.). Здесь подразумевается, что протоны водорода находятся в специфическом окружении в составе метаболита, приводящем к изменению локального магнитного поля и, следовательно, частоты, на которой эти протоны резонируют во внешнем магнитном поле. В этом, собственно, и заключается явление химического сдвига. Изменение локального магнитного поля очень невелико (составляет миллионные части) [6].

При височной эпилепсии МРС показывает снижение уровня NAA и увеличение — Cho (рис. 2). Место локализации максимального снижения пика NAA часто совпадает с местом локализации патологии на электроэнцефалограмме. МТС характеризуется потерей нейронов, атрофией и глиозом. NAA локализован в нейронах, поэтому потеря сигналов NAA связана с потерей нейронов или их повреждением, в то время как причина увеличения сигналов Cho и Cr остается в настоящее время неясной [5].

R.M. Wellard и соавт. [9] оценили изменения содержания MI, происходящие после эпилептических приступов. Сначала оценивали изменения в доле, в которой генерировался приступ (височная доля), потом — в той, на которую он распространялся (лобная доля), и в области, где предполагалось, что изменения могут отражать патологическую импульсацию на здоровые ткани мозга. Участниками исследования были: 8 пациентов с височной эпилепсией, имеющих МТС; 26 пациентов, имеющих височную эпилепсию с поздним началом, без МТС; конт-

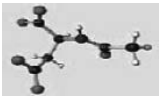
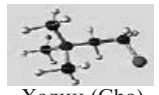
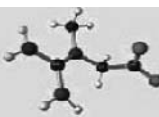
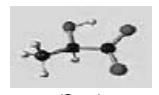
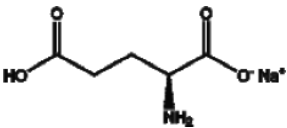
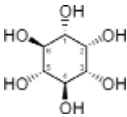
рольная группа из 16 человек, не имеющих неврологических заболеваний. Авторами показано, что у всех пациентов с височной эпилепсией была существенно снижена концентрация NAA и (Glu+Glx), особенно у больных с МТС, а концентрация MI, наоборот, была выше, чем в контрольной группе. Концентрации MI и NAA в лобной доле были снижены у пациентов с МТС, а концентрация комплекса (Glu+Glx) у этих же пациентов, наоборот, повышена. Авторы сделали заключение, что повышенная концентрация MI у пациентов с МТС свидетельствует об астроцитозе, а снижение этого метаболита у всех пациентов с височной эпилепсией, независимо от этиологии, отражает осмотические изменения (в связи с вторичными последствиями после эпилептических приступов). С помощью оценки изменения концентрации MI можно определить локализацию эпилептического фокуса (повышение уровня MI) и области, на которые распространяется эпилептиформная активность (снижение содержания MI) [9].

Исследование В. Maton и соавт. [10] показало взаимосвязь между результатами электроэнцефалографии (ЭЭГ) в иктальный и интериктальный период и МРС, проведенных пациентам с височной эпилепсией. Авторы показали, что корреляция или ее отсутствие между этими методами исследования поможет улучшить понимание этиопатогенеза метаболических нарушений, выявленных при МРС. В целом это исследование показывает, что МРС очень чувствительна и может обнаружить латерализацию аномалии гиппокампа у 75% пациентов с нормальной интериктальной ЭЭГ. Отмечено, что МРС показала двусторонние аномалии спектров основных метаболитов, которые регистрировались в 3 раза чаще, чем патологические изменения на ЭЭГ. Однако до конца не ясно, является ли идентификация латерализованных аномалий гиппокампа на МРС (у пациентов, у которых на иктальной и интериктальной ЭЭГ нет латерализации), полезной для предоперационной оценки [10, 11].

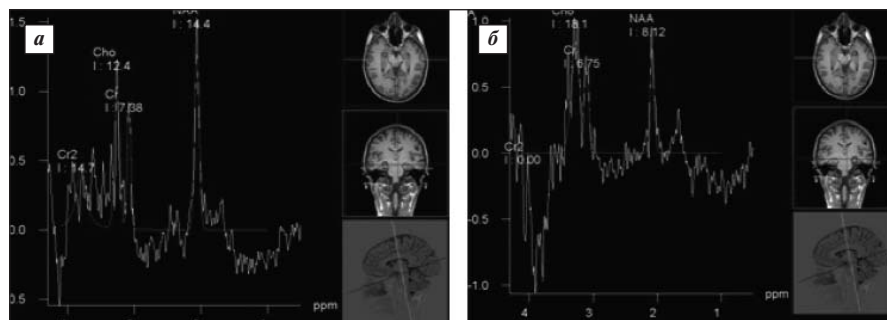
В ограниченном числе предыдущих исследований не найдено различий в отклонениях при височной эпилепсии с МТС (TLE-MTS) и без него (TLE-no), поэтому в работе S.G. Mueller и соавт. [12] сделана попытка решить эту проблему с помощью МРС. Было проведено исследование, в котором приняли участие 25 пациентов с височной эпилепсией с односто-

ронными приступами, резистентными к терапии, которые являлись кандидатами на оперативное лечение. Авторы исполь-

*Краткие сведения об основных метаболитах МРС ([7, 8], адаптировано Е.С. Соломатовой и соавт., 2017)*

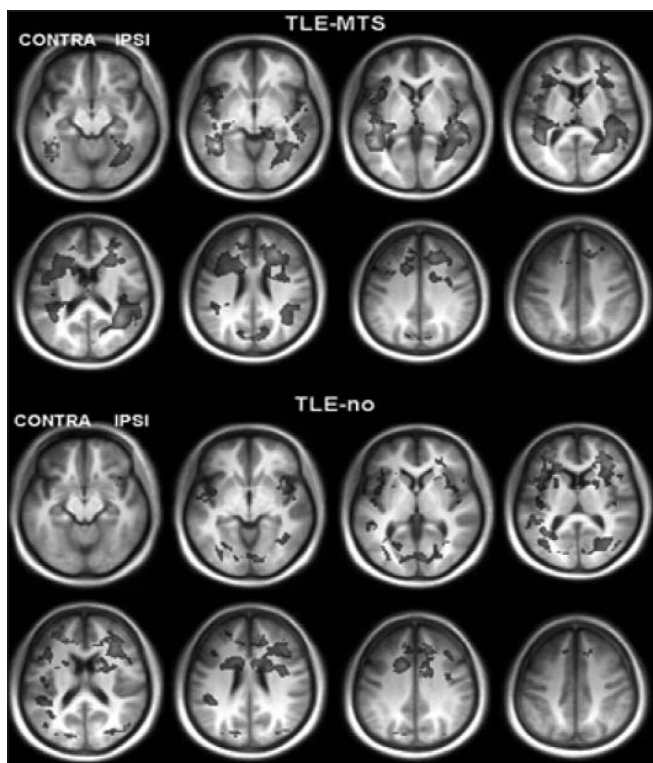
| Метаболит                                                                                                                     | Химический сдвиг | Комментарий                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>N-ацетиласпартат (NAA)                   | 2,02             | Является производным аминокислот, синтезируемых в нейронах и далее транспортируемых по аксонам. Достоверный маркер жизнеспособности нейронов, аксонов и дендритов                                                                                                   |
| <br>Холин (Cho)                              | 3,22             | Входит в состав клеточных мембран и холинергических синаптических окончаний нейронов и является частью липидного обмена                                                                                                                                             |
| <br>Креатин (Cr)                             | 3,02; 3,94       | Основной маркер энергетических процессов в астроцитах и нейронах, образуется при преобразовании высокоэнергетического соединения АТФ в АДФ. В ткани головного мозга интенсивность сигнала во многих случаях остается постоянной, даже при патологических изменениях |
| <br>Лактат (Lac)                            | 1,33             | В нормальной мозговой ткани не определяется. Содержится в ликворе (0,9 ммоль/л). Индикатор анаэробного гликолиза                                                                                                                                                    |
| <br>Глутаматно-глутаминовый комплекс (Glx) | 2,1–2,5          | Маркер астроцитов и нейротоксин соответственно. Глутамин (2-аминопентанамид-5-овая кислота) — «король аминокислот», одна из 20 стандартных аминокислот, входящих в состав белка. Возбуждающий нейромедиатор                                                         |
| <br>Миоинозитол (MI)                       | 3,56             | Продукт деградации миелина. Концентрация повышается при рассеянном склерозе и снижается при опухолях. Повышается в центре эпилептогенного очага и снижается в тканях, находящихся рядом с ним                                                                       |

**Примечание.** АТФ — аденозинтрифосфат, АДФ — аденозиндифосфат, МТС — мезиальный темпоральный склероз.

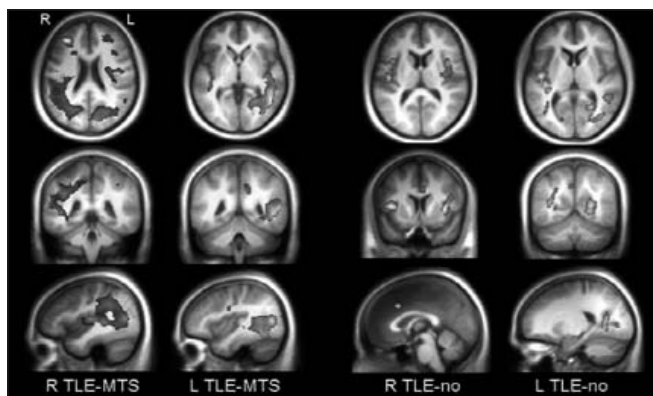


**Рис. 2.** Протонная многоvoxельная спектроскопия зоны гиппокампов пациентки С., 17 лет, с рефрактерной височной эпилепсией. Отчетливо видно снижение уровня NAA в области левого гиппокампа, что подтверждает его органическое поражение. Пациентка — кандидат на хирургическое лечение эпилепсии [5]. а — правый гиппокамп, норма; б — левый гиппокамп, снижение уровня NAA

зовали в своей работе два подхода. *Групповой анализ*: сравнивали каждую подгруппу с височной эпилепсией с контрольной группой и подгруппы между собой, чтобы выявить области, где снижен уровень NAA/(Cr+Cho) (рис. 3). *Одиночный анализ*: каждого пациента с височной эпилепсией сравнивали с контрольной группой и с представителем, у которого снижение NAA/(Cr+Cho) было выражено больше всего (рис. 4). Авторы продемонстрировали снижение NAA/(Cr+Cho) за пределами гиппокампа при височной эпилепсии с МТС и без него [12].

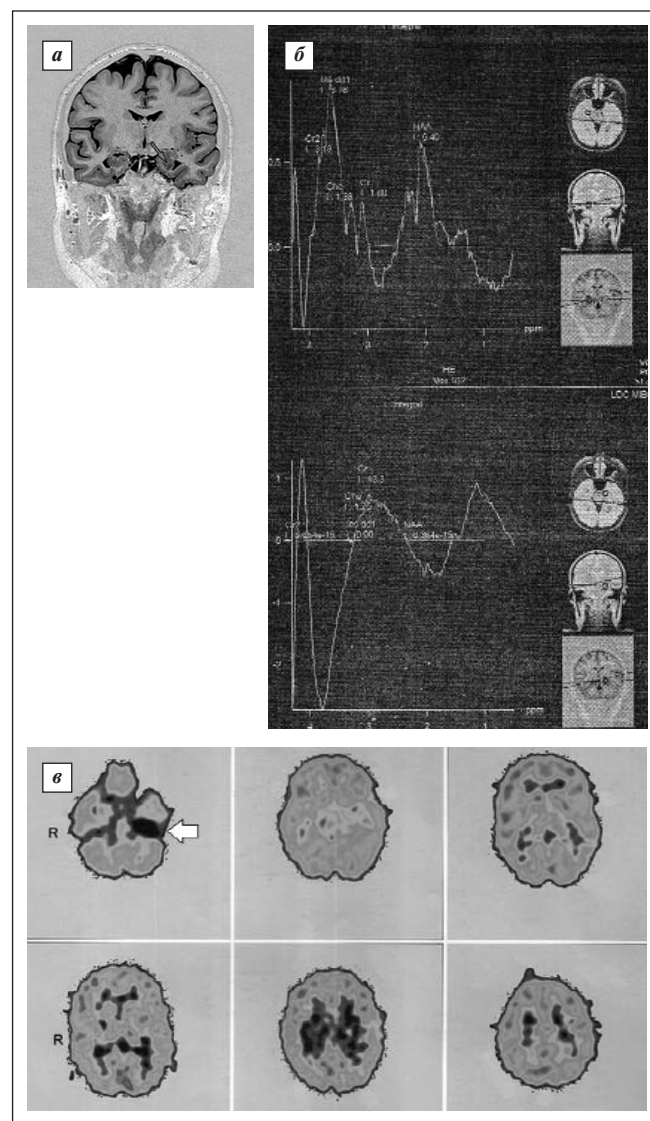


**Рис. 3.** Результаты группового анализа. Зоны со значительным снижением NAA/(Cr+Cho) у пациентов с МТС в сравнении с контрольной группой (вверху) и у пациентов без МТС в сравнении с контрольной группой (внизу) [12]



**Рис. 4.** Результаты одиночного анализа. У пациентов с МТС имеются большие кластеры в височной доле на стороне поражения, которые распространяются на соседние области. В лобных долях кластеры менее выражены. У пациентов без МТС кластеры распространены более диффузно и менее выражены [12]

Снижение пика NAA/(Cr+Cho) было выявлено у пациентов как с МТС, так и без него, в ипси- и контралатеральных областях, в височной доле, а также за ее пределами. Степень снижения пика NAA/(Cr+Cho) варьирует даже между субъектами одной подгруппы. Высокая степень индивидуальной изменчивости метаболических нарушений не позволяет выявить четкую картину снижения NAA/(Cr+Cho). Но, несмотря на это, визуально можно отметить, что у пациентов с МТС снижение NAA/(Cr+Cho) преимущественно имеет



**Рис. 5.** Нейровизуализация головного мозга пациентки М., 25 лет, с фармакорезистентной медиобазальной височной эпилепсией на фоне МТС (претендент на операционное лечение). а — МРТ: МТС слева указан стрелкой; визуализируется уменьшение в объеме левого гиппокампа, структура его неоднородная, архитектура сглажена; б — МРС: отмечено значительное снижение пика NAA в левом гиппокампе, преимущественно в передних его отделах, значительное снижение уровней нейромедиаторов глутамат-глутаминового комплекса и повышение уровня лактата в левом гиппокампе; в — ПЭТ: стрелкой указан очаг гипометаболизма глюкозы в медиобазальных отделах височной доли левого полушария [16]

лобно-височную локализацию с четкими очертаниями, а у пациентов без МТС снижение NAA/(Cr+Cho) выражено более размыто и распределено однородно. Внеочаговое снижение NAA/(Cr+Cho) не дает дополнительной информации для фокуса латерализации у пациентов с МТС и без него [12].

Использование одного вида диагностики (например, только МРТ) в предоперационной подготовке недостаточно. Необходимо использовать несколько видов нейровизуализации (ЭЭГ, МРС, позитронно-эмиссионную томографию — ПЭТ) для более детального определения эпилептогенного очага и прогноза исхода оперативного вмешательства [13]. J. Zhang и соавт. [14] в своем исследовании доказали, что МРС имеет значение в прогнозе исхода оперативного вмешательства. Так, у пациентов с односторонними ипсилатеральными метаболическими нарушениями исход операции был благоприятнее, чем у пациентов с односторонними контралатеральными (рис. 5) и двусторонними метаболическими нарушениями. Это связано с тем, что одно полушарие при

двусторонней височной эпилепсии часто вызывает большинство приступов, а полушарие с наибольшими метаболическими изменениями не всегда с ним совпадает [14–16].

### Заключение

Проведенный обзор литературы свидетельствует о том, что вопрос о роли МРС в диагностике височной эпилепсии изучен недостаточно полно. Описанные выше исследования говорят о более высокой чувствительности МРС (в некоторых случаях) в сравнении с другими методами исследования (МРТ, ЭЭГ), но это не означает, что МРС пришла на смену этим классическим видам диагностики височной эпилепсии. Наоборот, все методы являются взаимодополняющими и помогают точно поставить диагноз: выявить локализацию эпилептогенного очага, рационально подобрать терапию, а также лучше оценивать динамику состояния пациента и эффективность лечения. Однако в целом МРС следует более широко применять в клинической практике врача невролога-эпилептолога.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. Moscow: Medicine; 2010. 720 p. (In Russ.)].
2. Дмитренко ДВ, Строганова МА, Шнайдер НА и др. Гистологическая классификация мезиального темпорального склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):74–9 [Dmitrenko DV, Stroganova MA, Shnayder NA, et al. Histological classification of mesial temporal sclerosis. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):74–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-74-79
3. Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Батухтин ЕН, Молгачев АА. Современные методы нейровизуализации в диагностике эпилепсии. Красноярск; 2007. 102 с. [Shnayder NA, Dmitrenko DV, Batuhin EN, Molgachev AA. *Sovremennyye metody neyrovizualizatsii v diagnostike epilepsii* [Modern methods of neuroimaging in the diagnosis of epilepsy]. Krasnoyarsk; 2007. 102 p. (In Russ.)].
4. Koussi E, Tsougos I, Eftychia K. Novel frontiers of advanced neuroimaging. In: Proton magnetic resonance spectroscopy of the central nervous system. 2013 CC BY 3.0 license. doi: 10.5772/53892
5. Aun AA, Mostafa AA, Fotouh AM, et al. Role of magnetic resonance spectroscopy (MRS) in nonlesional temporal lobe epilepsy. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2016;47(1):217–31. doi: 10.1016/j.ejnm.2015.09.008
6. Хоружик СА. Магнитно-резонансная спектроскопия при опухолях головного мозга (обзор литературы). Онкологический журнал. 2007;(3):51–62 [Horuzhik SA. Magnetic resonance spectroscopy for tumors of the brain (review). *Onkologicheskii Zhurnal* = *Oncological Journal*. 2007;(3):51–62 (In Russ.)].
7. Окользин АВ. Магнитно-резонансная спектроскопия по водороду в характеристике опухолей головного мозга. Онкология. 2007;(8):132–51 [Okolzin AV. Magnetic resonance spectroscopy on hydrogen in the characteristics of brain tumors. *Onkologiya* = *Oncology*. 2007;(8):132–51 (In Russ.)].
8. Богданов АВ. Магнитно-резонансная спектроскопия (обзор литературы). Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. 2016;16(3):151–6 [Bogdanov AV. Magnetic resonance spectroscopy (literature review). *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo Universiteta* = *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2016;16(3):151–6 (In Russ.)].
9. Wellard RM, Briellmann RS, Prichard JW, et al. Myoinositol Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(6):815–21. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.44102.x
10. Maton B, Gilliam F, Sawrie S, et al. Correlation of scalp EEG and 1H-MRS metaboli abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(3):417–22. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.25999.x
11. Hammen T, Schwarz M, Doelken M, et al. 1H-MR spectroscopy indicates severity markers in temporal lobe epilepsy: correlations between metabolic alterations, seizures, and epileptic discharges in EEG. *Epilepsia*. 2007;48(2):263–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00856.x
12. Mueller SG, Ebel A, Barakos J, et al. Widespread extrahippocampal NAA/(Cr+Cho) abnormalities in TLE with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(4):603–12. doi: 10.1007/s00415-010-5799-6
13. Крылов ВВ, Гехт АБ, Трифонов ИС и др. Клинические рекомендации по предоперационному обследованию и хирургическому лечению пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Москва; 2015 [Krylov VV, Gekht AB, Trifonov IS, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po predoperatsionnomu obsledovaniyu i khirurgicheskomu lecheniyu patsientov s farmakorezistentnymi formami epilepsii* [Clinical recommendations for preoperative examination and surgical treatment of patients with pharmaco-resistant forms of epilepsy]. Moscow; 2015 (In Russ.)].
14. Zhang J, Liu Q, Mei S, et al. Identifying the affected hemisphere with a multimodal approach in MRI-positive or negative, unilateral or bilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:71–81. doi: 10.2147/NDT.S56404
15. Pan JW, Kuzniecky RI. Utility of magnetic resonance spectroscopic imaging for human epilepsy. *Quant Imaging Med Surg*. 2015;5(2):313–22. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.01.03
16. Шнайдер НА, Мартынова ГП, Строганова МА и др. Фебрильные приступы как триггер мезиального височного склероза. Клинический случай. Проблемы женского здоровья. 2015;10(1):69–78 [Shnayder NA, Martynova GP, Stroganova MA, et al. Febrile seizures as a trigger for mesial sclerosis. Clinical case. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya* = *Problems of Women's Health*. 2015;10(1):69–78 (In Russ.)].

Поступила 11.03.2018

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.<sup>1</sup>, Жидкова И.А.<sup>1</sup>, Мишина Е.Ю.<sup>1</sup>, Власов П.Н.<sup>1</sup>, Маргосюк Н.В.<sup>3</sup>,  
Тингаева Л.П.<sup>3</sup>, Перепелова Е.М.<sup>2</sup>, Перепелов В.А.<sup>2</sup>, Гладов Б.П.<sup>1</sup>, Труханов С.А.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;  
<sup>3</sup>ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия  
<sup>1</sup>127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;  
<sup>2</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>3</sup>111020, Москва, Госпитальная пл., 2

## Болезнь Унферрихта–Лундборга у взрослой пациентки (клиническое наблюдение)

Мы сочли целесообразным опубликовать данное наблюдение в связи с редкостью прогрессирующих миоклонус-эпилепсий; затруднениями в диагностике, особенно на ранних стадиях заболевания (пациентка длительно наблюдалась с диагнозом «ювенильная миоклоническая эпилепсия»); относительной ролью генетического исследования, поскольку в приведенном случае оно не принесло результата, и, наконец, трудностью терапии и значительным вкладом в достижение определенного успеха современных противоэпилептических препаратов, в частности левитирацетама.

**Ключевые слова:** прогрессирующие миоклонус-эпилепсии; болезнь Унферрихта–Лундборга; клиническая картина; диагностика; дифференциальная диагностика; лечение.

**Контакты:** Ирина Александровна Жидкова; [irina.zhidkova@gmail.com](mailto:irina.zhidkova@gmail.com)

**Для ссылки:** Карлов ВА, Жидкова ИА, Мишина ЕЮ и др. Болезнь Унферрихта–Лундборга у взрослой пациентки (клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):56–61.

### *Unverricht-Lundborg disease in an adult female patient: a clinical case*

Karlov V.A.<sup>1</sup>, Zhidkova I.A.<sup>1</sup>, Mishina E.Yu.<sup>1</sup>, Vlasov P.N.<sup>1</sup>, Margosyuk N.V.<sup>3</sup>,  
Tingayeva L.P.<sup>3</sup>, Perepelova E.M.<sup>2</sup>, Perepelov V.A.<sup>2</sup>, Gladov B.P.<sup>1</sup>, Trukhanov S.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>N.E. Bauman City Clinical Hospital Twenty-Nine, Moscow, Russia

<sup>1</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; <sup>3</sup>2, Gospitalnaya Sq., Moscow 111020.

We have considered it appropriate to publish this case due to the rarity of progressive myoclonus epilepsy; diagnostic difficulties, particularly in the early stages of the disease (the female patient has been long followed up for diagnosed juvenile myoclonic epilepsy); the relative role of a genetic study because it has not brought results in this case, and, finally, a problem with therapy, and a significant contribution to the achievement of certain success of currently available antiepileptic drugs, levetiracetam in particular.

**Keywords:** progressive myoclonus epilepsies; Unverricht-Lundborg disease; clinical presentations; diagnosis; differential diagnosis; treatment.

**Contact:** Irina Aleksandrovna Zhidkova; [irina.zhidkova@gmail.com](mailto:irina.zhidkova@gmail.com)

**For reference:** Karlov VA, Zhidkova IA, Mishina EYu, et al. Unverricht-Lundborg disease in an adult female patient: a clinical case. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;(Special Issue 1):56–61.

doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-56-61

Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии — клинически и этиологически гетерогенные генетические заболевания, характеризующиеся миоклонусом, генерализованными тонико-клоническими приступами и прогрессирующими церебральными расстройствами, главные из которых — атаксия и деменция. Преобладание миоклоний с прогрессирующим течением объясняет объединение не менее 15 нозологических форм, относимых к миоклонус-эпилепсии, в одну группу. Однако, по данным Марсельской группы согласования, абсолютное большинство составляют пять заболеваний, а именно: болезнь Унферрихта–Лундборга

(БУЛ), болезнь Лафора, синдром MERRF, нейрональный цероидный липофусциноз и сиалидоз [1]. Клонус (от греч. *clonus*) — это движение. Миоклонус — это аритмичные/ритмичные, произвольные быстрые кратковременные мышечные сокращения, обусловленные вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы (позитивный миоклонус). Наряду с этим различают негативный миоклонус, реализуемый кратковременным выключением мышечного тонуса. В основе заболевания лежат генетические факторы, в частности нарушения в митохондриальном геноме, либо наследственные болезни обмена [2].

Приводим клиническое наблюдение.

**Пациентка Р.В.,** 1993 г.р. (24 года). На момент осмотра предъявляет жалобы на постоянные вздрагивания, подергивания в конечностях, периодически — внезапные падения, выпадение предметов из рук, неустойчивость при ходьбе, страх упасть, возникающий в общественных местах, снижение памяти. Со слов матери, беременность протекала с угрозой прерывания. Роды в срок, самопроизвольные, на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Отмечалась слабость родовой деятельности (со слов матери, плод «выдавливали»), асфиксия в родах, кефалогематома в правой теменной области. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. В 2 и в 4 года были фебрильные приступы на фоне ОРВИ, острого бронхита. Раннее развитие — согласно возрасту. Наследственность по эпилепсии по линии матери неотягощена. Отец умер в 42 года; причина смерти не известна. Сводному брату по матери 10 лет, здоров.

Дебют заболевания в 10 лет (в 2003 г.), когда впервые стали возникать короткие множественные миоклонические подергивания разных групп мышц, различающиеся по амплитуде и частоте, в течение 3 мин, при сохранном сознании, и провоцируемые зрительной стимуляцией с частотой до двух раз в неделю при пробуждении. Согласно выписке из детской больницы, куда пациентка была госпитализирована, в неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не выявлялось, интеллект соответствовал возрасту. Установлен диагноз: ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ). Назначено лечение: депакин-энтерик 15 мг/кг в сутки с положительным эффектом. Далее наблюдалась в детской городской неврологической поликлинике, переведена на депакин-хрон 900 мг/сут. Во время рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ) от 2004 г. регистрировались диффузные разряды высокоамплитудных тета- и дельта-волн, преобладающих по амплитуде в теменно-затылочных отведениях. Эпилептиформной активности не выявлено.

В 12 лет (в 2005 г.) — повторная госпитализация в одну из детских больниц в связи с повторяющимися (примерно раз в неделю) множественными насильственными подергиваниями рук без потери сознания с выпадением предметов, кивком головы, преимущественно после приема пищи во второй половине дня. В неврологическом статусе отмечено оживление сухожильных рефлексов. Когнитивные функции сохранены. На ЭЭГ: «Генерализованные билатерально-синхронные разряды острых волн амплитудой до 400 мкВ с акцентом в затылочных отведениях. Обращает на себя внимание незрелость основной биоэлектрической активности мозга». Рекомендовано продолжить лечение вальпроатами: депакин-энтерик 25 мг/кг в сутки.

В 13 лет (в апреле 2006 г.) — госпитализация и обследование в НПЦ помощи детям. Диагноз ЮМЭ подтвержден. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга органической патологии не выявлено. На рутинной ЭЭГ регистрируются диффузные разряды медленных волн дельта-диапазона, комплексы пик-волна с акцентом в центрально-теменных отведениях. Индекс эпилептиформной активности средний. В неврологическом статусе: сглаженность правой носогубной складки, оживление сухожильных рефлексов. Психическое развитие соответствует возрасту. Рекомендовано: к вальпроатам (депакин-энтерик 1500 мг/сут) добавить ламотриджин 100 мг/сут. В выписке

отмечено, что на фоне рекомендуемой схемы лечения миоклонии купировались, но сохранялась эпилептиформная активность на ЭЭГ.

В дальнейшем проводилась политерапия различными комбинациями противоэпилептических препаратов, где базовым препаратом оставалась вальпроевая кислота: вальпроаты + топирамат, леветирацетам, этосуксимид. Однако периодически наблюдались генерализованные судорожные приступы пробуждения. В амбулаторной карте лечащим врачом отмечалась стойкая эпилептиформная активность на ЭЭГ.

Клинической ремиссии удалось добиться на комбинации леветирацетам 3500 мг/сут + вальпроевая кислота 1250 мг/сут. Увеличение дозы вальпроатов приводило к выраженному тремору рук. Длительность ремиссии — около 2 лет. Затем возобновились миоклонические приступы и генерализованные судорожные приступы пробуждения. На МРТ невысокого разрешения (от 2011 г.) — признаки смешанной наружно-внутренней гидроцефалии.

С 18 лет (с 2011 г.) наблюдается окружным неврологом по месту жительства и в Межклубном отделении пароксизмальных состояний (МОПС). В октябре 2013 г. — срыв медикаментозной ремиссии в связи с переходом на генерическую форму леветирацетама (комвирон). В дальнейшем назначалась кеппра в сиропе 3000 мг/сут, конвулекс пролонгированный 1500 мг/сут, отмечено учащение миоклонических приступов. В марте 2016 г. госпитализирована в ГКБ №68 с серией миоклонических приступов. В апреле 2016 г. в заключении МОПС диагноз: «ЮМЭ. Труднокурабельная форма». К лечению добавлен клоназепам 1,5 мг/сут. С апреля 2016 г. судорожных приступов не было. Отмечает усиление постоянных миоклонических подергиваний в руках, ногах, падения, провоцируемые эмоциональным напряжением.

В июне 2016 г. дважды упала на пешеходном переходе, в связи с чем госпитализирована в ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана. Неврологический статус: горизонтальный мелкокорзашистый нистагм, миоклонии век при закрывании глаз. Миоклонии мышц языка. Мышечный тонус незначительно повышен в левых конечностях. Сухожильные рефлексы без четкой разницы сторон, невысокие. Парезов нет. При осмотре обращают на себя внимание генерализованные миоклонии, больше слева. Атаксия при выполнении координаторных проб, больше слева. При ходьбе неустойчива, отклоняется влево.

Гинекологический анамнез: дисфункция яичников. С января 2016 г. — аменорея. УЗИ органов малого таза: эхопризнаки поликистозных яичников.

Консультация офтальмолога: патологии глазного дна не выявлено.

МРТ головного мозга по эпилептологической программе (3 тесла): боковые желудочки расширены, контуры их ровные. Арахноидальные пространства конвексимальной поверхности мозга умеренно диффузно расширены. Мозолистое тело в дорсальных отделах корпуса и в области перешейки истончено. Тракты мозолистого тела симметрично обеднены, структурированы на отдельные пучки (рис. 1).

Результаты ночного видео-ЭЭГ-мониторинга: основной ритм, частотой 9 Гц, амплитудой до 100 мкВ, умеренно модулированный, правильного зонального градиента, с распространением на центральные и височные отделы полушарий, умеренно дезорганизованный медленными волнами, полифазными потенциалами и группами бета-волн. Во время

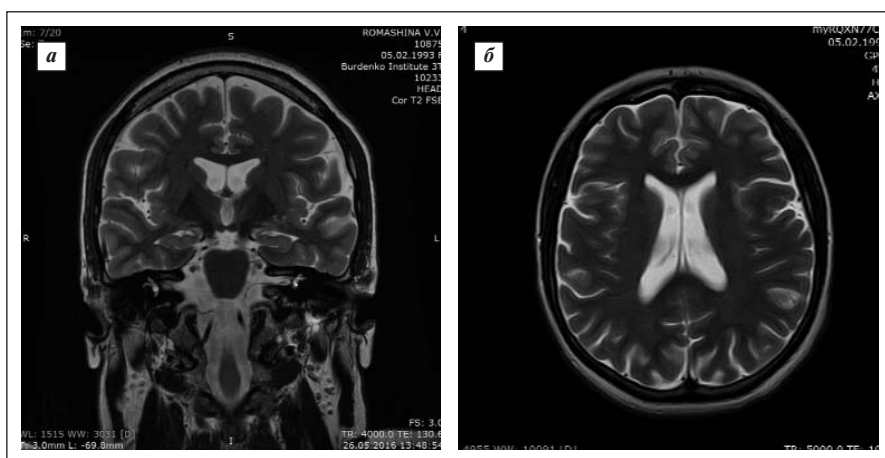
бодрствования зарегистрирована диффузная эпилептиформная активность в виде комплексов пик — медленная волна, острая — медленная волна с амплитудным акцентом в лобно-центральных отделах полушарий, иногда  $S > D$ , до 150 мкВ. Во сне зарегистрировано присоединение регионарной эпилептиформной активности в вертексных отделах полушарий, с распространением на соседние отделы полушарий, иногда с диффузным распространением, в виде комплексов пик — медленная волна, полипик — медленная волна, сгруппированных острых волн, амплитудой до 100 мкВ (в некоторых эпохах записи достигает 90—100%). В ходе исследования, во время бодрствования и во сне, преимущественно при бодрствовании после пробуждения, зарегистрированы миоклонические эпилептические приступы (всего 15 приступов). В одном случае, в положении сидя с вытянутыми руками, был зарегистрирован миоклонический приступ с по-

зитивным и следующим за ним негативным компонентом (подтвержден кратковременной атонией на миограмме). Клинически — глобальные миоклонусы или миоклонусы нижних конечностей, часть из которых более выражены слева. На ЭЭГ приступы сопровождались диффузными разрядами комплексов пик — медленная волна, полипик — медленная волна, сгруппированных острых волн, с амплитудным акцентом в передних отделах полушарий до 180 мкВ (рис. 2). Также в ходе исследования отмечались эпизоды миоклонуса в виде низкоамплитудных подергиваний рук, ног,  $S > D$ , без эпилептиформных разрядов на ЭЭГ.

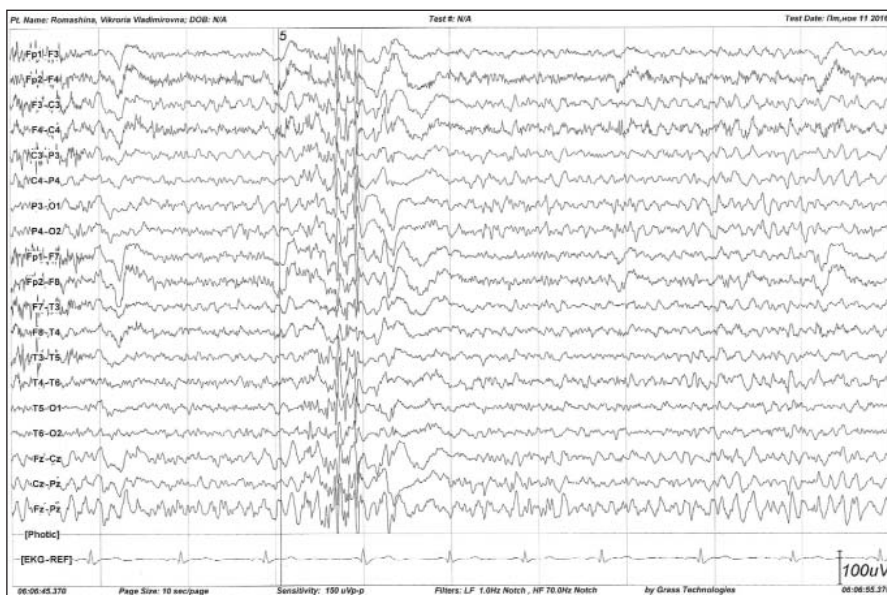
**Психоневрологическое консультирование по шкале MMSE.** Пациентка ориентирована в пространстве, времени и собственной личности верно (10 баллов из 10). Объем кратковременной памяти не снижен. Внимательно слушает задание, правильно повторяет предъявленные слова и пыта-

ется их запомнить (3 балла из 3). Математический счет в пределах одного десятка не нарушен (100 минус 7 и 79 минус 7), при переходе из одного десятка в другой (93 минус 7, 86 минус 7, 72 минус 7), отмечаются затруднения в вычислении, к сожалению, без получения верного ответа (2 балла из 5). Выполнение задания на внимание затруднено, что отмечает и сама пациентка. Однако концентрация на поставленной задаче приводит к желаемым результатам, а именно — удается произнести слово «ЗЕМЛЯ» по буквам наоборот, с небольшой паузой на третьей букве (5 баллов из 5). При оценке долговременной памяти выявлено снижение ее объема. Отсроченно смогла воспроизвести лишь два слова из трех. Неудачными оказались и попытки назвать слово после категориальной подсказки и подсказки множественного выбора (2 балла из 3). Предметный гнозис не нарушен. Отмечается нарушение способности к повторению фразы, сказанной врачом, в виде «проглатывания» слов или их замены (2 балла из 3). Выполнение операции из трех последовательных действий нарушено (2 балла из 3). Чтение не нарушено. Понимает и верно выполняет написанные инструкции (1 балл из 1). Письмо достоверно проверить не представляется возможным из-за выраженных миоклоний. Результаты: 22–25 баллов из 30 возможных по шкале MMSE, что соответствует легкому снижению когнитивных функций.

**Тест рисования часов для оценки зрительно-пространственного гнозиса.** Контур циферблата круглый, отмечается лишь незначительное искривление в виде легкого несовершенства при замыкании круга.



**Рис. 1.** МРТ головного мозга. а – МРТ T2 (Fat Supressed, режим с подавлением сигнала от жировой ткани): строение, объем и дифференцировка вещества гиппокампов без структурных нарушений; б – МРТ АХ T2: признаки наружно-внутренней гидроцефалии



**Рис. 2.** Диффузный разряд комплексов пик—волна, полипик—волна, зарегистрированный после пробуждения и клинически проявляющийся миоклоническим приступом

*Представлены все числа на часах, дополнительных чисел нет, цифры расположены в правильном порядке, однако размещение их в соответствующих квадрантах на циферблате нарушено. Имеются две стрелки, расположенные не в центре циферблата, показывающие неправильное время, однако сохранена разность в длине стрелок (часовая короче, чем минутная).*

Таким образом, при данном психоневрологическом тестировании выявлено нарушение математического счета, снижение концентрации внимания и объема долгосрочной памяти, оптико-пространственная агнозия.

Проведен консилиум в составе члена-корреспондента РАН профессора В.А. Карлова, профессоров И.А. Жидковой, П.Н. Власова, зав. неврологическим отделением Н.В. Маргося, врачей неврологического отделения ГКБ №29, по результатам которого вынесено заключение: ранний дебют заболевания, его прогрессирующий характер; генерализованный асимметричный полисегментарный, в целом диффузный миоклонус, его зависимость от внешних воздействий, которые могут как активировать, так и ослаблять миоклонус; наличие конечностной и туловищной атаксии (которая носит непостоянный характер). Все это с клинической точки зрения позволяет отнести заболевание к группе прогрессирующих миоклонических эпилепсий. Рекомендовано генетическое обследование: панель «Дегенеративные заболевания» либо «Эпилепсии».

**Обсуждение.** В данном клиническом наблюдении ведущими проявлениями служат миоклоно-атактический синдром и редкие генерализованные судорожные приступы. Обращает на себя внимание неуклонно прогрессирующее течение заболевания на фоне адекватной противосудорожной терапии. В целом, диагноз может быть сформулирован как **миоклонус-эпилепсия**, конкретная форма которой может быть установлена только генетически. Во всяком случае, по клинической картине салидоэ и синдром MERRF исключаются. Наиболее вероятен средиземноморский вариант БУЛ, который относится к большой группе наследственно-дегенеративных заболеваний центральной нервной системы, основным клиническим симптомокомплексом которой является феномен миоклонуса [2, 3].

В 2017 г. был проведен поиск генетических мутаций, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями (панель «Наследственные эпилепсии»). Значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено. Таким образом, нозологический диагноз в данном наблюдении поставлен не был. Да это и не удивительно. Так, в наблюдении М.М. Одинака и соавт. [4] из 9 больных с прогрессирующими миоклонус-эпилепсиями у троих диагноз установить не удалось.

Учитывая вышеописанные клинико-инструментальные данные, несмотря на отсутствие генетического подтверждения, следует рассматривать данное клиническое наблюдение как клинический фенотип БУЛ.

Дифференциальная диагностика различных форм прогрессирующих миоклонус-эпилепсий подробно описана в руководстве для врачей К.Ю. Мухина и соавт. [3] и представлена в таблице.

БУЛ впервые была описана немецким врачом Германом Унферрихтом в 1891 г., а затем в докторской диссертации шведского невролога, психиатра и биолога Германа Бернарда Лундборга в 1903 г.

В настоящее время считают, что БУЛ — это хроническое прогрессирующее наследственное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся стимул-чувствительным миоклонусом, генерализованными тонико-клоническими приступами с возможным развитием атаксии, интенционного тремора, дизартрии [2].

БУЛ является редким наследственным заболеванием нервной системы с распространенностью около одного случая на 100 тыс. населения, однако в некоторых популяциях (Финляндия, Восточная Швеция, Северная Африка) заболевание встречается значительно чаще (один случай на 20 тыс. населения).

У здорового человека на длинном плече 21-й хромосомы в локусе q 22.3, имеется ген, кодирующий синтез белка цистатина В (CSTB). Белок цистатин В является обратимым конкурентным ингибитором катепсинов, составляющих группу цистеиновых протеаз, находящихся в лизосомах. Основная функция катепсинов — это неселективная деградация внутриклеточных белков, а также участие в переработке антигенов и процессах окислительного стресса и апоптоза. Таким образом, баланс между белками цистатинами и белками катепсинами отвечает за нормальную функцию клеток.

У больных БУЛ происходит мутация гена белка CSTB, локализованного в локусе 21q22.3, в связи с чем нормально функционирующего белка CSTB становится меньше, а уровень катепсинов, соответственно, значительно повышается, что обусловлено выходом ферментов из лизосом. Конечным результатом является выраженный дисбаланс между белками и срыв внутриклеточной регуляции [5].

**Клиническая картина.** Дебют заболевания — в 9–13 лет [6]. Манифестным проявлением обычно служат миоклонии при пробуждении. Затем они прогрессируют и становятся массивными, преобладают в мышцах плечевого пояса и разгибателях рук. Миоклонии нарастают при движении и могут переходить в генерализованные тонико-клонические приступы, а также провоцироваться ритмической световой стимуляцией и перемещением пациента из затемненного помещения в светлое. Параллельно нарастают явления мозжечковой атаксии. Возможен пирамидный дефицит. Отмечаются эмоциональная лабильность, депрессия и легкое снижение интеллектуальных показателей по мере прогрессирования заболевания [2].

В течении заболевания имеет место чередование «благоприятных» и «неблагоприятных» дней, заметно различающихся между собой по степени выраженности и частоте миоклонических подергиваний и эпилептических пароксизмов. Продолжительность жизни не снижается. Ранний дебют заболевания — это плохой прогностический признак. Прогрессирующие, массивные миоклонии приводят через несколько лет к инвалидизации больных, однако с течением времени припадки могут становиться редкими. В то же время недавно установлено наличие «мягкой» формы миоклонус-эпилепсии, а именно — болезни Лафора [7].

**Лечение.** Вальпроевая кислота является препаратом выбора, снижает выраженность миоклонуса и частоту гене-

# КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

## Дифференциальная диагностика миоклонус-эпилепсий [3]

| БУЛ                                                                                                     | Сиалидоз, тип I                                                                                                         | Синдром MERRF                                                                                                                                                                           | Болезнь Лафора                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Тип наследования</i>                                                                                 |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    |
| Аутосомно-рецессивный                                                                                   | Аутосомно-рецессивный                                                                                                   | Материнский                                                                                                                                                                             | Аутосомно-рецессивный                                                                                                                                              |
| <i>Миоклонус</i>                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    |
| При произвольных движениях. Преимущественная локализация — мышцы плечевого пояса и разгибатели рук      | Преимущественная локализация — лицевая мускулатура                                                                      | Облигатный признак, наблюдается у 84–85% больных в покое и при произвольных движениях                                                                                                   | Максимально выражен в состоянии покоя                                                                                                                              |
| <i>Приступы</i>                                                                                         |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    |
| Генерализованные тонические или тонико-клонические приступы. Реже — абсансы                             | Генерализованные тонико-клонические приступы                                                                            | Генерализованные тонико-клонические приступы встречаются у 69%, не являются облигатным признаком, могут возникать за несколько лет до основных симптомов. Иногда — парциальные приступы | Генерализованные тонические или тонико-клонические приступы. Реже — абсансы. Простые парциальные приступы с нарушением зрительных функций                          |
| <i>Атаксия</i>                                                                                          |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    |
| Мозжечковая атаксия                                                                                     | Мозжечковая атаксия                                                                                                     | Мозжечковая атаксия                                                                                                                                                                     | Мозжечковая атаксия                                                                                                                                                |
| <i>Деменция</i>                                                                                         |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    |
| Когнитивные расстройства                                                                                | Выражена умеренно                                                                                                       | Облигатный признак                                                                                                                                                                      | Снижение интеллекта с исходом в деменцию                                                                                                                           |
| <i>Другие клинические проявления</i>                                                                    |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    |
| Пирамидный дефицит                                                                                      | Прогрессирующее расстройство зрения, вплоть до слепоты. Характерные изменения на глазном дне в виде «вишневой косточки» | Нейросенсорная тугоухость, атрофия зрительных нервов, расстройства вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства. Признаки миопатии выражены умеренно или слабо            | Умеренные пирамидные нарушения. Кортиковые нарушения: апраксия, агнозия, слепота                                                                                   |
| <i>Изменения на ЭЭГ</i>                                                                                 |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    |
| Замедление основной активности, генерализованные комплексы «пик-волна», в 90% случаев фотосенситивность | Замедление основной активности, генерализованные пики, острые волны                                                     | Генерализованные комплексы «полипик — волна»                                                                                                                                            | Замедление основной активности фона. Генерализованная полипик-волновая активность. Регионарная эпилептичность в затылочных отведениях. Фотопароксизмальная реакция |
| <i>Течение заболевания</i>                                                                              |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    |
| Медленнопрогрессирующее                                                                                 | Прогрессирующее                                                                                                         | Вариабельное                                                                                                                                                                            | Быстропрогрессирующее                                                                                                                                              |

рализованных судорожных приступов. Клоназепам и высокие дозы парацетама также используются в лечении миоклоний. Левитирацетам эффективен в отношении обоих типов приступов. Топирамат и зонисамид могут применяться в качестве дополнительной терапии. Симптоматическое медикаментозное и восстановительное лечение, в том числе и психологическая поддержка, является основой ухода за данными пациентами.

Существует ряд препаратов, которые усугубляют течение БУЛ: например, фенитоин отягощает выраженность неврологической симптоматики и даже ускоряет де-

генерацию мозжечка. Блокаторы натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин) и препараты гамма-аминомасляной кислоты (тиагабин, вигабатрин), а также габапентин и прегабалин могут аггравировать миоклонические приступы.

Пациенты, страдающие БУЛ, нуждаются в пожизненном клиническом наблюдении, в том числе в пожизненной медикаментозной терапии и комплексной реабилитации [8].

Мы сочли целесообразным опубликовать данное наблюдение в связи с редкостью прогрессирующих миокло-

нус-эпилепсий; затруднениями в диагностике, особенно на ранних стадиях заболевания (пациентка длительно наблюдалась с диагнозом ЮМЭ); относительной ролью генетического исследования, поскольку в приведенном случае оно

не принесло результата; и, наконец, трудностью терапии и значительным вкладом в достижение определенного успеха современных противоэпилептических препаратов, в частности леветирацетама.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Genton P, Malafosse A, Moulard B, et al. (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4<sup>th</sup> ed. France: John Libbey Evrotext Ltd; 2005. P. 441-65.
2. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhen-shchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachey* [Epilepsy in children and adult women and men: A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p. (In Russ.)].
3. Мухин КЮ, Миронов МБ, Петрухин АС. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Москва: Системные решения; 2014. С. 258-68 [Mukhin KYu, Mironov MB, Petrukhin AS. *Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. A guide for doctors]. Moscow: Sistemnye resheniya; 2014. P. 258-68 (In Russ.)].
4. Одинак ММ, Прокудин МЮ, Скиба ЯБ и др. Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013;5(2):54-6 [Odinak MM, Prokudin MYu, Skiba YaB, et al. Progressive myoclonus-epilepsies. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2013;5(2):54-6 (In Russ.)].
5. Duarte AJ, Ribeiro D, Chaves J, Amaral O. Characterization of a rare Unverricht-Lundborg disease mutation. *Mol Genet Metab Rep*. 2015 Sep;4:68-71. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.07.005
6. Вельтишев ЮЕ, Темин ПА. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1998. С. 375-86 [Vel'tishchev YuE, Temin PA. *Nasledstvennye bolezni nervnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachey* [Hereditary diseases of the nervous system. A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 1998. P. 375-86 (In Russ.)].
7. Ferlazzo E, Canafoglia L, Michelucci R, et al. Mild Lafora disease: Clinical, neurophysiologic, and genetic findings. *Epilepsia*. 2014;55(12):e129-e133. doi: 10.1111/epi.12806
8. Kälviäinen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P, et al. Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia*. 2008;49:549-56. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01546.x

Поступила 11.03.2018

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.

Савельева Н.Н.<sup>1,2</sup>, Якунина А.В.<sup>2</sup>, Повереннова И.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

<sup>1</sup>443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; <sup>2</sup>443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

## Клинический случай *SYNGAP1*-ассоциированной энцефалопатии у девочки с эпилепсией, задержкой психоречевого развития и аутизмом

Приводится описание пациентки 3 лет 6 мес с *SYNGAP1*-ассоциированной энцефалопатией, проявляющейся симптоматической эпилепсией, задержкой психоречевого развития и аутизмом. Имелись сложности в дифференциальной диагностике, так как кроме мутации *SYNGAP1*, c2214\_2217delTGAG de novo были выявлены гетерозиготная мутация гена *BCKDHB* (chr6:80910740G>A, rs386834233) и микродупликация сегмента 22-й хромосомы. Обсуждаются особенности течения и терапии эпилепсии при синдроме *SYNGAP1*. Наиболее эффективным лечением эпилепсии оказалось применение сочетания вальпроевой кислоты и окскарбазепина.

**Ключевые слова:** эпилептическая энцефалопатия; мутации гена *SYNGAP1*; секвенирование экзома.

**Контакты:** Альбина Викторовна Якунина; ayakunina@bk.ru

**Для ссылки:** Савельева НН, Якунина АВ, Повереннова ИЕ. Клинический случай *SYNGAP1*-ассоциированной энцефалопатии у девочки с эпилепсией, задержкой психоречевого развития и аутизмом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;(специальный выпуск 1):62–65.

### *A clinical case of SYNGAP1-associated encephalopathy in a girl with epilepsy, intellectual disability, and autism*

Savelieva N.N.<sup>1,2</sup>, Yakunina A.V.<sup>2</sup>, Poverennova I.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia;

<sup>2</sup>Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

<sup>1</sup>159, Tashkentskaya St., Samara 443095; <sup>2</sup>89, Chapaevskaya St., Samara 443099

This paper describes a female patient aged 3 years 6 months with *SYNGAP1*-associated encephalopathy manifesting with symptomatic epilepsy, intellectual disability, and autism. There were difficulties in differential diagnosis, since in addition to *SYNGAP1* mutation (c2214\_2217delTGAG), heterozygous *BCKDHB* gene mutation (chr6: 80910740G>A, rs386834233) and microduplication of a segment of chromosome 22 were found de novo. The features of the course and treatment of epilepsy in *SYNGAP1* are discussed. A combination of valproic acid and oxcarbazepine was the most effective treatment for epilepsy.

**Keywords:** epileptic encephalopathy; *SYNGAP1* mutations; exome sequencing.

**Contact:** Albina Viktorovna Yakunina; ayakunina@bk.ru

**For reference:** Savelieva NN, Yakunina AV, Poverennova IE. A clinical case of *SYNGAP1*-associated encephalopathy in a girl with epilepsy, intellectual disability, and autism. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;(Special Issue 1):62–65.

**doi:** 10.14412/2074-2711-2018-1S-62-65

В настоящее время признается, что одним из основных этиологических факторов развития эпилепсии у детей и подростков являются генетические механизмы. Современные методики полногеномных (секвенирование нового поколения, хромосомный микроматричный анализ) и таргетных (полимеразная цепная реакция, детекция три-нуклеотидных повторов, секвенирование по Сэнгеру для подтверждения найденных мутаций) тестов позволяет наиболее точно установить причину эпилепсии, спрогнозировать дальнейшее ее развитие, провести медико-генетическое консультирование родственников больного. Случаи коморбидности эпилепсии с когнитивными расстройствами, симптомами аутизма, двигательными расстройствами с высокой вероятностью связаны с генетическими механизмами.

В 2009 г. F. Hamdan и соавт. [1] впервые описали мутацию в гене *SYNGAP1* у трех пациентов с несиндромальной задержкой умственного развития. Двое из них страдали тонико-клоническими, миоклоническими приступами и абсансами. В последующих работах [2–5] была очерчена клиническая картина *SYNGAP1*-ассоциированной энцефалопатии, в том числе описан случай диагностики болезни у взрослого пациента [6]. В дебюте заболевания отмечается задержка психоречевого и моторного развития с нарастанием дефекта в возрасте от 1 года до 3 лет. Расстройства аутистического спектра выявляются достаточно часто и усугубляют течение умственной отсталости. Облигатными неврологическими расстройствами являются диффузная мышечная гипотония и атактическая походка. Эпилептические приступы (атонические, миоклониче-

ские, миоклонии век, абсансы, тонико-клонические) дебютируют на первых годах жизни и встречаются более чем у 90% пациентов; нередко присутствует фотосенситивность. В половине случаев течение эпилепсии характеризуется фармакорезистентностью. В ряде работ описана корреляция между тяжестью эпилепсии и когнитивного дефицита [7, 8], однако существуют исследования, не выявившие такой связи [5]. Было показано, что у пациентов с мутациями в экзонах 4–5 эпилепсия чаще характеризовалась фармакорезистентностью, чем у пациентов с мутациями в экзонах 8–15 [5].

Ген *SYNGAP1* расположен на хромосоме 6p21.32 (OMIM603384). Он кодирует синаптический RAS-ГТРаза-активирующий протеин постсинаптической мембраны глутаматергических нейронов. Было установлено, что в результате мутации гена *SYNGAP1* поражаются глутаматергические синапсы в гиппокампах в первые недели после рождения, что приводит к повышению активности глутаматных рецепторов [9]. Повышение электрической возбудимости нейрона обуславливает высокую вероятность возникновения эпилептических приступов. Изменения, происходящие в нейрональных сетях, включая гиппокампальные структуры, которые поддерживают функции гнозиса и поведенческих реакций, вероятно, приводят к интеллектуальному недоразвитию и нарушению памяти.

В настоящее время известно приблизительно о 200 пациентах с подтвержденной генетическим секвенированием *SYNGAP1*-ассоциированной энцефалопатией, хотя предполагается, что в мире их должны насчитываться тысячи [10]. Первый выявленный клинический случай мутации гена *SYNGAP1* c2214\_2217delTGAG *de novo* в Российской Федерации был описан М.Ю. Быловой и соавт. в 2014 г. [11].

Приводим описание клинического случая микроделеции гена *SYNGAP1* у девочки 3 лет 6 мес.

**Больная 3.**, впервые поступила в детское неврологическое отделение Самарской ОКБ им. В.Д. Середякина 29.05.2017 г. для обследования и коррекции схемы лечения в связи с ежедневными приступами в виде общего вздрагивания с заведением глазных яблок вверх, миоклониями век, длительностью несколько секунд, возникающими с частотой до 3 раз в день. Кроме того, у ребенка задержка психоречевого развития: не говорит, не выполняет инструкции, совершает стереотипные движения. Легко возбудима, отмечаются истерические реакции (может лечь на пол, кричать).

**История жизни и заболевания:** ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне острого нефрита у матери. Роды срочные, самопроизвольные. Масса тела при рождении 3440 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. После рождения отмечались частые срыгивания, периодически рвота «фонтаном». Задерживалась в раннем развитии: сидеть начала в 8 мес, ходить — в 1 год 7 мес, к году говорила единичные слова.

Дебют эпилепсии возник в 1,5 года с серии фебрильных генерализованных тонических приступов на фоне острой респираторной вирусной инфекции, в связи с чем был назначен препарат вальпроевой кислоты. Вскоре вальпроат был заменен неврологом на топирамат в дозе 50 мг/сут. После начала приема топирамата стали возникать приступы

с вздрагиванием, заведением глазных яблок вверх, миоклониями век, длительностью несколько секунд, частотой до 10–15 раз в день. В связи с ухудшением состояния в схему лечения вновь был введен препарат вальпроевой кислоты, топирамат отменен. Приступы стали возникать реже, до 3 раз в день. При поступлении в отделение девочка получала вальпроевую кислоту пролонгированного действия в гранулах 625 мг/сут (36 мг/кг в сутки).

**При осмотре:** гиперстенического телосложения, избыточного питания. Светловолосая, голубоглазая. Высокий лоб, низко расположенные ушные раковины. Гемангиома в области лба. По внутренним органам — без патологии, печень, селезенка не увеличены. Неврологический статус: в контакт вступает ограниченно, в глаза смотрит, за предметом следит, интересуется игрушками, инструкции не выполняет, речи нет. Навыки опрятности не сформированы. Полуоткрытый рот, малоосмысленное выражение лица. Гиперсаливация. Левосторонний птоз верхнего века до 1/3 ширины глазного яблока. Альтернирующее сходящееся косоглазие. Легкая асимметрия носогубных складок. Походка атактическая. Умеренная диффузная мышечная гипотония. Сухожильные и периостальные рефлексы оживлены, D=S. Брюшные рефлексы живые, D=S. Патологических рефлексов нет.

**Данные дополнительных методов исследований:** повышение уровня лактата крови натощак — 3,0 ммоль/л; через 2 ч после завтрака — 4,8 ммоль/л.

**Осмотр логопедом:** выраженное системное недоразвитие речи при снижении познавательной активности и эмоционально-волевых нарушениях.

**Консультация окулиста:** глазное дно — диски зрительного нерва бледно-розового цвета, границы их четкие, артерии не изменены, вены расширены, полнокровны. Диагноз: врожденный частичный птоз верхнего века, OS.

**Наблюдается** эндокринологом, последняя консультация — в июле 2017 г. по поводу гипоплазии щитовидной железы, эутиреоза.

**Видео-электроэнцефалографический мониторинг:** выявлена эпилептиформная активность генерализованного характера в виде коротких высокоамплитудных волн генерализованных полиспайковых и полиспайк-волновых разрядов во сне, в том числе в четвертой стадии, а при бодрствовании — редких генерализованных спайк-волновых комплексов или групп спайковых колебаний в центро-теменных областях. Задержка формирования корковой ритмики с тенденцией к замедлению основного ритма. Фотопароксизмальный ответ не получен. Сон сформирован по стадиям.

**Магнитно-резонансная томография головного мозга:** обнаружены участки дисмиелинизации в структуре теменных долей, незамкнутый тип строения виллизиева круга, признаки гипоплазии правой передней мозговой артерии.

Учитывая наличие лактатацидоза по данным лабораторных анализов, признаков метаболических нарушений в анамнезе, проведена биохимическая диагностика наследственных болезней обмена. Результаты исследования крови и мочи методом tandemной масс-спектрометрии: по результатам исследования крови данных, свидетельствующих о наследственной аминокислотопатии, органической ацидурии, дефектах митохондриального бета-окисления, не получено; в моче пациента повышена концентрация 2-гидроксиизобутирата, 3-гидроксibuтирата, ацетоаце-

тата, адипиновой кислоты, субериновой кислоты. Данные изменения могут быть обусловлены кетоацидозом.

Сочетание фармакорезистентных эпилептических приступов, задержки психоречевого развития, аутизма, а также фенотипических особенностей пациентки с наличием микроаномалий развития явилось показанием к проведению молекулярно-генетического исследования. По данным клинического экзомного секвенирования (панель «Наследственные эпилепсии», лаборатория молекулярной патологии «Геномед», Москва) обнаружены мутации двух генов: 1) SYNGAP1, c2214\_2217delTGAG, de novo, гетерозиготная, расцененная как вероятно патогенная; 2) BCKDHB, 7-й экзон (chr6:80910740G>A, rs386834233), гетерозиготная, расцененная как мутация с неизвестным значением.

С диагностической целью также был проведен хромосомный микроматричный анализ (лаборатория молекулярной патологии «Геномед», Москва), обнаружена микроудупликация сегмента 22-й хромосомы с приблизительными границами 18609110–23545929 п.о., захватывающая участки 99 генов (LOD 4.72).

Изучив обзоры литературы и международные базы данных, мы пришли к заключению, что заболевание маленькой пациентки обусловлено мутацией гена SYNGAP1.

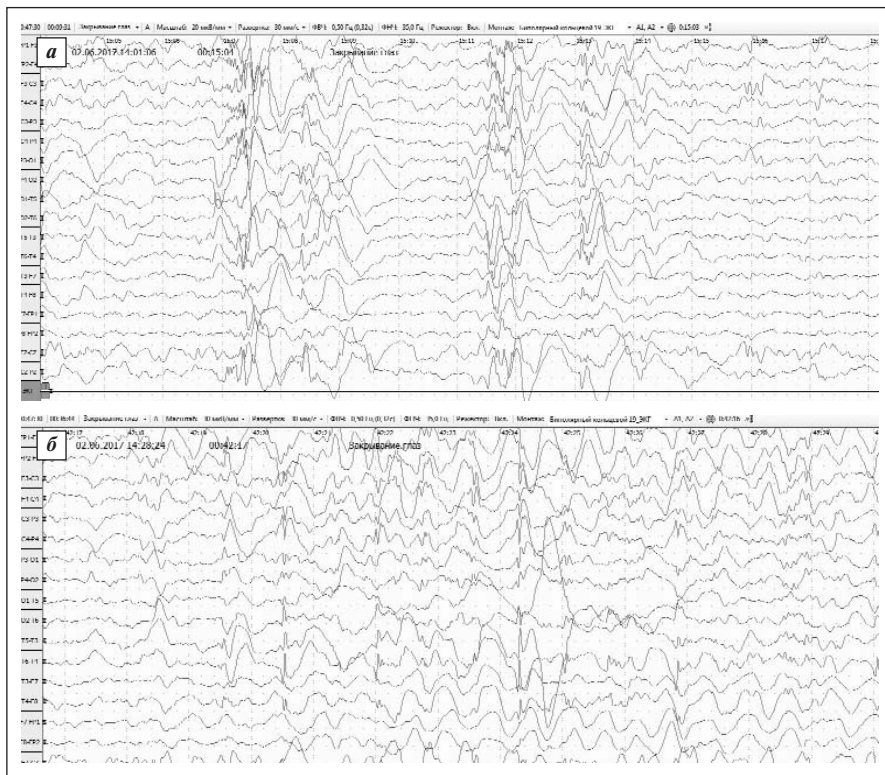
Установлен клинический диагноз: SYNGAP1-ассоциированная энцефалопатия. Симптоматическая эпилепсия с частыми миоклониями век с абсансами, атоническими приступа-

ми, фармакорезистентная. Задержка психического и речевого развития. Эмоционально-волевые нарушения. Атактический синдром. Врожденный птоз верхнего века слева.

В схему лечения в неврологическом стационаре введен леветирацетам в виде питьевого раствора 30 мг/кг в сутки. Дуотерапия вальпроевой кислотой и леветирацетамом не дала значимого клинического результата, у пациентки сохранялись ежедневные генерализованные приступы до одного раза в день.

На последующем амбулаторном приеме совместно с диетологом было принято решение о целесообразности использования диетотерапии. Кетогенная диета оказалась неприемлемой для родителей, и девочке была рекомендована безглютеновая и безказеиновая диета. Данный вид элиминационной диеты был выбран после анализа данных литературы, в которой описывается положительный результат использования ее у детей с эпилептическим статусом и задержкой психического развития [12]. В течение 3-месячного тщательного соблюдения диеты у девочки была отмечена тенденция к урежению эпилептических приступов, ребенок стал активнее вступать в контакт, адекватнее реагировать на окружающий мир. В связи с отсутствием эффективности дополнительного введения в схему лечения леветирацетама неврологом по месту жительства предпринята замена его окскарбазепином. На фоне терапии вальпроевой кислотой 500 мг/сут и окскарбазепином 600 мг/сут все приступы у девочки прекратились, клиническая ремиссия сохранялась в течение 4 мес, затем приступы возобновились (мама к тому времени перестала соблюдать тщательный диетический рацион), но частота их значительно ниже, чем в предыдущие периоды заболевания. В настоящее время у девочки сохраняются легкие миоклонии век с частотой от одного раза в неделю до одного раза в день.

Данное клиническое наблюдение подтверждает необходимость поиска генетических поломок у пациентов с сочетанной симптоматикой эпилепсии, умственной отсталости, аутизма, малых аномалий развития. Наиболее актуальными генетическими тестами в этих случаях являются клиническое секвенирование экзома и хромосомный микроматричный анализ. Показанием к проведению клинического секвенирования генома по программе «Наследственные эпилепсии» является сочетание фармакорезистентной эпилепсии и задержки психоречевого развития у больных детского возраста. Проведение молекулярного кариотипирования (хромосомный микроматричный анализ) показано при наличии эпилептических приступов в сочетании с особенностями фенотипа.



Электроэнцефалограммы пациентки 3., 3 лет 6 мес: а — при проведении электроэнцефалографического мониторинга выявляется задержка формирования корковой ритмики с тенденцией к замедлению основного ритма. Фотопароксизмальный ответ не получен. Сон сформирован по стадиям. При бодрствовании и во сне — генерализованные комплексы полиспайк и полиспайк — медленная волна; б — сочетание генерализованных спайк-волновых комплексов и групп спайковых колебаний в центро-теменных областях

Диагностическая сложность этого случая заключалась в необходимости оценки клинической значимости выявленных методами секвенирования ДНК и хромосомного микроматричного анализа мутаций. У пациентки была диагностирована гетерозиготная мутация в 11-м экзоне гена *SYNGAP1* (chr6:33408514C>T, rs397514670), приводящая к замене аминокислоты в 562-й позиции белка (p.Pro562Leu, NM\_006772.2), которая была ранее описана у пациентов с умственной отсталостью и аутизмом, многие из которых страдали эпилептическими приступами [1, 2]. Схожая клиническая картина заболевания нашей пациентки в сочетании с выявленной мутацией и позволила нам предположить наличие *SYNGAP1*-ассоциированной энцефалопатии.

Важно отметить, что большинство генетических тестов по основным нозологическим направлениям в неврологии в настоящее время доступны в Российской Федерации и являются достаточно важным и информативным диагностическим этапом. После проведения ДНК-диагно-

стики родителям пациентки был дан благоприятный прогноз для повторного деторождения, так как риск повторного рождения ребенка с мутацией *SYNGAP1* составляет не более 3%.

Представляет интерес лечебный подход, использованный в данном наблюдении. Наиболее эффективным из противосудорожных препаратов, использующихся в лечении генерализованных эпилепсий, оказался вальпроат, в то время как топирамат и левитирацетам не дали положительного результата. Весьма дискуссионным было назначение этой пациентке окскарбазефина, однако использование именно этого препарата дало наибольший клинический эффект и позволило на какое-то время достигнуть ремиссии приступов. Использование безглютеновой и безказеиновой диеты (как альтернативного метода кетогенной диеты) также внесло свой положительный вклад в облегчение течения заболевания у пациентки, хотя для обоснования целесообразности ее использования у пациентов с данной патологией требуется более длительное наблюдение.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hamdan FF, Gauthier J, Spiegelman D, et al. Mutations in SYNGAP1 in autosomal non-syndromic mental retardation. *N Engl J Med*. 2009;360(6):599-605. doi: 10.1056/NEJMoa0805392
- Berryer MH, Hamdan FF, Klitten LL, et al. Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency. *Hum Mutat*. 2013 Feb;34(2):385-94. doi: 10.1002/humu.22248
- Parker MJ, Fryer AE, Shears DJ, et al. De novo, heterozygous, loss-of-function mutations in SYNGAP1 cause a syndromic form of intellectual disability. *Am J Med Genet A*. 2015 Oct;167A(10):2231-7. doi: 10.1002/ajmg.a.37189
- Von Stülpnagel C, Funke C, Haberl C, et al. SYNGAP1 Mutation in Focal and Generalized Epilepsy: A Literature Overview and A Case Report with Special Aspects of the EEG. *Neuropediatrics*. 2015 Aug;46(4):287-91. doi: 10.1055/s-0035-1554098
- Mignot C, von Stülpnagel C, Nava C, et al. Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy. *J Med Genet*. 2016 Aug;53(8):511-22. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103451
- Prchalova D, Havlovicova M, Sterbova K. Analysis of 31-year-old patient with SYNGAP1 gene defect points to importance of variants in broader splice regions and reveals developmental trajectory of SYNGAP1-associated phenotype: case report. *BMC Med Genet*. 2017 Jun 2;18(1):62. doi: 10.1186/s12881-017-0425-4
- Hamdan FF, Daoud H, Piton A, et al. De novo SYNGAP1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism. *Biol Psychiatry*. 2011;69(9):898-901. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.11.015
- Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet*. 2013;45(7):825-30. doi: 10.1038/ng.2646
- Clement JP, Aceti M, Creson TK, et al. Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell*. 2012;151(4):709-23. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.045
- Weldon M, Kilinc M, Holder JL. The first international conference on SYNGAP1-related brain disorders: a stakeholder meeting of families, researchers, clinicians, and regulators. *J Neurodev Disord*. 2018 Feb 5;10(1):6. doi: 10.1186/s11689-018-9225-1
- Бобылова МЮ, Миронов МБ, Куликов АВ и др. Клинический случай мутации гена SYNGAP1, c2214\_2217delTGAG de novo у девочки с эпилепсией, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):34-40 [Bobylova MYu, Mironov MB, Kulikov AV, et al. A clinical case of SYNGAP1, c2214\_2217delTGAG de novo gene mutations in a girl with epilepsy, mental retardation, autism, and movement disorders. *Nevrologiya, Neiropsihiatriya, Psychosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2):34-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-34-40
- Whiteley P, Shattock P, Knivsberg AM, et al. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci*. 2013 Jan 4;6:344. doi: 10.3389/fnhum.2012.00344

Поступила 04.04.2018

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.

Щедеркина И.О.<sup>1</sup>, Орлова К.А.<sup>1</sup>, Колтунов И.Е.<sup>1,3</sup>, Орлова Е.М.<sup>2</sup>, Корнеев Д.Ю.<sup>1</sup>, Выхристюк О.Ф.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница

Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

<sup>1</sup>119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

<sup>2</sup>117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; <sup>3</sup>117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

## Сложности дифференциальной диагностики эпилептических и гипокальциемических судорог у детей и подростков

Эпилептические приступы требуют проведения дифференциальной диагностики с другими пароксизмальными состояниями, в том числе метаболическими судорогами. Разнообразные электролитные изменения могут приводить к нарушению функции центральной нервной системы, в том числе в виде судорожных приступов. В статье описаны электролитные нарушения, приводящие к развитию судорог, и их клинические особенности. Отдельно представлены синдромы, сопровождающиеся гипокальциемией, при которых возможно появление судорожных пароксизмов. Представлено три клинических наблюдения пациентов с гипокальциемическими судорогами. Приводятся рекомендации по диагностике и ведению больных с подозрением на метаболические судороги.

**Ключевые слова:** гипокальциемия; судороги; эпилепсия.

**Контакты:** Инна Олеговна Щедеркина; [schederkina@mail.ru](mailto:schederkina@mail.ru)

**Для ссылки:** Щедеркина ИО, Орлова КА, Колтунов ИЕ и др. Сложности дифференциальной диагностики эпилептических и гипокальциемических судорог у детей и подростков. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):66–74.

*Difficulties in the differential diagnosis of epileptic and hypocalcemic seizures in children and adolescents*

*Shchederkina I.O.<sup>1</sup>, Orlova K.A.<sup>1</sup>, Koltunov I.E.<sup>1,3</sup>, Orlova E.M.<sup>2</sup>, Korneev D.Yu.<sup>1</sup>, Vykhristyuk O.F.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>Morozov City Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; <sup>2</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>RUDN University of Russia, Moscow, Russia

<sup>1</sup>1/9, Fourth Dobryninsky Lane, Moscow 119049; <sup>2</sup>11, Dmitry Ulyanov St., Moscow 117036; <sup>3</sup>6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

Epileptic seizures require differential diagnosis with other paroxysmal conditions, including metabolic seizures. A variety of electrolyte changes can result in central nervous system dysfunction, including that as convulsive seizures. The paper describes electrolyte disorders leading to seizures, as well as their clinical features. It separately presents the syndromes accompanied by hypocalcemia, in which there may be convulsive paroxysms. The paper describes three clinical cases of hypocalcemic seizures. It gives recommendations for the diagnosis and management of patients with suspected metabolic seizures.

**Keywords:** hypocalcemia; seizure; epilepsy.

**Contact:** Inna Olegovna Shchederkina; [schederkina@mail.ru](mailto:schederkina@mail.ru)

**For reference:** Shchederkina IO, Orlova KA, Koltunov IE, et al. Difficulties in the differential diagnosis of epileptic and hypocalcemic seizures in children and adolescents. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;(Special Issue 1):66–74.

**doi:** 10.14412/2074-2711-2018-1S-66-74

Эпилепсия является одним из часто встречающихся неврологических заболеваний. Ее распространенность колеблется от 0,2 до 4,1% (5–10 случаев на 1000 населения), распространенность же судорожных приступов — 17–20 случаев на 1000 населения [1, 2].

Согласно рекомендациям Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE) 2010 г., для установления диагноза эпилепсии требуется соблюдение следующих условий.

1. Не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом >24 ч.

2. Один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность повторных приступов, соответствующая общему риску рецидива (≥60%) после двух неспровоцированных эпилептических приступов, в следующие 10 лет.

3. Диагноз эпилептического синдрома [3, 4].

Наряду с этим существуют пароксизмальные состояния, которые не требуют дефиниции «эпилепсия»: доброкачественные приступы новорожденных; фебрильные и рефлекторные приступы; приступы, связанные с приемом/отменой алкоголя, вызванные лекарственными пре-

паратами или другими химическими агентами; возникающие сразу после или в раннем периоде черепно-мозговой травмы; единичные приступы или единичные серии приступов; редко повторяющиеся приступы (олигоэпилепсия).

Эпилепсия — это самый яркий, но далеко не единственный пример пароксизмального неврологического состояния. Многие пароксизмальные (приступообразные) состояния и заболевания по своим внешним проявлениям напоминают эпилептические приступы. Их достаточно часто ошибочно считают эпилептическими и лечат как таковые. Зачастую неверно поставленный диагноз и невыясненная этиология приводят к необоснованному назначению, длительному и безуспешному подбору противоэпилептических препаратов (ПЭП). Несмотря на успехи в лечении и диагностике эпилепсии, частота фармакорезистентной эпилепсии в развитых странах составляет 30–40% от общего числа пациентов с эпилепсией [2, 5, 6]. По данным S.R. Benbadis [7], до 30% пациентов, получающих лечение по поводу эпилепсии в различных центрах мира, эпилепсии не имели.

Существуют как объективные, так и субъективные причины гипердиагностики эпилепсии. К объективным причинам можно отнести тот факт, что распространенность неэпилептических пароксизмальных неврологических состояний чрезвычайно высока и многократно превышает распространенность эпилепсии. Особенно много пароксизмальных неэпилептических нарушений у детей младшего возраста. По своим клиническим проявлениям неэпилептические пароксизмы очень похожи на эпилептические — они могут проявляться нарушением сознания, падением, фокальным и генерализованным повышением мышечного тонуса и т. п. Схожесть клинических проявлений такова, что далеко не всегда врач может различить эпилептический и неэпилептический приступ. Дифференциальная диагностика осложняется еще и тем, что сам врач редко видит приступ и вынужден довольствоваться неполным его описанием, данным родственниками или случайными свидетелями. Результаты лабораторных исследований при эпилепсии важны для исключения других возможных причин возникновения пароксизмального состояния. Электроэнцефалография (ЭЭГ) также не всегда позволяет однозначно подтвердить или исключить диагноз эпилепсии. Негативные результаты при записи рутинной межприступной ЭЭГ обнаруживаются у 50% пациентов с несомненным диагнозом эпилепсии. С другой стороны, хорошо известен факт широкой распространенности возраст-зависимых доброкачественных эпилептических разрядов на ЭЭГ в здоровой популяции. Если у пациента имеется серьезная семейная отягощенность по эпилепсии, несмотря на то что он сам здоров, то у него значительно увеличиваются шансы случайного и диагностически незначимого обнаружения эпилептических изменений на ЭЭГ.

Кроме того, в рекомендациях ILAE 2010 г. особо выделены острые симптоматические, т. е. клинически проявляющиеся, судороги, возникающие при системном повреждении и четко ассоциированные с документально подтвержденным временным повреждением мозга. При этом специфические повреждения мозга определяются как «события, возникающие в течение 1 нед после

инсульта, травматического повреждения мозга, аноксической энцефалопатии или интракраниальной операции; при манифестации субдуральной гематомы, активной инфекции центральной нервной системы (ЦНС) или активной фазы рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний» [3–5].

Термин «острые симптоматические судороги» ILAE предлагает использовать «при клинических проявлениях тяжелых метаболических нарушений (зафиксированных в течение 24 ч при проведении специфических биохимических или гематологических анализов), лекарственной или алкогольной интоксикации и отмене, а также при воздействии определенных проэпилептогенных препаратов» [4, 5].

Приступ, связанный с воздействием какого-либо преходящего фактора на нормальный головной мозг, не относят к эпилепсии. Термин «спровоцированный приступ» в определенных ситуациях можно считать синонимом терминов «реактивный приступ» и «острый симптоматический приступ». Не следует путать причину и провоцирующие факторы, так как некоторые состояния (причины) могут создавать длительную предпосылку к эпилептическим приступам.

Поскольку электролитные нарушения (по крайней мере, на ранних стадиях) не ассоциированы с морфологическими изменениями в ЦНС, неврологические симптомы обычно обратимы [3, 5, 8]. Однако судороги и электролитные нарушения сами по себе могут приводить к структурным повреждениям, что требует своевременного выявления этого метаболического дисбаланса и его коррекции, прежде чем повреждение ткани мозга станет необратимым.

Согласно исследованию S.D. Shorvon [9], связь между электролитными нарушениями и судорогами должна устанавливаться по 5 критериям:

1. *Совпадение по времени* — выявление электролитных нарушений, которые предшествуют судорогам.
2. *«Сильная» связь* — чем более выраженные различия в клинической картине наблюдаются при наличии/отсутствии электролитных нарушений, тем более вероятно наличие связи.
3. *Согласованность изменений* — обратимость судорог при восстановлении уровня электролитов.
4. *Биологический градиент* — данные о степени нарушений.
5. *Биологическая вероятность* — механизм возникновения судорог должен быть связан с электролитными нарушениями.

Разнообразные метаболические изменения являются причиной нарушения функции ЦНС, в том числе в виде судорожных приступов. Изменение трансмембранного градиента электролитов в нейронах напрямую или опосредованно приводит к нейрональной гипервозбудимости и синхронизации с последующим появлением патологических разрядов, которые «содействуют» формированию эпилептиформной активности [10].

Изменения уровня натрия и осмолярности могут приводить к энцефалопатии, заключающейся в депрессии нейрональной активности и проявляющейся головной болью, заторможенностью и летаргией, обычно сочетающимися с признаками возбудимости. Гиперкальциемия и гипермаг-

незииemia способствуют появлению нейрональной депрессии с энцефалопатией или нейрональной возбудимости. Гипокальциемия и гипомгнезиемия приводят практически только к возбуждению ЦНС, клинически проявляющемуся в виде судорог, в то время как изменение уровня калия редко сопровождается клиническими симптомами со стороны ЦНС, кроме мышечной слабости, которая является при этом ведущим симптомом [8].

Приступы, возникающие у пациентов с нарушениями натриевого обмена, гипокальциемией, гипомгнезиемией, обычно генерализованные, тонико-клонические, но также могут быть фокальными [3, 8]. Быстро развивающиеся электролитные нарушения чаще приводят к судорожным приступам по сравнению с изменениями, которые развиваются постепенно. В литературе, посвященной данной проблеме, изменения уровней электролитов, при которых возникают судорожные приступы, разнятся.

При впервые возникших судорогах необходимо исследование биохимического анализа крови, включающего определение уровня натрия, кальция и магния [8, 11, 12].

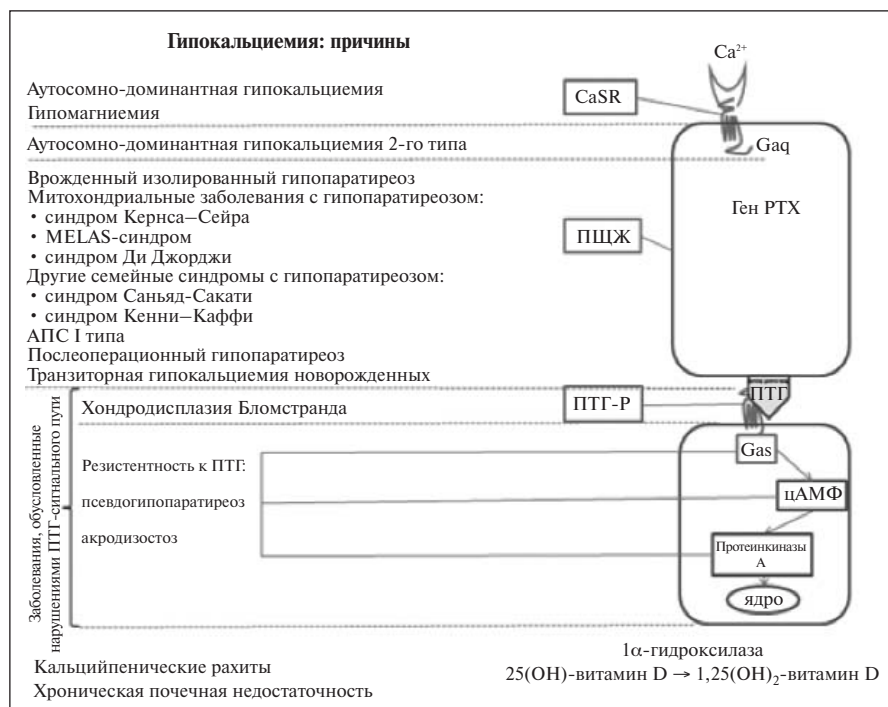
Этот диагностический алгоритм крайне важен у пожилых людей, так как 15–30% острых симптоматических судорог у таких пациентов возникает в связи с токсикометаболическими факторами [13]. При анализе 375 случаев эпилептического статуса у взрослых в 10% случаев метаболические нарушения являлись главной причиной судорог, а смертность у таких пациентов достигала 40% [13].

Острые судороги, вызванные электролитными нарушениями, могут возникать в любом возрасте, включая детский. Электролитные нарушения должны быть заподозрены в случаях, когда наблюдаются рвота, диарея, дегидратация и когда у ребенка не восстанавливается предшествую-

щий судорогам уровень сознания [14]. Несмотря на эти рекомендации, эпидемиологические данные показывают, что электролитные нарушения (в особенности гипонатриемия) являются частой причиной острых симптоматических афебрильных судорожных приступов у пациентов разного возраста [4–6, 8, 10, 15]. Учитывая доступность и низкую стоимость биохимических исследований, их следует назначать каждому пациенту с впервые возникшим судорожным приступом.

Электролитные нарушения могут приводить к диффузной дисфункции мозга, которая может быть оценена с помощью ЭЭГ. Наиболее значимым изменением на ЭЭГ при метаболических энцефалопатиях является замедление фонового коркового ритма. При проведении повторных ЭЭГ можно оценить постепенно прогрессирующую дезорганизацию основного ритма, а также нарушение реактивности при проведении фотостимуляции и других функциональных проб [11, 16]. Степень и тяжесть нарушений на ЭЭГ коррелируют с тяжестью энцефалопатии, с уровнем изменения баланса электролитов, а не с абсолютным уровнем отдельного электролита [17]. Тем не менее необходимо отметить, что ЭЭГ малоспецифична при определении этиологии энцефалопатии. При метаболических энцефалопатиях ЭЭГ-изменения обычно неспецифичны, включают в себя диффузное замедление, эпилептиформные разряды, перемежающуюся ритмичную медленноволновую активность, появление трехфазных волн, что обычно обратимо при устранении причин энцефалопатии [16, 18].

Одним из типов пароксизмальных состояний, особенно требующих проведения дифференциальной диагностики с эпилепсией, являются метаболические приступы на фоне снижения уровня кальция в крови (рис. 1).



**Рис. 1.** Причины гипокальциемии. CaSR – кальций-чувствительный рецептор, ПТГЖ – паращитовидные железы, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

Гипокальциемия – потенциально жизнеугрожающее состояние в виде снижения уровня кальция в сыворотке крови. Нормальные значения – 2,1–2,6 ммоль/л; уровень ниже 2,1 ммоль/л определяется как гипокальциемия. Клинические проявления гипокальциемии могут широко варьировать – от асимптомных форм, выявленных при лабораторной диагностике, до угрожающих жизни метаболических нарушений.

Гипокальциемия встречается при ряде заболеваний, которые можно разделить на нарушения секреции или действия паратгормона (ПТГ); нарушения, связанные с обменом витамина D; патологию кальций-чувствительного рецептора. Более практичная классификация разделяет этиологию гипокальциемии по уровню ПТГ в сыворотке: низкий или не определяющийся; нормальный; повышенный (см. рис. 1).

Гипокальциемия с низким или не определяющимся уровнем ПТГ наблюдается при врожденном гипопаратиреозе, который может быть

как изолированным, так и ассоциированным с другими дефектами развития. Наиболее известный синдром, ассоциированный с врожденным гипопаратиреозом, — синдром Ди Джорджи (синдром дизэмбриогенеза 3–4-й жаберной дуги, врожденная аплазия тимуса и парашитовидных желез, синдром 22q11.2). Клинические проявления синдрома Ди Джорджи значительно варьируют, при этом наиболее постоянными являются гипопаратиреоз, кандидоз, гипокальциемические судороги в неонатальном периоде, иммунологическая недостаточность, черепно-лицевые дизморфии. Также низкий уровень ПТГ наблюдается при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа (АПС-1) в сочетании с хроническим кожно-слизистым кандидозом, надпочечниковой недостаточностью, алопецией.

К более редким нозологиям, приводящим к гипокальциемическим судорогам, относятся:

- синдром Бараката, или HDR-синдром (hypoparathyroidism, deafness, renal anomalies — гипопаратиреоз, глухота, аномалии почек);
- HRD-синдром, включающий синдром Кенни—Каффи и синдром Саньяд—Сакати (hypoparathyroidism, growth and mental retardation, dysmorphic features — гипопаратиреоз, задержка роста и умственного развития, дизморфии);
- митохондриальная энцефалопатия, или MELAS-синдром (лактатацидоз, инсультоподобные состояния);
- синдром Кернса—Сейра (наружная офтальмоплегия, кардиомиопатия);
- гипомagneзиемия (нефрокальциноз с гиперкальциурией и гипермагнезиурией, патология органа зрения).

Также к группе гипокальциемии с низким уровнем ПТГ относится приобретенный послеоперационный гипопаратиреоз — после операций на щитовидных железах и ПЩЖ. Значительно реже гипопаратиреоз может возникать у детей с талассемией вследствие частых гемотрансфузий и отложения железа в ПЩЖ и при болезни Вильсона—Коновалова из-за отложения в этих железах меди.

Гипокальциемия с нормальным уровнем ПТГ наблюдается при аутосомно-доминантной гипокальциемии, возникающей при мутации в гене кальций-чувствительного рецептора, клинической особенностью которой является гиперкальциурия.

Гипокальциемия с высоким уровнем ПТГ выявляется при псевдогипопаратиреозе (ПГП), который делится на: тип I (подтипы Ia, Ib, Ic) с нарушением как выработки цАМФ, так и экскреции фосфора; тип II — с нарушением только экскреции фосфора.

Пациенты с ПГП Ia имеют черты, присущие наследственной остеодистрофии Олбрайта: ожирение, круглое лунообразное лицо, низкорослость, задержка психического развития, брахидактилия, подкожные кальцификаты, мутация в гене *GNAS*, также могут встречаться симптомы гипотиреоза, гипогонадизма и дефицита гормона роста. ПГП Ib характеризуется резистентностью к ПТГ без специфических черт остеодистрофии Олбрайта. Тип Ic схож с типом Ia, однако у пациента не определяется мутация в гене *GNAS*.

Высокий уровень ПТГ отмечается при дефиците витамина D, в том числе при такой редкой причине гипокальциемии в неонатальном периоде, как инфантильный остеопетроз.

Симптомы гипокальциемии: парестезии (периоральной области, пальцев рук и ног), мышечные спазмы (которые могут прогрессировать до тетании), тремор и хорея (которые могут быть приняты за судороги), судороги (фокальные и генерализованные), ларингоспазм, стрidor, апноэ, нарушения сердечного ритма — отражают, прежде всего, роль кальция в процессах нервно-мышечной проводимости.

Клинические проявления зависят от степени гипокальциемии и скорости ее развития. Характерными симптомами со стороны ЦНС являются изменение психического статуса и судороги [7, 19], а также гастроинтестинальные нарушения (колики) как проявление гипервозбудимости вагальной системы.

Судороги возникают у 20–25% пациентов с гипокальциемией и у 30–70% пациентов с гипопаратиреозом, часто в сочетании с тетанией, психическими нарушениями и снижением уровня кальция в крови [20, 21]. Типы гипокальциемических судорожных приступов различны: генерализованные тонико-клонические, фокальные моторные, реже — атипичные абсансы и гипомоторные приступы [7, 22]. Также описаны случаи бессудорожного эпилептического статуса при гипокальциемии [23].

К ранним изменениям на ЭЭГ, ассоциированным с гипокальциемией, относятся замедление фоновой биоэлектрической активности коры, увеличение индекса диффузной медленноволновой активности тета-дельта-диапазона, могут выявляться генерализованные эпилептиформные разряды комплексов острая — медленная волна [16], также могут регистрироваться билатеральные разряды комплексов пик — медленная волна частотой 3–4 Гц [24, 25].

При клинических наблюдениях было отмечено изменение длительности интервала  $Q-T$  на электрокардиограмме (ЭКГ) при длительно существующей гипокальциемии. Проведен сравнительный анализ величины интервала  $Q-T$ , уровня общего и ионизированного кальция в крови, уровня альбумина в трех группах детей с гипокальциемией (Pediatrics Imam Khomeini Hospital): 1-я группа — с однократными судорогами, 2-я — с повторными судорогами, 3-я — без судорог. Удлинение интервала  $Q-T$  было отмечено у 72% детей с повторными судорогами и только у 19% у детей без судорог. Кроме того, не было выявлено корреляции между длительностью интервала  $Q-T$  и уровнем общего кальция, но отмечена связь длительности интервала  $Q-T$  с уровнем ионизированного кальция [26].

Среди других причин, вызывающих гипокальциемические судороги, необходимо иметь в виду и семейную гипомagneмию с вторичной гипокальциемией. Магний является вторым по количеству внутриклеточным катионом, играющим существенную роль в функциях нервной, мышечной и сердечной тканей. Гипомagneмия может быть причиной гипокальциемии из-за ингибирования функции ПТГ и индукции резистентности его рецепторов. Нелеченая гипомagneмия может приводить к тетании, повторным судорогам, эпилептическому статусу

и жизнеугрожающей аритмии. Первичная гипомagneмия с вторичной гипокальциемией — редкое метаболическое заболевание с нарушением всасывания магния. Типична манифестация в неонатальный период с нервно-мышечного возбуждения и судорог, рефрактерных к антиконвульсантам.

Обсуждая проблему гипокальциемии, необходимо учитывать и ятрогенный фактор. Доказано, что отдельные ПЭП при длительном применении могут снижать уровень кальция в крови, что усложняет дифференциальную диагностику эпилептических и гипокальциемических судорог, особенно если терапия уже назначена.

Барбитураты (фенобарбитал, бензонал) являются активаторами ГАМК-ергической системы (усиливают эффект ГАМК), индукторами цитохрома P450 (2C19, 3A4,5,7), что при длительном применении может приводить к гипокальциемии и остеомалиции. При лабораторных исследованиях выявляются снижение уровней кальция и фосфатов и повышение уровня щелочной фосфатазы, служащей маркером повреждения кости. Барбитураты усиливают метаболизм лекарственных средств, биотрансформирующихся в печени, снижая их эффект (непрямые антикоагулянты, глюкокортикоиды, препараты наперстянки, хлорамфеникол, метронидазол, доксициклин, трициклические антидепрессанты, эстрогены, салицилаты, парацетамол).

Препараты вальпроевой кислоты (ВК; конвулекс, депакин) являются ингибиторами ферментов системы цитохрома P450; ингибируя ГАМК-трансаминазу, они тормозят биотрансформацию ГАМК; блокируют натриевые и, в меньшей степени, кальциевые каналы Т-типа. Длительный (>1 года) прием препаратов такого типа может приводить к уменьшению минеральной плотности костей ( $\geq 0,1$  и  $< 1\%$ ), снижению уровня кальция, уменьшению активности остеобластов, повышению костной резорбции.

В исследовании В.В. Гузевой [27] показано снижение уровня ПТГ как у мальчиков, так и у девочек, получающих противоэпилептическую терапию (ПЭТ).

В литературе есть данные о дефиците витамина D у пациентов с эпилепсией [28]. Некоторые ПЭП связывали с негативным влиянием на состояние костей из-за

снижения концентрации витамина D в сыворотке. Позже были проведены исследования, которые изучали эффект добавления витамина D в терапию пациентам с эпилепсией, длительно получающих ПЭП. После курса витамина D фиксировались положительные изменения в маркерах обновления костной ткани; в 3 из 8 исследований было обнаружено значительное повышение уровня кальция в сыворотке; в 6 из 8 исследований отмечено снижение уровня щелочной фосфатазы; в 2 из 4 — обнаружилось значимое снижение уровня ПТГ. На основании этих наблюдений сделан вывод, что витамин D оказывает положительное влияние на состояние костей у пациентов с эпилепсией и его дополнительное назначение может потребоваться при назначении отдельных групп ПЭП. Одновременно была подчеркнута необходимость проведения дальнейших длительных исследований с назначением высоких доз витамина D с измерением плотности костной ткани.

Приводим несколько клинических наблюдений пациентов с гипокальциемией и эпилепсией, проходивших лечение на базе неврологического и эндокринологического отделений ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

## Клиническое наблюдение №1

**Пациент Н.А., 5 лет (17.11.2011 г.р.).** От четвертой беременности, при рождении масса тела — 2500 г, рост — 47 см, перинатальный анамнез неизвестен (ребенок усыновлен).

Первоначально обратились к неврологу по поводу нарушений сна в виде ночных страхов. Было проведено видео-ЭЭГ-мониторирование сна (октябрь 2015 г.): зарегистрированы «повторные разряды диффузной генерализованной эпилептиформной активности». С учетом стрессовой ситуации в семье данные пароксизмы были расценены в рамках парасомний, ПЭТ не назначалась. В феврале 2016 г. впервые появились приступы в виде остановки произвольной деятельности, замедления речи, нарушения походки и координации движений, от 1 до 18 раз в сутки. В то же время мама стала отмечать папулезную сыпь на лице и туловище ребенка, исчезающую без использования антигистаминных препаратов.

ЭЭГ от 29.02.2016 г.: при проведении гипервентиляционной пробы зарегистрировано два тонических аутомоторных приступа длительностью 10–15 с, с регионарным началом в правой лобно-височной области.

Было рекомендовано начать противосудорожную терапию топирамамом. Родителями пациентки принято решение воздержаться от ПЭТ. В марте 2016 г. возникли генерализованные тонико-клонические судорожные приступы.

Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна от 24.03.2016 г.: во сне зарегистрировано два фокальных асимметричных тонических приступа с автоматизмами (длительностью 20 и 26 с соответственно) и один фокальный тонический приступ (длительностью до 1 мин) с переходом в фокальный клонический приступ с иктогенной зоной в правой лобной области (рис. 2, 3).



**Рис. 2.** Интериктальная ЭЭГ: периодическое регионарное тета-замедление в правой лобно-височной области в 1-й стадии сна

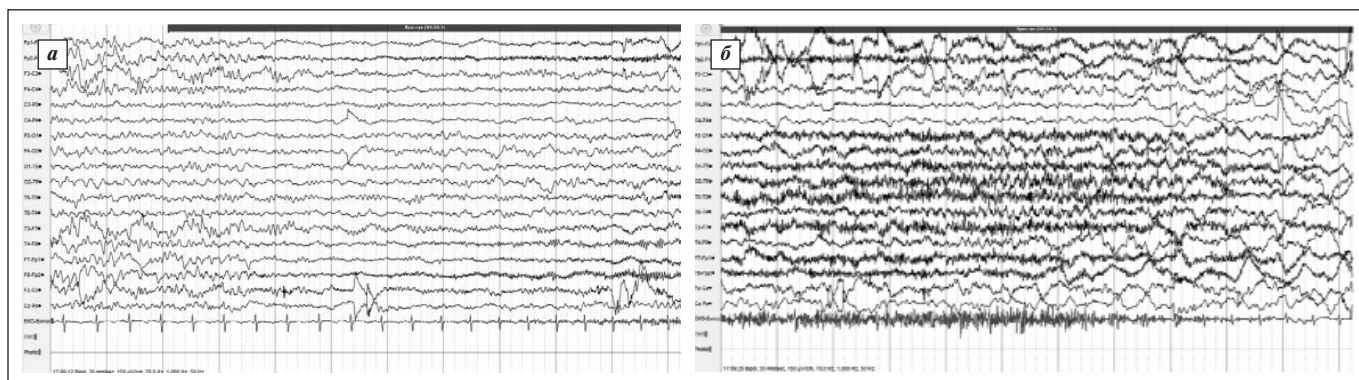


Рис. 3. а, б. Иctalьная зона — правая лобная область: тета-замедление → ритмичная высокочастотная активность с быстрым диффузным распространением → диффузная ритмичная тета-активность

В неврологическом и психическом статусе отклонений выявлено не было. Психоречевое развитие соответствовало возрасту.

Было рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (рис. 4). По заключению — «фокальная корковая дисплазия (ФКД) полюса левой височной доли(?)». Рекомендовано повторное исследование в динамике.

Начато введение ВК пролонгированного действия в таблетках в дозе 25 мг/кг в сутки. В течение 1 мес отмечалась клинко-терапевтическая ремиссия. Во время планового посещения невролога был зафиксирован приступ в виде нарушения сознания, снижения двигательной активности и аутомоторных аутоматизмов. Из-за возникновения побочных эффектов на фоне приема ВК (выраженная сонливость, тошнота, высокая концентрация ВК в крови) был назначен второй антиконвульсант — окскарбазепин — с одновременным снижением дозы ВК.

При плановом контрольном биохимическом исследовании крови выявлено:

19.04.2016 г.: ВК — 147 [50; 100] мкг/мл; калий — 5,3 [3,4; 4,7] ммоль/л; фосфор — 4,20 [1,45; 1,78] ммоль/л; кальций — 1,11 [2,20; 2,70] ммоль/л;

07.09.2016 г.: кальций ионизированный — 0,44 [1,03; 1,23] ммоль/л; кальций общий — 1,10 [2,20; 2,70] ммоль/л; фосфор — 4,02 [1,45; 1,78] ммоль/л; ПТГ — 0,60 [1,6; 6,9] пг/мл;

04.10.2016 г.: кальций ионизированный — 0,63 [1,03; 1,23] ммоль/л;

14.10.2016 г.: кальций ионизированный — 1,14 [1,03; 1,23] ммоль/л;

26.10.2016 г.: кальций ионизированный — 1,16 [1,03; 1,23] ммоль/л.

В связи с выявленными отклонениями в анализе крови пациентка консультирована эндокринологом (26.09.2016 г.), поставлен диагноз — гипопаратиреоз. В терапию были добавлены препараты кальция и витамин D<sub>3</sub>. С началом приема данных препаратов отмечена ремиссия по судорожным приступам. Приступы расценены как гипокальциемические

и постепенно под контролем видео-ЭЭГ-мониторирования полностью отменена противоэпилептическая терапия.

После установления диагноза гипопаратиреоза, на фоне еще продолжавшейся ПЭТ (начата отмена ПЭП), у пациентки однократно вновь возникло затяжное (15 мин) пароксизмальное состояние в виде нарушения сознания, аутоматизмов, тонического напряжения конечностей. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка была госпитализирована с диагнозом «эпилептический приступ». После контакта лечащего невролога, постоянного наблюдающего девочку, с врачом приемного отделения (по телефону) были даны рекомендации по контролю уровня кальция в крови (0,6 [1,03; 1,23] ммоль/л). Пароксизм купировался внутривенным введением кальция.

Эндокринологом в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) было рекомендовано генетическое исследование. Выявлена мутация гена AIRE на хромосоме 21q22.3, приводящая к развитию АПС-1.

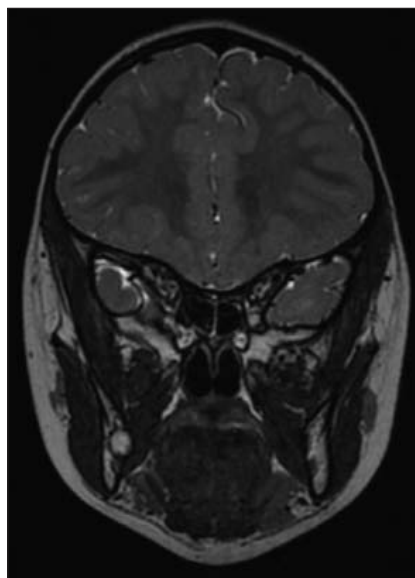


Рис. 4. ФКД полюса левой височной доли (?)

АПС-1 является моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием. Ген, различные мутации в котором приводят к развитию АПС-1, расположен на хромосоме 21 (21q22.3). Этот ген, получивший название AIRE (autoimmune regulator — аутоиммунный регулятор), кодирует белок AIRE, который, наиболее вероятно, является регулятором транскрипции. В основе патогенеза лежит аутоиммунная деструкция эндокринных желез. При АПС-1 с высокой частотой определяются антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза P450scc (20,22-десмолаза), P450c17 (17 $\alpha$ -гидроксилаза) и P450c21 (21 $\alpha$ -гидроксилаза), антитела против панкреатических  $\beta$ -клеток (к глутаматацетилдекарбоксилазе и L-аминоацилдекарбоксилазе) и других тканей. АПС-1, являясь казуистически редкой патологией, чаще встречается в финской популяции, среди иранских евреев и сардинцев, что, вероятно, связано с длительной генетической изоляцией.

ванностью этих народов. Частота новых случаев в Финляндии составляет 1 на 25 тыс. населения. АПС-1 дебютирует в детском возрасте, несколько чаще встречается у мужчин. В большинстве случаев в качестве его первого проявления выступает слизисто-кожный кандидоз, развивающийся в первые 10 лет жизни, при этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, а также кожи, ногтевых валиков, ногтей. На фоне слизисто-кожного кандидоза у большинства пациентов развивается гипопаратиреоз. В среднем через 2 года после появления гипопаратиреоза развивается первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, которая обычно протекает в латентной форме, без выраженной гиперпигментации кожи и слизистых оболочек. У 10–20% женщин с АПС-1 встречается первичный гипогонадизм, развивающийся в результате аутоиммунной деструкции яичников (аутоиммунный оофорит), клинически он проявляется первичной или вторичной аменореей. Нередко на первый план в клинической картине выходят аутоиммунные неэндокринные заболевания (аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени).

Повторное МРТ-исследование у пациентки не подтвердило наличие патологических изменений в веществе головного мозга.

Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна (март и октябрь 2017 г.) — эпилептиформной активности не регистрируется. ПЭТ отменена полностью.

Таким образом, данной пациентке поставлен диагноз — аутоиммунный полигландулярный синдром, мутация гена *AIRE* на хромосоме 21q22.3, гипопаратиреоз, гипокальциемические судороги.

## Клиническое наблюдение №2

**Пациент М.А., 10 лет (01.07.2007 г.р.).** От первой беременности, протекавшей без особенностей, самостоятельных срочных родов. Двукратное обвитие пуповиной вокруг шеи. Масса тела — 3500 г, оценка по шкале Апгар — 2/2. Наблюдается неврологом по месту жительства с диагнозом: эпилепсия симптоматическая, фармакорезистентное течение. Детский церебральный паралич, спастический тетрапарез. Псевдобульбарный синдром. Грубая задержка психомоторного развития.

Дебют приступов — с 2 мес жизни.

Поступил в отделение педиатрии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» по поводу развившегося острого бронхита, затем переведен в отделение неврологии для коррекции ПЭТ. При поступлении получал карбамазепин 200 мг/сут и фенobarбитал 100 мг/сут. Со слов матери, на данной комбинации антиконвульсантов находится уже несколько лет. В неврологическом статусе выявлен спастический тетрапарез, при осмотре — «дистонические» атаки (эпизоды тонического напряжения в конечностях без нарушения сознания, иногда провоцируемые исследованием сухожильных рефлексов; рис. 5).

Фармакологический анамнез (со слов матери): паглюферал — аггравация,

топирамат — без эффекта, ВК — аггравация, левитирацетам, фенитоин — без эффекта.

МРТ головного мозга от 24.12.2013 г.: МР-картина выраженной внутренней гидроцефалии. Вентрикуломегалия. Мультикистозная энцефаломалия головного мозга.

ЭЭГ от 07.04.2017 г.: диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга. Замедление основного ритма до 4–6 Гц. В ходе исследования зарегистрирована эпилептиформная активность в виде заднепроекционных разрядов пиков, острых волн, комплексов пик — медленная волна, комплексов острая — медленная волна, а также регионарные разряды в правой и левой затылочной областях независимо.

По данным биохимического анализа крови: от 07.03.2017 г.: калий — 3,4 [3,5; 5,5] ммоль/л, натрий — 138 [135; 150] ммоль/л, кальций ионизированный — 0,78 [1,10; 1,25] ммоль/л, кальций общий — 1,68 [2,20; 2,70] ммоль/л, фосфор неорганический — 0,82 [1,29; 2,26] ммоль/л, щелочная фосфатаза — 705 [51; 332] Ед/л.

По данным биохимического анализа мочи: натрий в суточной моче — 79,2 [150,0; 250,0] ммоль/сут, хлориды в суточной моче — 99,00 [110,00; 250,00] ммоль/сут, кальций в моче — 1,14 ммоль/л, кальций в суточной моче — 1,25 [1,50; 4,00] ммоль/сут.

Консультация нефролога: рекомендованы коррекция дозы витамина D, при возможности — коррекция дозы фенobarбитала».

Консультация эндокринолога: диагноз — витамин D-зависимый рахит. Рекомендованы контроль кальция и фосфора, паратормона, прием витамина D и препаратов кальция.

Пациенту была постепенно снижена доза фенobarбитала с одновременным наращиванием дозы карбамазепина. На фоне приема витамина D и препаратов кальция уменьшилось количество дистонических атак.

Таким образом, у пациента с симптоматической эпилепсией, детским церебральным параличом, спастическим тетрапарезом, псевдобульбарным синдромом, грубой задержкой психомоторного развития также имел место и витамин D-зависимый рахит, который приводил к нарушению фосфорно-кальциевого обмена. Несмотря на то что карбамазепин влияет на обмен ионизированного кальция, перевод пациента на один ПЭП существенно улучшил клинический эффект проводимой терапии. В перспективе — замена карбамазепина на левитирацетам, учитывая отсутствие его фармакокинетического влияния на ионизированный кальций. Данное метаболическое состояние необходимо учитывать при выборе ПЭП, поскольку гипокальциемия может влиять на возбудимость мышц и приводить к усилению «тонических» приступов.



Рис. 5. Тоническое отведение глаз вправо во время приступа

## Клиническое наблюдение №3

**Пациент Н.Р., 13 лет (09.01.2004 г.р.).** От первой беременности, протекавшей с токсикозом в первой половине, срочных оперативных родов (первичная слабость родовой дея-

тельности). Масса тела — 3480 г, рост — 53 см. Оценка по шкале Ангара — 8/8 баллов. Психомоторное развитие до года соответствовало возрасту.

С февраля 2017 г. у ребенка появились жалобы на головную боль. 08.05.2017 г. впервые возникло пароксизмальное состояние: на фоне полного здоровья во время игры в футбол «иллюзорное состояние» («увидел человека?»), упал назад, тоническое напряжение нижних конечностей, фиксация взгляда, нарушение сознания. Длительность данного пароксизма — до 40 с, после этого наблюдалась повышенная потливость, самочувствие не нарушено, до дома дошел самостоятельно, приступ амнезировал. На следующий день повторно возникло пароксизмальное состояние в виде тонического напряжения нижних конечностей без нарушения сознания. Ребенок был экстренно госпитализирован.

При проведении биохимического анализа крови выявлено: кальций ионизированный — 0,75 ммоль/л (от 07.06.2017 г.); 0,69 ммоль/л (от 13.06.2017 г.), кальций общий (от 07.06.2017 г.) — 1,60 ммоль/л, фосфор — 3,50 ммоль/л.

Гормональный профиль (30.05.2017 г.): тиреотропный гормон — 2,11 мЕ/л, Т4св. — 15,31 нмоль/л, ПТГ — 492,50 [73; 407] пг/мл, фолликулостимулирующий гормон — 4,66 мЕд/л, лютеинизирующий гормон — 3,64 мЕд/мл, пролактин — 58,88 мЕд/л, антитела к тиреоглобулину — 0,93 Ед/мл, антитела к тиреопероксидазе — 0,24 Ед/мл.

На ЭЭГ зарегистрирована фотопароксизмальная реакция (Waltz IV). При проведении повторных ЭЭГ бодрствования эпилептиформная активность не фиксировалась.

По месту жительства рекомендован прием ВК пролонгированного действия.

По данным МРТ головного мозга (ЭНЦ) — «признаки синдрома Фара (кальцинаты)».

По данным КТ шеи (ЭНЦ) — «нельзя исключить наличие увеличенных паратитовидных желез справа на уровне щитовидной железы».

Учитывая данные инструментальных и лабораторных обследований, установлен диагноз: ПГТ. Назначены альфа-D<sub>3</sub>, карбонат кальция, а также ПЭП (депакин хроно).

В июле 2017 г. пациент поступил в ЭНЦ для уточнения диагноза и коррекции терапии. Для решения вопроса о необходимости продолжения ПЭТ консультирован в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», где была рекомендована постепенная отмена ПЭП с последующим контролем ЭЭГ.

В настоящее время, после коррекции уровня кальция и отмены ПЭП (в течение 7 мес), приступов не отмечалось, на электроэнцефалограмме патологических изменений биоэлектрической активности не зарегистрировано. Мальчик профессионально занимается плаванием.

## Обсуждение

Диагностика различных пароксизмальных состояний является сложной задачей для неврологов, особенно в педиатрической практике. Часто у детей впервые возникшие судороги требуют проведения широкого диагностического поиска для исключения возможной соматической причины, особенно при острых симптоматических судорогах.

У детей и подростков клинические проявления судорог не позволяют однозначно исключить их метаболический характер. При метаболических судорогах в педиатрической практике на электроэнцефалограмме могут регистрироваться эпилептиформные изменения, что в некоторых

случаях может приводить к гипердиагностике эпилепсии и необоснованному назначению ПЭТ, без продолжения необходимого дообследования для установления возможной этиологии судорог.

Кроме того, при выборе ПЭП необходимо руководствоваться не только типом судорог, эпилептическим синдромом, но и учитывать сопутствующий соматический статус пациента и имеющиеся метаболические нарушения.

Нами предпринята попытка продемонстрировать на представленных примерах сложности ведения пациентов с эпилепсией в невропедиатрии. В первом примере трудность заключалась в том, что клиническая картина приступов была «типично эпилептической», при этом зафиксированные при видео-ЭЭГ-мониторировании приступы сопровождалась появлением эпилептиформной активности. Отсутствие же эффекта от проводимой ПЭТ связывалось со структурными изменениями на МРТ головного мозга (позже не подтвердившимися). Следует отметить, что гипокальциемия была выявлена случайно, при контрольном проведении биохимического анализа крови! Позднее гипокальциемический характер приступов был подтвержден купированием пароксизмального состояния внутривенным введением глюконата кальция, а не приемом диазепама.

В другом представленном клиническом примере важным является подход к терапии у пациента с тяжелым поражением головного мозга и эпилепсией. В этом случае коррекция ПЭТ с учетом ее влияния на уровень кальция в крови позволила несколько улучшить состояние пациента, уменьшив «гипокальциемический» компонент приступов.

Последний клинический пример наиболее показателен как случай необоснованного назначения ПЭП уже на первом этапе поступления в стационар. Гипокальциемия была выявлена при первичном обследовании по месту жительства, несмотря на это была начата ПЭТ. В данном примере видно, как некорректная трактовка ЭЭГ (фотопароксизмальная реакция была расценена как «эпилептическая») послужила причиной постановки диагноза «эпилепсия» и назначения противосудорожной терапии.

Таким образом, эпилепсия и пароксизмальные состояния у детей и подростков представляют собой сложную диагностическую задачу. При возникновении первого приступа необходимо включать в алгоритм обследования лабораторные показатели для исключения метаболических судорог. Полноценное исследование метаболического статуса поможет избежать неправильного диагноза «эпилепсия» или позволят оптимизировать выбор антиконвульсанта, оказывающего наименьшее влияние на уровень электролитов в крови.

Алгоритм ведения детей и подростков с эпилепсией, получающих ПЭТ, должен включать диспансерное наблюдение с исследованием клинко-биохимических лабораторных показателей (в том числе уровня кальция) не реже одного раза в 6 мес, ЭКГ. Рекомендуется также исследование гормонального профиля перед лечением и в динамике. Необходимо рассмотреть вопрос о назначении витамина D детям и подросткам, получающим ПЭП. Во всех случаях выявленной гипокальциемии необходим анализ ее причин, включая, помимо прочего, возможные генетические синдромы (полигландулярный синдром и др.).

1. Петрухин АС, редактор. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2000. 624 с. [Petrukhin AS, editor. *Epileptologiya detskogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachei* [Epileptology of childhood: A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2000. 624 p. (In Russ.)].
2. Мухин КЮ, Миронов МБ, Петрухин АС. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Москва: Системные решения; 2014 [Mukhin KYu, Mironov MB, Petrukhn AS. *Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachei* [Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. A guide for doctors]. Moscow: Sistemnye resheniya; 2014 (In Russ.)].
3. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p. (In Russ.)].
4. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
5. Власов ПН. Дифференциальная диагностика основных пароксизмальных состояний в практике невролога и терапевта. Фарматека. 2008;5(159):91-4 [Vlasov PN. Differential diagnosis of the main paroxysmal conditions in the practice of a neurologist and therapist. *Farmateka*. 2008;5(159):91-4 (In Russ.)].
6. Белоусова ЕД, Ермакова АЮ, редакторы. Дифференциальный диагноз эпилепсии. Москва: Пульс; 2007. 364 с. [Belousova ED, Ermakova AYU, editors. *Differentsial'nyy diagnoz epilepsii* [Differential diagnosis of epilepsy]. Moscow: Pul's; 2007. 364 p. (In Russ.)].
7. Benbadis SR. Errors in EEGs and the misdiagnosis of epilepsy: Importance, causes, consequences, and proposed remedies. *Epilepsy Behavior*. 2007;11(3):257-62. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.05.013
8. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernandez-Moreno M, Lopez-Chozas JM, Fernandez-Bolanos R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia* 2006;47(12):1990-8.
9. Shorvon SD. Introduction to the concept of symptomatic epilepsy. In: Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R, editors. The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. P. 113-7.
10. Schwartzkroin PA, Baraban SC, Hochman DW. Osmolarity, ionic flux, and changes in brain excitability. *Epilepsy Res*. 1998;32:275-85. doi: 10.1016/S0920-1211(98)00058-8
11. Browne TR, Holmes GL. Epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;344:1145-51. doi: 10.1056/NEJM200104123441507
12. Oguni H. Diagnosis and treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(Suppl 8):13-6. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.458003.x
13. LaRoche SM, Helmers SL. Epilepsy in the elderly. *Neurologist*. 2003;9:241-9. doi: 10.1097/01.nrl.0000087719.64343.be
14. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology*. 2000;55:616-23. doi: 10.1212/WNL.55.5.616
15. Kunze K. Metabolic encephalopathies. *J Neurol*. 2002;249:1150-9. doi: 10.1007/s00415-002-0869-z
16. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21:307-18.
17. Smith SJ. EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add? *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2005;76(Suppl 2):ii8-ii12. doi: 10.1136/jnnp.2005.068486
18. Lin CC. EEG manifestations in metabolic encephalopathy. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14:151-61.
19. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
20. Messing RO, Simon RP. Seizures as manifestation of systemic disease. *Neurol Clin*. 1986;4:563-84.
21. Gupta MM. Medical emergencies associated with disorders of calcium homeostasis. *J Assoc Phys Ind*. 1989;37:629-31.
22. Mrowka M, Knabe S, Klinge H, et al. Hypocalcemic generalized seizures as manifestation of iatrogenic hypoparathyroidism months to years after thyroid surgery. *Epilept Disord*. 2004;6:85-7.
23. Kline CA, Esekogwu VI, Henderson SO, Newton KI. Nonconvulsive status epilepticus in a patient with hypocalcemia. *J Emerg Med*. 1998;16:715-8. doi: 10.1016/S0736-4679(98)00089-4
24. Kossoff EH, Silvia MT, Marel A, et al. Neonatal hypocalcemic seizures: case report and literature review. *J Child Neurol*. 2002;7:236-9. doi: 10.1177/088307380201700319
25. Bellazzini MA, Howes DS. Pediatric hypocalcemic seizures: a case of rickets. *J Emerg Med*. 2005;28:161-4.
26. Keihani Douste Z, Haghi Ashtiani MT, Shariat M, Tehrani F. Comparative Evaluation of Corrected QT and Ionized Calcium in Children. *Acta Med Iran*. 2015;53(9):579-81.
27. Гузева ВВ. Подростковая эпилепсия: клинико-электрофизиологические, гормональные и терапевтические особенности. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2014 [Guzeva VV. *Podrostkovaya epilepsiya: kliniko-elektrofiziologicheskie, gormonal'nye i terapevticheskie osobennosti* [Teenage epilepsy: clinical and electrophysiological, hormonal and therapeutic features. Author's abstract. diss. ...Doct. Med. Sci.]. St. Petersburg; 2014 (In Russ.)].
28. Harijan P, Khan A, Hussain N. Vitamin D deficiency in children with epilepsy: Do we need to detect and treat it? *J Pediatr Neurosci*. 2013 Jan;8(1):5-10. doi: 10.4103/1817-1745.111413

Поступила 04.04.2018

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.

Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э.  
 Кафедра общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО  
 «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия  
 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

## Генерические замены противосудорожных препаратов: можно ли поставить точку в дискуссии?

Политика генерических замен лекарственных средств с целью снижения стоимости фармакотерапии была предложена ВОЗ в конце прошлого века, однако дискуссия об их экономических преимуществах не прекращается до настоящего времени. Наиболее активная дискуссия о целесообразности переключения пациента с эпилепсией с оригинатора на генерик развернулась в отношении противосудорожных препаратов. В статье приводятся данные отечественных и зарубежных исследований о терапевтической эффективности и безопасности генериков антиконвульсантов по сравнению с оригинаторами и о влиянии генерических замен на стоимость противосудорожной терапии. Подчеркивается значение качества генериков, их лекарственных форм и регуляторных требований, предъявляемых при регистрации генериков. Обсуждается проблема «генерической неустойчивости».

**Ключевые слова:** противосудорожные препараты; генерические замены.

**Контакты:** Елена Андреевна Ушкалова; [eushk@yandex.ru](mailto:eushk@yandex.ru)

**Для ссылки:** Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Затолочина КЭ. Генерические замены противосудорожных препаратов: можно ли поставить точку в дискуссии? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):75–80.

*Generic substitutions of antiepileptic drugs: Is it possible to put an end to the discussion?*

*Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E.*

*Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University of Russia, Moscow, Russia  
 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198*

A policy on generic substitutions, which is aimed at reducing the cost-effectiveness of pharmacotherapy, was proposed by the WHO at the end of the 20<sup>th</sup> century; however, but the debate about their economic benefits has continued until now. There have been the most active discussions of whether an epileptic patient may be switched from brand-name to generic antiepileptic drugs. The paper gives data obtained in Russian and foreign studies of the therapeutic efficacy and safety of anticonvulsant generics versus their brand-name drugs, as well as the impact of generic substitutions on the cost-effectiveness of antiepileptic therapy. Emphasis is placed on the importance of the quality of generic medicines, their dosage forms, and regulatory requirements for registration of generics. The problem of generic instability is under discussion.

**Keywords:** antiepileptic drugs; generic substitutions.

**Contact:** Elena Andreevna Ushkalova; [eushk@yandex.ru](mailto:eushk@yandex.ru)

**For reference:** Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zatolochina KE. Generic substitutions of antiepileptic drugs: Is it possible to put an end to the discussion? Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;(Special Issue 1):75–80.

**doi:** 10.14412/2074-2711-2018-1S-75-80

Постоянный рост цен на лекарственные средства (ЛС) и медицинские услуги уже в 90-х годах прошлого века привел к ситуации, когда, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ни в одной стране не осталось достаточных средств на здравоохранение [1]. С целью снижения стоимости фармакотерапии ВОЗ и другие международные организации, занимающиеся рациональным использованием ЛС, рекомендовали проведение в дотируемой медицине политики генерических замен. Эта политика положена в основу формирования различного рода ограничительных перечней в разных странах мира, включая Российскую Федерацию. Однако вопрос о генерической замене ЛС остается одним из самых сложных и наиболее ши-

роко обсуждаемых как в отечественной, так и в международной научной литературе.

Единственным преимуществом воспроизведенных препаратов является их более низкая цена, однако для того, чтобы она приводила к снижению стоимости лечения, генерики должны обладать сходной с оригинаторами терапевтической эффективностью и безопасностью. Одна из первых статей, предостерегающих от применения некачественных генериков, в том числе очень дешевых препаратов, потенциально несущих риск нанесения вреда здоровью пациента, была размещена на сайте ВОЗ под рубрикой официальных материалов этой организации в 2000 г. [2]. Авторы статьи указывают, что «качество имеет стои-

мость» и, соответственно, только качественные генерики могут обеспечивать экономические преимущества перед инновационными препаратами. В свою очередь, для обеспечения адекватного качества необходим его надлежащий контроль не только на разных стадиях производства (контроль сырья, контроль в процессе производства и контроль готового продукта), но и в процессе хранения и дистрибуции ЛС.

Наиболее активная дискуссия о целесообразности генерических замен развернулась по поводу противоэpileптических препаратов (ПЭП). Уже в начале 90-х годов XX в. с предостережениями о генерических заменах антиконвульсантов выступили Американская академия неврологии [3, 4] и Международная противоэpileптическая лига [5]. В частности, последняя не рекомендовала переключение на генерические препараты пациентов с эпилепсией, у которых удалось достичь ремиссии при применении инновационного антиконвульсанта [5]. Аналогичной позиции придерживаются и ведущие отечественные epileптологи, принявшие 7 декабря 2016 г. резолюцию рабочей группы Российской противоэpileптической лиги, в которой рекомендуется избегать неконтролируемой замены противоэpileптических ЛС в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) и между разными лекарственными формами одного и того же препарата [6].

ПЭП являются самой хорошо изученной в плане генерических замен фармакологической группой. В литературе опубликовано большое количество исследований и описаний клинических случаев, свидетельствующих о снижении эффективности, в том числе приводящей к созданию угрозы жизни пациентов, и о повышении частоты побочных эффектов при генерических заменах антиконвульсантов [8–17]. По данным исследований, проведенных в США, при переводе с оригинального препарата на воспроизведенный клиническое ухудшение состояния испытывают до 68% пациентов с эпилепсией, повышение частоты побочных эффектов – 56%, а при переключении с одного воспроизведенного препарата на другой эти значения достигают 33 и 27% соответственно [18]. В ряде зарубежных исследований показано, что до 90% «прорывных» судорог при эпилепсии возникают именно при генерических заменах ПЭП [10, 14].

Согласно заключению систематического обзора 68 научных статей, генерические замены ПЭП могут негативно влиять на эффективность терапии и качество жизни пациентов, в связи с чем его авторы поддержали международные рекомендации о необходимости избегать переключения пациентов с хорошо контролируемой эпилепсией с одного ПЭП на другой, в том числе с оригинатора на генерик, с генерика на оригинатор и с одного генерика на другой [16]. Авторы другого систематического обзора, включавшего в общей сложности 89 рандомизированных и обсервационных исследований, пришли к следующему выводу: с учетом «низкой доказательной силы» можно предположить, что инновационные и генерические противоэpileптические препараты оказывают сходную эффективность и аналогичны, с точки зрения переносимости и безопасности, в случае когда назначаются больным эпилепсией в качестве стартовых ЛС, однако переключение с одного препарата на другой ассоциируется с большим числом госпитализаций и более длительным пребыванием в стационаре [19].

Еще в одном систематическом обзоре, в котором оценивались результаты генерической замены психотропных препаратов, в том числе антиконвульсантов (вальпроат, карбамазепин, ламотриджин, габапентин, топирамат), применяемых в качестве нормотимиков при психических расстройствах, отмечены отличия фармакокинетики воспроизведенных препаратов от инновационных, развитие нежелательных реакций (НР) после замены и снижение приверженности пациентов лечению, при этом экономическая выгода оказалась значительно ниже, чем предполагалось [20]. Авторы этого обзора пришли к заключению, что, несмотря на гетерогенность проведенных исследований и возможное влияние вмешивающихся факторов, имеющиеся данные позволяют выразить обеспокоенность по поводу генерических замен антиконвульсантов и рекомендовать перевод на генерики только на индивидуальной основе при условии обеспечения тщательного мониторинга, в том числе концентраций препаратов в крови.

Проблемы с биоэквивалентностью, а также эффективностью и безопасностью терапии при переключении пациентов с одного ПЭП на другой были отмечены и в отечественных исследованиях [21–28]. По данным российской службы фармаконадзора, среди спонтанных сообщений о НР, развивающихся на фоне генерических замен, преобладают именно сообщения, касающиеся ПЭП и составляющие значительную долю всех сообщений, поступающих по поводу препаратов данной группы [25]. Например, сообщения о НР при замене препаратов вальпроевой кислоты составили 21,4% от всех сообщений о данном действующем веществе, ламотриджина – 20,0% и топирама – 18,6%. Во всех этих сообщениях преобладали случаи неэффективности при замене, которые проявлялись учащением судорожных припадков. При этом неэффективность или НР развивались в 78,5% случаев переключения с оригинального препарата вальпроевой кислоты на генерик и в 11,0% случаев переключения с одной лекарственной формы оригинального препарата на другую [26, 27]. НР, развивающиеся при генерической замене, у большинства пациентов отвечали критериям серьезности и приводили к госпитализации или увеличению ее продолжительности [26–28]. «Прорывные» судорожные припадки, отсутствие терапевтического эффекта, повышение концентраций ЛС в сыворотке крови, побочные и токсические эффекты при переключении пациентов на воспроизведенные препараты вальпроевой кислоты широко описаны и в зарубежной литературе [16].

Некоторые авторы считают, что в погоне за экономией бюджета регуляторные органы, рекомендуя замену оригинатора на самый дешевый генерик ПЭП, жертвуют вопросами безопасности пациента [14]. Аналогичного мнения придерживаются 75% врачей и 65% пациентов в США и Канаде [11]. Однако генерическая замена во многих случаях не оправдана и с экономической точки зрения.

В ряде работ показано, что различия в терапевтической эффективности и/или переносимости могут нивелировать потенциальные экономические преимущества генериков перед оригинальными препаратами. Так, в зарубежных и отечественных исследованиях противосудорожных препаратов показана необходимость коррекции дозы и/или интервалов между введениями доз при переключении с оригинального препарата на генерик или наоборот

[21, 22, 29, 30]. Например, переключение с инновационного препарата ламотриджина на генерик привело к необходимости увеличения средней суточной дозы препарата с 229,5 до 279 мг, что обусловило потерю экономических преимуществ генерика [30]. Подкомитет по оценке лекарств и технологий при Американской академии неврологии подсчитал, что ежегодная экономия при замене оригинального препарата карбамазепина генериками может быть в несколько раз перекрыта расходами на преодоление медицинских проблем, возникающих при лечении генериками [31]. Аналогичные данные были получены при генерических заменах топирамата [32]. В исследовании, проведенном в Испании, перевод 9% пациентов с оригинального препарата карбамазепина на генерик вызывал повышение стоимости лечения одного пациента с эпилепсией на 38,17 евро, а расходов в стране — на 2 748 000 евро в год [33]. Большое исследование (33 625 пациентов, в том числе 18 125 пациентов со стабильной эпилепсией и 15 500 пациентов с нестабильной эпилепсией), проведенное в США, также показало, что лечение генерическими препаратами сопряжено с более высокими затратами, по сравнению с оригинальными ЛС [34, 35]. Применение генериков ассоциировалось со значительным возрастанием использования медицинских услуг и риска развития связанных с эпилепсией медицинских событий, в том числе у пациентов со стабильным заболеванием [35]. Периоды лечения генериками ассоциировались с более высокой стоимостью медицинского обслуживания (в среднем на 3186 долларов) и общей стоимости лечения (в среднем на 3254 доллара) [34]. Эта закономерность прослеживалась при стабильной и нестабильной эпилепсии, в разных подгруппах пациентов и при применении ПЭП «старого» и «нового» поколения. Другие исследования, проводимые в США и Канаде, также постоянно демонстрируют более высокие затраты здравоохранения при применении генериков ПЭП по сравнению с оригинальными [36].

В недавно опубликованном систематическом обзоре 40 исследований в 10 различных терапевтических областях не удалось подтвердить предположение о том, что применение генериков в целом позволяет экономить финансовые ресурсы [37]. В 64% из 22 исследований, в которых проводился экономический анализ, замена оригинального препарата на генерик приводила не к снижению, а к повышению стоимости лечения, а сопоставимая терапевтическая эффективность генерика с инновационным препаратом отмечена в 76% случаев терапии *de novo* и в 67% случаев поддерживающей терапии [37]. Авторы подчеркнули, что недостаточная клиническая эффективность и, как следствие, отсутствие фармакоэкономической эффективности при генерической замене наиболее характерны для ПЭП и иммунодепрессантов.

Создание идентичного ЛС представляется достаточно сложной задачей с технологической точки зрения [38]. Это обусловлено как различиями в производстве действующего вещества, приводящими к изменению размера частиц и разному соотношению кристаллических и аморфных форм, состава и количественного содержания примесей, так и различиями во вспомогательных веществах и процессах производства готовых лекарственных форм (например, таблеток).

Качество генериков в значительной степени определяется качеством субстанции действующего вещества. Поскольку до 50% стоимости производства препарата составляет стоимость субстанции, производители воспроизведенных препаратов стараются использовать недорогие субстанции, производимые в Индии, Китае, Вьетнаме и на Украине [39]. Следует отметить, что первые две страны являются основными производителями фальсифицированных препаратов в мире [40]. Количество препаратов, произведенных на основе китайских и индийских субстанций, растет во всем мире. В частности, в США в 2007 г. было зарегистрировано 350 препаратов и лекарственных форм, произведенных на основе индийских субстанций, в то время как в конце 90-х годов XX в. на рынке США было лишь 8 индийских генериков [41].

Эффективность и безопасность ЛС зависят не только от действующих, но и от вспомогательных веществ. Их замена в воспроизведенных препаратах может приводить к появлению токсических и аллергических реакций, непредвиденных НР и лекарственных взаимодействий, отсутствующих у соответствующего оригинального препарата [42]. В литературе описано достаточно много случаев, связанных с повышением токсичности ЛС вследствие замены в их составе вспомогательных веществ. Например, замена кальция сульфата на лактозу в составе одного из препаратов фенитона привела к существенному ускорению растворимости, всасывания и повышения концентраций действующего вещества, что в итоге вызвало вспышку интоксикаций данным препаратом в Австралии [43].

С точки зрения безопасности интерес представляет моделирование генерических замен у 5 тыс. виртуальных пациентов, включавшее сценарии применения генериков с АUC в пределах 90–110% от оригинального препарата и с АUC 80–123,5%, которое показало, что в потенциально опасную зону (АUC <0,67 или >1,5) при переключении с оригинала на генерик попадают 94% пациентов, а при переключении с генерика на генерик — 88–91% пациентов [44]. Результаты исследования позволили сделать вывод об опасности генерических замен у большинства пациентов, особенно при применении ЛС с узким терапевтическим индексом, к которым относятся ПЭП.

В определенной степени терапевтической неэквивалентности воспроизведенных препаратов оригинаторам способствуют и требования, предъявляемые к ним при регистрации. Не касаясь подробно этих вопросов, которые освещены в статье С.К. Зырянова и соавт. [45], хотелось бы обратить внимание на то, что проблемы с безопасностью генерических замен препаратов с узким терапевтическим индексом привело Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) к необходимости изменения рекомендаций по изучению их биоэквивалентности [46]. Первые же исследования ПЭП в соответствии с новыми стандартами FDA доказали, что они позволяют подтвердить биоэквивалентность качественных генериков ламотриджина оригинальному препарату и между собой [47–49]. В результате этих исследований было установлено и то, что минимальные различия в фармакокинетических параметрах генерика и оригинального препарата не могут быть причиной повышения частоты судорог и развития побочных эффектов при переключении, тем более что в одном

из исследований были выявлены крайне широкие колебания основных фармакокинетических параметров одних и тех же препаратов ламотриджина у одних и тех же пациентов: различия в показателях  $C_{\max}$  составили 15%, AUC – 8% [49].

Основываясь на результатах проведенных исследований, Американское общество эпилепсии (AES) выступило с заявлением о своей позиции по вопросу генерических замен ПЭП [50]. В нем говорится, что новые стандарты FDA для оценки биоэквивалентности адекватны для пациентов с эпилепсией, а генерические замены ПЭП, изученных в соответствии с новыми стандартами, снижают стоимость терапии, не оказывая негативного влияния на ее эффективность. Однако при выборе генериков врачи должны быть уверены, что назначают пациентам адекватный биоэквивалентный препарат, одобренный FDA. Эксперты AES подчеркнули недопустимость замен между лекарственными формами с немедленным и замедленным высвобождением действующего вещества. Специалистам здравоохранения при проведении генерических замен рекомендовано следовать высочайшим стандартам оказания медицинской помощи и объяснять пациентам, что генерические препараты эквивалентны оригинальным, при этом не ссылаясь на более низкую стоимость лечения первыми. AES также поддерживает продолжающиеся исследования FDA, направленные на изучение степени влияния связанных с генерическими заменами факторов (например, препаратов с замедленным высвобождением действующего вещества, формы и цвета лекарственных форм, ноцебо-эффекта) на приверженность терапии и исходы лечения.

Последнее связано с наличием так называемых генерически неустойчивых (generic-brittle) пациентов, т. е. тех, у кого при замене препарата повышен риск развития судорожных синдромов и/или побочных эффектов [47, 51]. Доля таких пациентов среди больных эпилепсией может составлять 40–50% [51, 52]. К факторам, способным повлиять на приверженность пациентов лечению генериком и, как следствие, терапевтический ответ, относятся внешний вид таблеток и капсул [50], а также ноцебо-эффект, который может быть обусловлен представлениями врачей и пациентов о более низкой эффективности генерика по сравнению с оригиналом [53], и даже более низкая цена генерика, что было показано в исследовании с участием пациентов с болезнью Паркинсона [54]. Однако остается и много непонятных фактов, в том числе полученных в сравнительном исследовании генерика ламотриджина с оригинальным препаратом, проведенном в рамках тестирования новых стандартов биоэквивалентности FDA

[47]. Например, у пациента с практически одинаковыми фармакокинетическими показателями генерика и оригинального препарата при переключении на генерик частота судорог значительно повышалась, в то время как у пациента с максимальными различиями фармакокинетики повышения частоты судорог или НР при переключении не наблюдалось [47].

Факторы риска «генерической неустойчивости» изучаются. Согласно предварительным данным, она не может быть объяснена полом, возрастом, расой, числом ПЭП, наличием аллергии на последние или хирургических вмешательств по поводу эпилепсии в анамнезе, числом сопутствующих заболеваний, наличием аутоиммунных заболеваний и общим числом получаемых пациентом ЛС [51].

Кроме того, как показали недавние исследования, даже при замене одного препарата с замедленным высвобождением на другой чрезвычайно важно учитывать лекарственную форму, в которой он выпускается. Так, препараты вальпроевой кислоты существуют в виде таблеток с замедленным высвобождением и в виде микрогранул с длительным высвобождением действующего вещества. В исследовании Д.Ю. Гребенкина и соавт. [55], посвященном изучению кинетики растворения пролонгированных препаратов вальпроевой кислоты разных производителей, было продемонстрировано, что кинетика растворения таблеток и микрогранул существенно различается, что не позволяет в полной мере говорить об их взаимозаменяемости. Авторы исследования полагают, что найденные различия в растворимости могут иметь клинические последствия при переводе пациентов с одной лекарственной формы с замедленным высвобождением активного вещества на другую.

Таким образом, новые стандарты биоэквивалентности FDA позволяют повысить эффективность и безопасность переключения пациентов с инновационных препаратов на качественные генерики, однако не ставят окончательную точку в изучении генерических замен ПЭП, а следовательно, и в дискуссии по данной проблеме. Кроме того, следует отметить, что практически все исследователи в рамках тестирования новых стандартов изучали ламотриджин. С нашей точки зрения, изучения в этом отношении требуют и другие ПЭП, прежде всего вальпроат, остающийся одним из самых широко применяемых препаратов этой группы в мире [56–59]. В ожидании же результатов новых исследований при необходимости генерических замен ПЭП можно только рекомендовать использование ЛС с хорошо изученными свойствами (в том числе и фармакокинетическими) в пределах одной и той же лекарственной формы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Herxheimer A. Независимые лекарственные бюллетени: ответы на насущные вопросы. Монитор основных лекарств. 1995;(3):19 [Herxheimer A. Independent medical bulletins: answers to pressing questions. *Monitor Osnovnykh Lekarsiv*. 1995;(3):19 (In Russ.)].
2. Videau JY, Fundafunda B. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost. *WHO Drug Inform*. 2000;14(2):77–81.
3. Assessment: generic substitution for antiepileptic medication. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1990;40:1641–3. doi: 10.1212/WNL.40.11.1641
4. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, et al. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology*. 2007;68:1249–50. doi: 10.1212/01.wnl.0000259400.30539.cc
5. Percuccia E, Albani F, Capovilla G, et al. Recommendations of the Italian League against epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:16–20. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00871.x
6. Резолюция заседания рабочей группы Российской противозэпилептической 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.)].
7. Jain KK. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *J R Soc Med*. 1993;86:133-6.
8. Mayer T, May TW, Sandmann M, et al. Clinical Problems with Generic Antiepileptic Drugs. *Clin Drug Invest*. 1999;18(1):17-26. doi: 10.2165/00044011-199918010-00003
9. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav*. 2004;5:995-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.05.011
10. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, et al. Adverse clinical consequences of compulsory generic switching of antiepileptic drugs. Program and abstracts of the First North American Regional Epilepsy Congress: 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California; 2006. Abstract 2.206.
11. Berg MJ, Gross RA. Physician and patients perceive that generic drug substitution of antiepileptic drugs can cause breakthrough seizures-results from a US survey. Program and abstracts of the First North American Regional Epilepsy Congress: 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California; 2006. Abstract 2.105.
12. Makus KG, McCormick J. Substituting generic lamotrigine for brand-name lamotrigine (Lamictal) in patients with epilepsy: an observational assessment of outcomes in Canada. Program and abstracts of the First North American Regional Epilepsy Congress: 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California; 2006. Abstract 2.219.
13. 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
14. Al-Baradie RS. Generic substitution of antiepileptic drugs. A needed battle? *Neurosciences (Riyadh)*. 2008 Jul;13(3):211-6.
15. Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): is it an issue? *Epilepsia*. 2007 Oct;48(10):1825-32. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01272.x
16. 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
17. Sankar R, Glauser TA. Understanding therapeutic equivalence in epilepsy. *CNS Spectr*. 2010 Feb;15(2):112-23. doi: 10.1017/S10928
18. Rascati KL, Richards KM, Johnsrud MT, Mann TA. Effects of antiepileptic drug substitution on epileptic events requiring acute care. *Pharmacotherapy*. 2009 Jul;29(7):769-74. doi: 10.1592/phco.29.7.769
19. Talati R, Scholle JM, Phung OP, et al. Efficacy and safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2012 Apr;32(4):314-22. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01099
20. Desmarais JE, Beauclair L, Margoese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther*. 2011 Dec;17(6):750-60. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x
21. Соколов АВ, Белоусов ЮБ, Тищенко ИФ. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2006;10:26-31 [Sokolov AV, Belousov YuB, Tishchenko IF. Comparative pharmacokinetics of controlled-release valproic acid preparations. *Remedium. Zhurnal o Rossiyskom Rynke Lekarstv i Meditsinskoy Tekhnike*. 2006;10:26-31 (In Russ.)].
22. Рогачева ТА, Мельникова ТС, Петрухин АС и др. О взаимозаменяемости препаратов вальпроевой кислоты в терапии эпилепсии. Лечащий врач. 2008;(6):90-2 [Rogacheva TA, Mel'nikova TS, Petrukhin AS, et al. On the interchangeability of valproic acid preparations in the therapy of epilepsy. *Lechashchiy Vrach*. 2008;(6):90-2 (In Russ.)].
23. Бадалян ОЛ, Бурд СГ, Савенков АА и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности производных вальпроевой кислоты: опыт применения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(2):39-44 [Badalyan OL, Burd SG, Savenkov AA, et al. Comparative evaluation of efficacy and safety of valproic acid derivatives: experience of application. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;6(2):39-44 (In Russ.)].
24. Мухин КЮ, Пылаева ОА, Бобылова МЮ. Проблемы, связанные с заменой оригинальных антиэпилептических препаратов на генерические аналоги: фокус на Топамакс (обзор литературы и описание случая). Русский журнал детской неврологии. 2016;11(2):42-51 [Mukhin KYu, Pylaeva OA, Bobylova MYu. Problems associated with replacing the original antiepileptic drugs with generic analogues: focus on Topamax (literature review and case description). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii*. 2016;11(2):42-51 (In Russ.)].
25. Громов СА, Табулина СД. Использование вальпроатов-генериков (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 generic valproate (enkorat-chrono) in the treatment of patients with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(4):22-6 (In Russ.)].
26. Затолочина КЭ, Пастернак ЕЮ, Аляутдин РН и др. Проблемы взаимозаменяемости противосудорожных лекарственных препаратов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017;(12):16-21 [Zatolochina KE, Pasternak EYu, Alyautdin RN, et al. Problems of the interchangeability of antiepileptic drugs. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2017;(12):16-21 (In Russ.)].
27. Pasternak E, Alyautdin R, Asetskaya I, et al. Safety and efficacy of valproic acid preparations. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27 Suppl 1:S31-2. doi: 10.3233/JRS-150679
28. Пастернак ЕЮ, Аляутдин РН, Асеева ИЛ, Романов БК. Проблемы взаимозаменяемости противосудорожных средств: безопасность и эффективность препаратов вальпроевой кислоты. Неврологический журнал. 2015;(5):34-9 [Pasternak EYu, Alyautdin RN, Asetskaya IL, Romanov BK. Problems of the interchangeability of anticonvulsants: safety and efficacy of valproic acid preparations. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2015;(5):34-9 (In Russ.)].
29. 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;48:464-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01007.x
30. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology*. 2008;70:2179-86. doi: 10.1212/01.wnl.0000313154.55518.25
31. Nuwer MR, Browne TR, Dodson WE, et al. Generic substitutions for antiepileptic drugs. *Neurology*. 1990;40:1647-51. doi: 10.1212/WNL.40.11.1647
32. Duh MS, Paradis PE, Latremouille-Viau D, et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology*. 2009;72:2122-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aa5300
33. Argumosa A, Herranz JL. The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy. *Rev Neurol*. 2005 Jul 1-15;41(1):45-9.
34. Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R, et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav*. 2010 Aug;18(4):437-44. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.05.015
35. Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R, et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology*. 2010 May 18;74(20):1566-74. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181df091b
36. Duh MS, Cahill KE, Paradis PE, et al. The economic implications of generic substitution of antiepileptic drugs: a review of recent evidence. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Oct;10(14):2317-28. doi: 10.1517/14656560903140525
37. Gothe H, Schall I, Saverno K, et al. The Impact of Generic Substitution on Health and Economic Outcomes: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015 Aug;13 Suppl 1:S21-33. doi: 10.1007/s40258-014-0147-0
38. Genazzani AA, Pattarino F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. *Drugs*

- R D. 2008;9(2):65-72. doi: 10.2165/00126839-200809020-00001
39. Белоусов ЮБ. Генерики — мифы и реалии. Ремедиум. 2003;(7-8):4-9 [Belousov YuB. Generics — myths and realities. *Remedium*. 2003;(7-8):4-9 (In Russ.)].
40. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
41. Kaufman M. FDA Scrutiny Scant In India, China as Drugs Pour Into U.S. Washington Post. June 17, 2007.
42. Silverstein I, Jacobs MG, Falk A, et al. Excipient-Control Strategies. *Pharm Technol*. 2008;2008 (5 Suppl).
43. Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM, Hooper WD. Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. *Br Med J*. 1970 Oct 31;4(5730):271-3. doi: 10.1136/bmj.4.5730.271
44. Yim DS. Simulation of the AUC changes after generic substitution in patients. *J Korean Med Sci*. 2009 Feb;24(1):7-12. doi: 10.3346/jkms.2009.24.1.7
45. Зырянов СК, Фитилев СБ, Шкрёбнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов — клиническая эффективность, безопасность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1S):4-10 [Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkrebnaya II, Vozzhaev AV. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psychosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10
46. Yu LX, Li B, editors. FDA Bioequivalence Standards. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. *Springer*; 2014. 194 p.
47. Ting TY, Jiang W, Lionberger R, et al. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: a field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia*. 2015;56(9):1415-24. doi: 10.1111/epi.13095
48. Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomized controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):365-72. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00014-4
49. Berg M, Welty TE, Gidal BE, et al. Bioequivalence Between Generic and Branded Lamotrigine in People With Epilepsy: The EQUIGEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):919-26. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0497
50. Vossler DG, Anderson GD, Bainbridge J. AES Position Statement on Generic Substitution of Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Curr*. 2016 May-Jun;16(3):209-11. doi: 10.5698/1535-7511-16.3.209
51. Polli J, Ting TU. Bioequivalence in Epilepsy Patients and Assessment of Generic Brittleness. Available from: [https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-of-excellence-in-regulatory-science-and-innovation/news-and-events/slides-generics-workshop/Polli%20Ting\\_Generic%20Substitutability\\_Nov%202016.pdf](https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-of-excellence-in-regulatory-science-and-innovation/news-and-events/slides-generics-workshop/Polli%20Ting_Generic%20Substitutability_Nov%202016.pdf)
52. Das S, Tung R, Ting TY, Polli JE. Frequency Of Generic Brittleness In Epilepsy Patients, AAPS 2016, Denver, CO, November 13-17, 2016.
53. Zaccara G, Giovannelli F, Cincotta M, et al. Adverse events of placebo-treated, drug-resistant, focal epileptic patients in randomized controlled trials: a systematic review. *J Neurol*. 2015;262:501-15. doi: 10.1007/s00415-014-7391-y
54. Espay AJ, Norris MM, Eliassen JC, et al. Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: a randomized double-blind study. *Neurology*. 2015;84:794-802. doi: 10.1212/WNL.0000000000001282
55. Гребенкин ДЮ, Устинова ЕД, Горбачева СЮ и др. Изучение кинетики растворения пролонгированных препаратов вальпроовой кислоты различных производителей. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018;2(23):36-40 [Greibenkin DYU, Ustinova ED, Gorbacheva SYU, et al. The study of kinetics of dissolution of prolonged preparations of valproic acid of various manufacturers. *Razrabotka i Registratsiya Lekarnstvennykh Sredstv*. 2018;2(23):36-40 (In Russ.)].
56. Карпова ВИ, Пылаева ОА, Мухин КЮ, Петрухин АС. Вальпроовая кислота и ее соли — от истории открытия до клинической практики (исторический очерк). Русский журнал детской неврологии. 2011;6(3):36-46 [Karpova VI, Pylaeva OA, Mukhin KYU, Petrukhin AC. Valproic acid and its salts — from the history of discovery to clinical practice (historical essay). *Russkiy Zhurnal Detskoy Nevrologii*. 2011;6(3):36-46 (In Russ.)].
57. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany — a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol*. 2012 Nov;259(11):2376-84. doi: 10.1007/s00415-012-6509-3
58. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav*. 2017 Apr;69:186-222. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.018
59. Cho YS, Ah YM, Jung AH, et al. Trends in Antiepileptic Drug Prescriptions for Childhood Epilepsy at a Tertiary Children's Hospital in Korea, 2001-2012. *Paediatr Drugs*. 2015 Dec;17(6):487-96. doi: 10.1007/s40272-015-0147-z

Поступила 13.05.2018

Исследование поддержано АО «Санофи-авентис групп». 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.

Народова Е.А.<sup>1</sup>, Народов А.А.<sup>1</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>1,2</sup>, Дмитренко Д.В.<sup>1</sup>, Строцкая И.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр неврологии и психиатрии

им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; <sup>2</sup>192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

## Современные подходы к нейрохирургическому лечению фармакорезистентной фокальной эпилепсии у взрослых

Обзор посвящен проблемам современного нейрохирургического лечения фармакорезистентных эпилепсий у взрослого населения в России и за рубежом. Литературный поиск проводился в отечественной и зарубежных базах данных за период 2010–2017 гг. В данный обзор были включены только полнотекстовые издания в количестве 58. По результатам поиска было выявлено, что, несмотря на достижения в области нейрохирургии фармакорезистентной эпилепсии и разработку новых хирургических методик, проблема данного заболевания остается не до конца разрешенной и сегодня. Об этом свидетельствует достаточно высокая частота распространенности в мире пациентов с послеоперационной фармакорезистентной к противосудорожной терапии эпилепсией. Проведенный анализ литературы выявил, что средняя частота распространенности послеоперационной эпилепсии составляет 69%. Данный показатель может варьировать в зависимости от типа структурного эпилептологического поражения и его локализации в головном мозге. Однако, несмотря на бурное развитие хирургии эпилепсии, в настоящее время все еще имеет место низкая хирургическая активность в лечении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Также немаловажное место занимает наличие послеоперационных осложнений, включая всевозможные инфекционные осложнения и неврологический дефицит. Учитывая достаточно высокий процент послеоперационной эпилепсии, нами был сделан вывод об актуальности разработки методик послеоперационной реабилитации пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

**Ключевые слова:** симптоматическая структурная эпилепсия; фармакорезистентность; фармакорезистентная эпилепсия; взрослые; нейрохирургия.

**Контакты:** Екатерина Андреевна Народова; [katya\\_n2001@mail.ru](mailto:katya_n2001@mail.ru)

**Для ссылки:** Народова ЕА, Народов АА, Шнайдер НА и др. Современные подходы к нейрохирургическому лечению фармакорезистентной фокальной эпилепсии у взрослых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):81–88.

### Current approaches to neurosurgical treatment for drug-resistant focal epilepsy in adults

Narodova E.A.<sup>1</sup>, Narodov A.A.<sup>1</sup>, Shnayder N.A.<sup>1,2</sup>, Dmitrenko D.V.<sup>1</sup>, Strotskaya I.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center, of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup>1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022; <sup>2</sup>3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019

The review is dedicated to the problems of current neurosurgical treatment for drug-resistant epilepsy in the adult population of Russia and foreign countries. The literature published in the period 2010–2017 was sought in Russian and foreign databases. This review included 58 only full-text publications. The search results have shown that despite advances in neurosurgery for drug-resistant epilepsy and the development of new surgical procedures, the problem of this disease has not yet been fully resolved today. This is evidenced by fairly high global prevalence rates in patients with postoperative epilepsy resistant to antiepileptic therapy. The literature analysis has revealed that the mean prevalence of postoperative epilepsy is 69%. This indicator may vary according to the type of an epileptogenic structural lesion and its location in the brain. However, despite the rapid development of epilepsy surgery, currently there is still a low surgical activity in the treatment of patients with drug-resistant epilepsy. Of importance is also the presence of postoperative complications, including various infectious complications and neurological deficit. Taking into account the high rate of postoperative epilepsy, it is concluded that it is appropriate to develop postoperative rehabilitation methods for patients with drug-resistant epilepsy.

**Keywords:** symptomatic structural epilepsy; drug resistance; drug-resistant epilepsy; adults; neurosurgery.

**Contact:** Ekaterina Andreevna Narodova; [katya\\_n2001@mail.ru](mailto:katya_n2001@mail.ru)

**For reference:** Narodova EA, Narodov AA, Shnayder NA, et al. Current approaches to neurosurgical treatment for drug-resistant focal epilepsy in adults. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;(Special Issue 1):81–88. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-81-88

Во всем мире от 30 до 40% всех эпилепсий резистентны к противоэпилептическим препаратам (ПЭП) [1, 2]. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) имеет плохие прогностические последствия, такие как более высокие показатели преждевременной смертности, травмы, психосоциальные дисфункции и снижение качества жизни. Выделяют объективные и субъективные («псевдорезистентность») причины ФРЭ. К объективным причинам относят формы эпилепсии, возникающие у больных с тяжелым структурным поражением мозга, включая пороки развития головного мозга, фокальные кортикальные дисплазии, внутримозговые опухоли, гетеротопии, сосудистые мальформации, медиальный склероз гиппокампа. Субъективные причины многообразны и включают: неправильно установленный диагноз эпилепсии (например, психогенные приступы); неправильный выбор препарата (например, карбамазепин при абсансах и миоклонических приступах); неадекватную возрастную дозу ПЭП; невыполнение пациентами назначений врача и др. [3, 4]. Хорошо известно, что хирургия эпилепсии является одним из основных вариантов лечения пациентов, страдающих ФРЭ [5, 6].

**Структурные изменения головного мозга, являющиеся показаниями к нейрохирургическому лечению.** Подходы к хирургическому лечению симптоматической эпилепсии в большинстве случаев базируются на основных понятиях, связанных с патогенезом данного заболевания. В патогенезе эпилепсии принимают участие несколько зон головного мозга. Во-первых, это эпилептогенная зона, представляющая собой область головного мозга, которая непосредственно связана с генерацией эпилептического разряда. Удаление ее является необходимым и достаточным условием для прекращения припадков. Сюда относят также ирритативную зону — область генерации интериктальной (межприступной) эпилептической активности и зону начала припадка — область коры, в которой возникает эпилептический разряд. И, наконец, эпилептогенное поражение — локальное поражение (определяемое с помощью методов нейровизуализации), которое играет роль этиологического фактора эпилептогенеза.

К эпилептогенным поражениям относятся внутримозговые (нейронально-глиальные) опухоли, как правило, приводящие к ФРЭ в связи с наличием в структуре опухоли нейронального компонента [7]. Клинически припадки, связанные с низкодифференцированными глиомами, проявляются как простые или сложные фокальные припадки со вторичной генерализацией или без нее и более чем в 50% случаев являются фармакорезистентными. ФРЭ, связанная с опухолью, влияет на качество жизни пациентов, вызывает ухудшение когнитивных функций и может приводить к инвалидизации. Изменение характера припадков с течением времени может отражать прогрессирование опухоли и делать исходы хирургического вмешательства непредсказуемыми [8, 9]. Известно, что расположение опухолей влияет на риск развития эпилепсии. Опухоли, расположенные в лобной, височной и теменной долях, чаще ассоциируются с припадками, чем при затылочном поражении. Инфратенториальные опухоли редко вызывают эпилепсию. ФРЭ особенно часто встречается при опухолях, связанных с мезиотемпоральной и инсулярной (паралимбической) структурами,

что объясняется высокой эпилептогенностью этих зон коры. Независимо от вовлеченной доли, кортикальные опухоли имеют более высокую частоту возникновения эпилепсии, по сравнению с теми же опухолями, расположенными глубинно [10]. Близость к центральной (роландовой) борозде также увеличивает частоту припадков. Частота припадков значительно различается в зависимости от типа опухоли. Глионейрональные опухоли, такие как ганглиоглиомы и дизэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли, как правило, связаны с хронической ФРЭ у 90–100% пациентов. Однако в исследовании, в котором приняли участие пациенты с ФРЭ (n=101), прооперированные по поводу дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, было выявлено, что у 2/3 пациентов наступила полная ремиссия в послеоперационном периоде [11].

В литературе найдены публикации результатов исследований, посвященных наблюдению пациентов с низкодифференцированными глиомами в послеоперационном периоде. Целью исследования было выявление факторов, связанных с наличием припадков после операции. Всем пациентам было проведено резективное оперативное вмешательство. Динамическое наблюдение проводилось через 6 мес с момента операции. У 71% пациентов наблюдалась полная ремиссия (I класс по J. Engel), тогда как у 29% эпилептические припадки продолжались (II–IV классы по J. Engel) [12–14].

Более выраженный положительный эффект был описан после резективного лечения по поводу диффузных глиом. Так, при наблюдении спустя 6 мес с момента резекционного лечения полное отсутствие припадков наблюдалось у 80% пациентов (I класс по J. Engel), тогда как у 20% сохранялись припадки (II–IV класс по J. Engel). Более того, раннее хирургическое вмешательство (<3 лет от начала возникновения припадков) было напрямую связано с лучшими результатами в послеоперационном периоде. Другими факторами, связанными с контролем припадков в послеоперационном периоде, были непродолжительный период эпилепсии (<1 года) и отсутствие вторично-генерализованных судорожных припадков. Не отмечалось значительных различий между пациентами с опухолями височной доли и опухолями другой локализации. Не было замечено различия, связанного с гистологическим диагнозом (ганглиоглиома по сравнению с дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухолью). Кроме того, не наблюдалось зависимости возникновения ремиссии ФРЭ в послеоперационном периоде от группы ПЭП, применяемых до операции. [15]. Хороший контроль над припадками также был связан с такими факторами, как более молодой возраст пациента и отсутствие в послеоперационном периоде эпилептических фокусов при проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ). В целом, среди пациентов с височно-долевой эпилепсией в послеоперационном периоде долгосрочный контроль над припадками лучше проявляется при глионейрональных опухолях (94%), чем при диффузных глиомах (79%) и кортикальных дисплазиях (68%) [16, 17].

Эпилепсия служит одним из основных клинических проявлений у пациентов с менингиомой с дебютом до или после операции. По данным ретроспективных исследований, проводимых с момента начала использования микро-

хирургических методов и включающих пациентов с менингиомой, частота случаев послеоперационной эпилепсии варьировала от 20 до 26% [18].

Важно принимать меры по оценке риска послеоперационной эпилепсии, необходимые для подбора ПЭП и непосредственного влияния на диагностику эпилепсии в соответствии с определением Международной противосудорожной лиги (ILAE), в котором подчеркивается риск рецидива припадков как критерий, определяющий эпилепсию [19–21].

Авторами было проведено исследование, в котором приняли участие 779 пациентов с менингиомами, среди которых эпилептические припадки имели место до операции у 244 (31,3%). Из 244 пациентов с предоперационной эпилепсией у 144 (59,0%) после операции наступила полная ремиссия. У оставшихся 535 пациентов предоперационных припадков не наблюдалось, однако после операции у 104 (19,4%) отмечалась послеоперационная эпилепсия. Проведя статистическую обработку полученных данных, авторы сделали вывод о том, что фактором риска послеоперационной эпилепсии служит наличие у пациента предоперационной эпилепсии [22].

Важнейшей проблемой, связанной с хирургией, особенно в отношении височных и паралимбических опухолей, является то, что эпилептогенная зона может значительно выходить за пределы опухоли. Таким образом, у 15–20% пациентов после резективного удаления опухоли по-прежнему сохраняются припадки, рефрактерные к ПЭП. В этой ситуации идентификация и удаление эпилептогенной зоны за пределами опухоли могут привести к улучшению контроля над послеоперационной эпилепсией [23].

Врожденные пороки развития (ВПР) коры головного мозга (мальформации) также относятся к структурным эпилептогенным поражениям и являются одной из самых распространенных причин фармакорезистентности. Они представляют собой широкий спектр аномалий, возникающих в результате различных нарушений процесса развития коры, и, как правило, ассоциированы с эпилепсией. В настоящее время установлено, что большинство из них генетически детерминированы, однако внешние факторы, такие как внутриутробная инфекция и ишемия, также рассматриваются как причина заболевания [24].

Еще одним значимым эпилептогенным поражением, приводящим к развитию ФРЭ, являются фокальные кортикальные дисплазии (ФКД), которые представляют собой разновидности нарушения кортикального развития, имеющие широкий диапазон изменений в коре головного мозга. Они возникают в результате патологии процессов внутриутробного развития и проявляются нарушением клеточного формирования кортикальной мантии [25]. В 2011 г. ILAE была разработана новая классификация ФКД. Согласно ей было выделено три типа данной патологии. Для ФКД I типа характерно нарушение цитоархитектоники коры полушарий большого мозга. Данное нарушение носит название дисламинации. Выделяют три типа нарушения ламинации: радиальный (Ia тип), тангенциальный (Ib тип), смешанный (Ic тип). ФКД II типа характеризуется сочетанием нарушения ламинации и наличием дисморфических нейронов. Выделяют две подгруп-

пы данного типа ФКД: IIa — сочетание нарушения ламинации и дисморфических нейронов; IIb — к вышеперечисленным нарушениям добавляется наличие баллонных клеток. ФКД III типа представляет собой сочетание нарушения кортикальной ламинации с другими локальными патологическими изменениями в головном мозге. Так, ФКД IIIa типа, как правило, сопутствуют склерозу гиппокампа; IIIb тип сочетается с глиальными или глионевральными опухолями и располагается вблизи них; тип IIIc обнаруживается в непосредственной близости от сосудистых мальформаций (каверномы, артериовенозные мальформации — АВМ, лептоменингеальная сосудистая мальформация, телеангиэктазия, менингиоангиоматоз); IIId тип характеризуется широким спектром других поражений головного мозга, полученных в раннем детском возрасте (травматические поражения, постишемические, постгеморрагические глиальные рубцы, воспалительные и инфекционные поражения) [26, 27]. По статистическим данным, только у 50–60% больных наблюдается полное прекращение припадков после оперативного вмешательства по поводу ФКД, причем наилучшие результаты в послеоперационном периоде наблюдаются при ФКД IIb типа. Наиболее неблагоприятные исходы операции отмечаются у пациентов с ФКД I типа.

Сосудистые мальформации также относятся к эпилептогенным поражениям головного мозга. АВМ представляют собой достаточно часто встречающуюся и в то же время малоизученную сосудистую патологию. Так, по имеющимся в литературе данным, заболеваемость АВМ в популяции составляет 1,4 случая на 100 тыс. населения в год, а клиническая манифестация наблюдается в 2–6 случаях на 100 тыс. населения в год [28].

Немаловажное значение для хирургии эпилепсии имеют кавернозные ангиомы, основным эпилептогенным фактором которых считают ишемическое поражение окружающих тканей. По данным некоторых авторов, контроль над припадками в результате удаления каверном достигается в 84% случаев [7]. ВПР вен головного мозга, также известные как венозные ангиомы, или, точнее, венозные аномалии развития, представляют собой врожденный вариант развития церебральных сосудов, нарушающий процесс венозного дренирования определенного участка мозга [29].

Ранее считалось, что венозные ангиомы являются редкой патологией, но в последние годы они считаются наиболее распространенными ВПР сосудов в центральной нервной системе [30]. Большинство венозных ангиом никогда не вызывают симптомов, хотя часть из них могут стать причиной эпилепсии и прогрессирования неврологического дефицита на фоне кровоизлияния. Хронические, часто не обнаруженные, микрогеморрагии при разрывах венозных ангиом приводят к осаждению железа в соседней мозговой ткани в виде гемосидерина, который играет важную роль в эпилептогенезе.

Наиболее вероятной причиной образования венозных ангиом является нарушение эмбриогенеза, которое приводит либо к задержке образования, либо к тромбозу развивающегося венозного дренажа конкретного региона мозга. В связи с этим с компенсаторной целью сохраняются эмбриональные мозговые венулы. Эпилепсия, связанная с кавернозной ангиомой головного мозга, хорошо

известна. Однако, как правило, в неврологической практике венозные ангиомы не считаются причиной эпилепсии, поэтому при проведении нейровизуализации их значение неоправданно занижено [29, 31, 32]. В литературе, между тем, есть указание на то, что венозные ангиомы могут быть причиной фокальной эпилепсии в тех случаях, когда другие эпилептические поражения не обнаруживаются [33].

Симптоматика при венозных ангиомах может быть обусловлена венозной перегрузкой, связанной с обструкцией протока или его механическим сжатием (гидроцефалия). Клинические проявления венозных ангиом, вероятно, связаны с регионарными изменениями тканей мозга, которые находятся вблизи нее [34]. Хотя венозные ангиомы и относятся к доброкачественным образованиям, но связанные с ними изменения головного мозга могут давать клинические осложнения, требующие в некоторых случаях дополнительной визуализации и хирургического вмешательства [35].

Склероз гиппокампа является структурным эпилептогенным поражением, специфичным для височной эпилепсии. Термин «мезиальный темпоральный склероз» (МТС) предполагает, что наряду с гиппокампом атрофические и глиозные изменения наблюдаются в амигдале и крючке [36]. Более 90% больных с МТС являются фармакорезистентными. На сегодняшний день МТС является самым частым гистологическим диагнозом у взрослых пациентов, оперированных по поводу эпилепсии [37].

В 2012 г. J. Engel и соавт. [38] в мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании показали, что продолжение фармакотерапии при неэффективности двух ПЭП при медиальной височной эпилепсии не сопровождается ремиссией припадков, в то время как хирургическое лечение в таких ситуациях может быть эффективным. Рядом авторов была описана темпоральная эпилепсия плюс. При данной эпилепсии эпилептогенная зона, расположенная в первичной височной доле, простирается на соседние области, такие как инсула, оперкулярная зона, орбитофронтальная кора и височно-теменно-затылочная область. Анализ литературы показал, что темпоральная эпилепсия плюс представляет собой важную причину неудачных операций на височной доле у пациентов, которые, по-видимому, страдают височно-долевой эпилепсией с нормальными показаниями магнитно-резонансной томографии (МРТ) или МРТ-признаками склероза гиппокампа [39].

Целью настоящего обзора является анализ исследований, посвященных проблеме хирургии ФРЭ у взрослых.

В обзор были включены доступные полнотекстовые публикации, полученные в результате литературного поиска в отечественной (eLIBRARY.RU) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection). Поиск был ограничен исследованиями, опубликованными в период 2010–2017 гг. Для отбора публикаций, включенных в настоящий обзор, были использованы следующие ключевые слова: *симптоматическая фокальная эпилепсия, структурная эпилепсия, фармакорезистентность, фармакорезистентная эпилепсия, взрослые, хирургия, epilepsy, refractory epilepsy, drug resistant epilepsy, focal epilepsy, intractable epilepsy, pharmacoresistant focal epilepsy, adult, surgery*.

В целом, за проанализированный период мы идентифицировали 690 публикаций, в которых обсуждалась проблема хирургии ФРЭ, в отечественной и зарубежных базах данных. Однако лишь 287 из этих публикаций отражали цель обзора. В обзор были включены только полнотекстовые издания (n=58).

**Хирургия фармакорезистентной эпилепсии.** Результатом хирургического лечения ФРЭ является улучшение качества жизни пациента. Контроль над припадками в послеоперационном периоде, как правило, обеспечивается посредством приема ПЭП, а иногда без продолжения их приема. При выборе данного метода всегда учитывается тот факт, что хирургическое лечение — единственная стратегия, которая может устранить причину эпилепсии и тем самым «вылечить» пациента [40]. Несмотря на это после нейрохирургического лечения в 10–50% случаев у пациента могут сохраняться эпилептические припадки [41].

В настоящее время выделяют два основных направления хирургии эпилепсии: резективная и функциональная хирургия. Резективная нейрохирургия включает следующие виды операций: удаление патологического очага (опухоли головного мозга, АВМ, кавернозной ангиомы и т. д.); передняя медиальная височная лобэктомия и амигдалогиппокампэктомия (удаление полюса и передних отделов височной доли, амигдалы и гиппокампа); селективная амигдалогиппокампэктомия (удаление только комплекса амигдалы и гиппокампа); резекции отдельных участков коры головного мозга; частичные лобэктомии; лобэктомии; гемисферэктомия.

Основной задачей резективной хирургии является удаление эпилептогенной зоны с целью прекращения припадков. К резективной хирургии относится резекция очага (эпилептогенного поражения), который обуславливает возникновение эпилептических припадков. В большинстве случаев при медиальной височнодолевой эпилепсии, когда этиологическим фактором заболевания является МТС, пациентам производится амигдалогиппокампэктомия [42].

В хирургической практике нередко встречаются экстраемпоральные резекции одной (лобарная) или нескольких (мультилобарная) долей головного мозга. Модернизация техники височной лобэктомии, особенно на доминантном полушарии, происходит в направлении сокращения резецирования неокортекса и расширения области удаления гиппокампальных структур. Однако наиболее частым неврологическим дефицитом, сопровождающим височную лобэктомию, является верхнеквадрантная гомонимная гемианопсия. Также может возникать дефицит функции памяти и внимания [43]. Гемисферэктомия проводится пациентам при тяжелом поражении одного полушария головного мозга, при сравнительной сохранности контралатерального полушария. Рядом авторов были предложены различные модификации проведения гемисферэктомии с целью уменьшения неврологического дефицита в послеоперационном периоде и улучшения качества жизни пациента [44, 45]. Несмотря на значительные неврологические осложнения, данный метод достаточно эффективен: так, у 85% пациентов после гемисферэктомии отмечается значительное улучшение в плане снижения как частоты, так и тяжести припадков, а в 60%

случаев может наступить полная ремиссия. Показания к ее применению: гемимегалэнцефалия, синдром Штурге — Вебера, эпилепсия Кожевникова, энцефалит Расмуссена. К основным функциональным нейрохирургическим вмешательствам относятся каллозотомия и множественные субпиальные насечки. Данные методики направлены на рассечение анатомических и функциональных связей различных отделов головного мозга [46, 47]. Рассечение мозолистого тела при каллозотомии препятствует межполушарному распространению эпилептиформной активности. В настоящее время проведение каллозотомии показано в тех случаях, когда выполнение гемисферэктомии невозможно (например, нарушение сохранности моторной, сенсорной и зрительной функции). Показанием к проведению каллозотомии является наличие у пациентов вторично-генерализованных припадков и сформировавшихся независимых эпилептогенных участков коры. Наибольший эффект каллозотомии доказан при оперативных вмешательствах по поводу приступов типа «drop attack» (т. е. тонических, миотонических приступов аксиальной мускулатуры). Положительный эффект после каллозотомии при данном типе припадков наблюдается в 75–100% случаев. В отношении других припадков положительный эффект составляет лишь 50% [48]. Для предотвращения или минимизации риска возникновения синдрома разобщения (разъединения полушарий) каллозотомию выполняют в два этапа, которые предполагают последовательное рассечение мозолистого тела.

Еще один функциональный метод хирургии эпилепсии — нанесение на серое вещество головного мозга множественных субпиальных насечек, которые уменьшают распространение эпилептической активности и риск развития припадков, сохраняя при этом функцию коры больших полушарий. Данный метод является альтернативой резекционному методу и выполняется в случае совпадения эпилептогенного фокуса с функционально активными зонами головного мозга. Хорошие результаты отмечаются в 70% случаев.

К методам нейромодуляции относятся стимуляция блуждающего нерва (VNS) и стимуляция глубинных структур головного мозга (DBS) [49]. Хирургически процедура VNS заключается в наложении электрода на блуждающий нерв в области шеи между общей сонной артерией и внутренней яремной веной. Электрод накладывается на левый блуждающий нерв для уменьшения побочного влияния на сердце. К побочным эффектам VNS-терапии относятся охриплость голоса и кашель, возникающие во время стимуляции, дискомфорт в области шеи, аритмия [50]. Суть операции DBS заключается в том, что электроды устанавливаются в глубинные отделы мозга (передние ядра таламуса; интраламнарные ядра таламуса и восходящая часть ретикулярной формации; гиппокамп), которые отвечают за распространение приступов. Для лечения ФРЭ также применяется метод стимуляции передних таламических ядер. Передние таламические ядра представляют наибольший интерес, так как являются центром проекционного взаимодействия различных корковых и подкорковых структур, вовлеченных в процесс генерации и распространения патологического эпилептического возбуждения [51, 52]. Проведенные ранее исследования позволили разработать и внедрить в клиническую

практику стереотаксическую переднюю таламотомию для лечения ФРЭ [53]. Стереотаксическая радиочастотная передняя нуклеоталамотомия и высокочастотная стимуляция передних ядер таламуса обладают приблизительно одинаковой эффективностью в плане контроля припадков у пациентов с ФРЭ при локализации единичных и множественных источников патологической активности в лобных и височных долях мозга. Максимальная эффективность обоих методов отмечается в подавлении вторично-генерализованных припадков, при этом простые фокальные припадки обладают меньшей чувствительностью [54].

**Методы оценки эффективности нейрохирургического лечения эпилепсии.** Одна из первых шкал для оценки послеоперационных исходов у больных с ФРЭ была предложена J. Engel (1993). Согласно этой шкале послеоперационные исходы предлагалось разделить на 4 класса. К I классу были отнесены пациенты, у которых в послеоперационном периоде отсутствовали припадки, отрицательно влияющие на качество жизни. Данный класс разделялся на два подкласса (А и В). К подклассу А относились пациенты, у которых наблюдалось полное отсутствие припадков, а к подклассу В — пациенты, имеющие простые фокальные припадки, проявляющиеся только субъективными ощущениями. Во II класс входили пациенты, имеющие в послеоперационном периоде редкие приступы (один-два припадков в год). Пациенты, относящиеся к III классу, имели существенное улучшение после операции, а именно — снижение частоты припадков на 90% и более. При этом припадки должны были случаться чаще двух раз в год. И наконец, к IV классу предлагалось относить пациентов, у которых наблюдалось полное отсутствие эффекта в послеоперационном периоде. Исходы I класса отмечаются в среднем у 58% больных, а при отказе от хирургического лечения и продолжения приема ПЭП этот показатель составлял всего 8%.

Позже, в 2012 г., M.J. Brodie и соавт. [55] была разработана новая шкала исходов хирургического лечения ФРЭ, согласно которой всех пациентов, прошедших хирургическое лечение, ранжировали на 4 категории: категория 1 — полное отсутствие припадков (бесприступный период  $\geq 1$  года); категория 2 — рецидивирующие припадки (наличие периодов ремиссии  $\geq 1$  года, с последующими рецидивами); категория 3 — отсроченное достижение ремиссии (ремиссия достигается в период  $>12$  мес и поддерживается на период наблюдения); категория 4 — раннее достижение ремиссии (ремиссия достигнута в течение первых 12 мес и поддерживается на период наблюдения).

Проведенные исследования показывают, что большинство (53%) пациентов соответствуют категории 1 (полное отсутствие припадков). Однако 16% относятся к категории 2 (рецидивирующих приступов), что является существенным показателем, 15% — к категории 3 (отсроченное достижение ремиссии) и 16% — к категории 4 (раннее достижение ремиссии). Таким образом, 31% пациентов достигают ремиссии в течение 3 лет [56].

Однако, несмотря на бурное развитие нейрохирургии эпилепсии в России и за рубежом, по мнению некоторых авторов, по-прежнему имеет место низкая хирургическая активность при лечении больных ФРЭ. Авторами выделен ряд факторов, среди которых немаловажное место занима-

ют организационные проблемы, ограничивающие доступ больных к получению нейрохирургической помощи. Также особое место занимает отсутствие инвариантной трактовки ФРЭ. Таким образом, если на фоне не менее чем трехлетнего комплексного лечения все же наблюдается более трех приступов в месяц, значит речь идет о ФРЭ и больной должен считаться кандидатом на проведение хирургического лечения [57, 58].

**Заключение.** По данным проведенного обзора литературы за анализируемый период было выявлено достаточное количество посвященных хирургии ФРЭ работ как российских, так и зарубежных авторов. Резюмируя, мож-

но сделать вывод о том, что, несмотря на очевидный прогресс в хирургическом лечении ФРЭ и на разработку все более новых методов оперативного лечения, ряд принципиально важных вопросов хирургии ФРЭ далеки от разрешения. Принимая во внимание достаточно высокую долю (69%) пациентов, не достигших медикаментозной ремиссии в послеоперационном периоде, а также высокую частоту послеоперационных осложнений, остается актуальной дальнейшая разработка новых методов хирургического и нехирургического лечения ФРЭ, включая модернизацию методов нейрореабилитации в послеоперационном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов ВА, Гехт АБ, Гузева ВИ и др. Алгоритмы моно- и политеерапии в клинической эпилептологии. Часть I. Общие принципы выбора фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6):109-14 [Karlov VA, Guekht AB, Guzeva VI, et al. Algorithms of mono- and polytherapy in clinical epileptology. Part I. General principles of drug choice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2016;116(6):109-14 (In Russ.)].
2. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. Moscow: Medicine; 2010. 720 p. (In Russ.)].
3. Мухин КЮ, Миронов МБ, Петрухин АС. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Москва: Системные решения; 2014. 376 с. [Mukhin KYu, Mironov MB, Petrukhin AS. *Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya* [Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy]. Moscow: System solutions; 2014. 376 p. (In Russ.)].
4. Карлов ВА, Авакян ГН, Калинин ВВ и др. «Псевдофармакорезистентность эпилепсии — современное состояние. Проблемы и пути решения». Проект заключения Совета экспертов (17 июня 2014 г.). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(4):29-30 [Karlov VA, Avakyan GN, Kalinin VV, et al. "Pseudopharmacoresistance of epilepsy is a modern condition. Problems and solutions". Draft opinion of the Council of Experts (June 17, 2014). *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya* = *Epilepsia and Paroxysmal Conditions*. 2014;6(4):29-30. (In Russ.)].
5. Крылов ВВ, Гусев ЕИ, Гехт АБ и др. История развития хирургического лечения эпилепсии в Российской Федерации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(9-2):6-12 [Krylov VV, Gusev EI, Guekht AB, et al. The history of surgical treatment of epilepsy in the Russian Federation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(9-2):6-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2016116926-12
6. Казарян АА, Меликян АГ, Архипова НА и др. Хирургическое лечение височной эпилепсии у детей. Украинский нейрохирургический журнал. 2010;(3):29 [Kazaryan AA, Melikyan AG, Arkhipova NA, et al. Surgical treatment of temporal epilepsy in children. *Ukrainskiy Neyrokhirurgicheskii Zhurnal* = *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2010;(3):29 (In Russ.)].
7. Иманкулов СА. Различные аспекты лечения симптоматической эпилепсии (обзор литературы). Вестник КазНМУ. 2014;(2):92-8 [Imankulov SA. Different aspects of symptomatic epilepsy management (review of literature). *Vestnik KazNMU*. 2014;(2):92-8 (In Russ.)].
8. Smits A, Duffau H. Seizures and the Natural History of World Health Organization Grade II gliomas: a review. *Neurosurgery*. 2011 May;68(5):1326-33. doi: 10.1227/NEU.0b013e31820c3419
9. Kahlenberg CA, Fadul CE, Roberts DW, et al. Seizure prognosis of patients with low-grade tumors. *Seizure*. 2012 Sep;21(7):540-5. doi: 10.1016/j.seizure.2012.05.014. Epub 2012 Jun 20.
10. You G, Sha ZY, Yan W, et al. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study. *Neuro Oncol*. 2012 Feb;14(2):230-41. doi: 10.1093/neuonc/nor205. Epub 2011 Dec 19
11. Thom M, Toma A, An S, et al. One hundred and one dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an adult epilepsy series with immunohistochemical, molecular genetic, and clinical correlations and a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011 Oct;70(10):859-78. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182302475
12. Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO Grade II gliomas within «noneloquent» areas in the left dominant hemisphere: toward a «supratotal» resection. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011 Aug;115(2):232-9. doi: 10.3171/2011.3.JNS101333. Epub 2011 May 6.
13. Blonski M, Taillandier L, Herbet G, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. *J Neurooncol*. 2012 Jan;106(2):353-66. doi: 10.1007/s11060-011-0670-x. Epub 2011 Jul 22.
14. Ruda R, Trevisan E, Soffietti R. Low-grade gliomas. *Handb Clin Neurol*. 2012;105:437-50. doi: 10.1016/B978-0-444-53502-3.00001-X
15. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, et al. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*. 2012 Jan;53(1):51-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03269.x. Epub 2011 Sep 20.
16. Ruda R, Bello L, Duffau H, et al. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro Oncol*. 2012 Sep 1;14 Suppl 4:iv55-iv64. doi: 10.1093/neuonc/nos199
17. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Дыхно ЮА и др. Опыт ведения пациенток, страдающих онкогенной эпилепсией. Российский онкологический журнал. 2017;(6) [Dmitrenko DV, Shnyder NA, Dyhno YuA, et al. Experience in managing patients with oncogenic epilepsy. *Rossiyskiy Onkologicheskii Zhurnal* = *Russian Cancer Journal*. 2017;(6) (In Russ.)].
18. Chaichana KL, Pendleton C, Zaidi H, et al. Seizure control for patients undergoing meningioma surgery. *World Neurosurg*. 2013 Mar-Apr;79(3-4):515-24. doi: 10.1016/j.wneu.2012.02.051. Epub 2012 Mar 30.
19. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14.
20. Pulman J, Greenhalgh J, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylaxis for post craniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD007286. doi: 10.1002/14651858.CD007286.pub2
21. Zeng L, Wang L, Ye F, et al. Clinical characteristics of patients with asymptomatic intracranial meningiomas and results of their surgical management. *Neurosurg Rev*. 2015 Jul;38(3):481-8. doi: 10.1007/s10143-015-0619-1. Epub 2015 Feb 21.

22. Wirsching HG, Morel C, Gmür C, et al. Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection. *Neuro Oncology*. 2016 Jul;18(7):1002-10. doi: 10.1093/neuonc/nov303. Epub 2015 Dec 18.
23. Ghareeb F, Duffau H. Intractable epilepsy in paralimbic World Health Organization Grade II gliomas: should the hippocampus be resected when not invaded by the tumor? *J Neurosurg*. 2012 Jun;116(6):1226-34. doi: 10.3171/2012.1.JNS112120
24. Калинин ВА, Громаковская МА. Мальформации коры головного мозга. Вторичные парциальные эпилепсии. Медицина и образование в Сибири. 2014;(6). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/malformatsii-kory-golovnogo-mozga-vtorichnye-partzialnye-epilepsii> [Kalinin VA, Gromakovskaya MA. Malformation of cerebral cortex. Secondary partial epilepsies. *Meditsina i Obrazovanie v Sibiri = Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014;(6). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/malformatsii-kory-golovnogo-mozga-vtorichnye-partzialnye-epilepsii> (In Russ.)].
25. Sarnat HB, Blumcke I. Malformations of cortical development. Surgical neuropathology of focal epilepsies: textbook and atlas. Paris: John Libbey Eurotext; 2015. P. 18-53.
26. 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. Epub 2010 Nov 10.
27. Айвазян СО. Фокальные корковые дисплазии: алгоритм предоперационного обследования. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012;4(2):6-12 [Ayvazyan SO. Focal cortical dysplasia: algorithm of preoperative examination. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya = Epilepsia and Paroxysmal Conditions*. 2012;4(2):6-12 (In Russ.)].
28. Гафуров БГ, Максудова ЛБ. Клинический анализ неврологических осложнений артериовенозных мальформаций головного мозга. Вестник КазНМУ. 2015;(2):347-8 [Gafurov BG, Maksudova LB. Clinical analysis of neurological complications of arteriovenous malformations of the brain. *Vestnik KazNMU*. 2015;(2):347-8 (In Russ.)].
29. Artyuhov IP, Dmitrenko DV, Shnayder NA, et al. New trends in management of epilepsy in patients with cerebral venous malformations: our experience. *Int J Biomed*. 2016 Sept 12;6(3):207-12. doi: 10.21103/Article6(3)\_OA10
30. Jones BV, Linscott L, Koberlein G, et al. Increased prevalence of developmental venous anomalies in children with intracranial neoplasms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Sep;36(9):1782-5. doi: 10.3174/ajnr.A4352. Epub 2015 May 28.
31. Shnayder NA, Dmitrenko DV, Sadykova AV, et al. Epidemiological studies on epilepsy in Siberia. *Med Health Sci J*. 2011;6(2):35-42. doi: 10.15208/mhsj.2010.105
32. Dmitrenko DV, Shnayder NA, Kiselev IA, et al. Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. *Open J Obstet Gynecol*. 2014;4(9):506-15.
33. Scheidegger O, Wiest R, Jann K, et al. Epileptogenic developmental venous anomaly: insights from simultaneous EEG/fMRI. *Clin EEG Neurosci*. 2013;44:157-60. doi: 10.1177/1550059412464463. Epub 2013 Feb 7.
34. Griffiths D, Newey A, Faulder K, et al. Thrombosis of a developmental venous anomaly causing venous infarction and pontine hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(8):e653-e655. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2013.04.033. Epub 2013 Jun 19
35. Meng G, Bai C, Yu T, et al. The association between cerebral developmental venous anomaly and concomitant cavernous malformation: an observational study using magnetic resonance imaging. *BMC Neurol*. 2014 Mar 15;14:50. doi: 10.1186/1471-2377-14-50
36. Копачев ДН, Шишкина ЛВ, Быченко ВГ и др. Склероз гиппокампа: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016;80(4):109-16 [Kopachev DN, Shishkina LV, Bychenko VG, et al. Hippocampal sclerosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment. *Voprosy Neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2016;80(4):109-16 (In Russ.)].
37. Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013 Jul;54(7):1315-29. doi: 10.1111/epi.12220. Epub 2013 May 20.
38. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Mar 7;307(9):922-30. doi: 10.1001/jama.2012.220
39. Barba C, Rheims S, Minotti L, et al. Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. *Brain*. 2016 Feb;139(Pt 2):444-51. doi: 10.1093/brain/awv372. Epub 2015 Dec 22.
40. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):919-26. doi: 10.1056/NEJMr1004418
41. Могилев АГ. Значение интраоперационного электрофизиологического мониторинга при выборе тактики нейрохирургического лечения симптоматической эпилепсии. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2012;(10):159-66 [Mogilev AG. Value of intraoperative electrophysiological monitoring for choice tactics for neurosurgical treatment of symptomatic epilepsy. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2012;(10):159-66 (In Russ.)].
42. Georgiadis I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Temporal lobe resective surgery for medically intractable epilepsy: a review of complications and side effects. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:752195. doi: 10.1155/2013/752195. Epub 2013 Oct 31.
43. Лебедев КЭ, Маматханов МР. Показания и общие принципы хирургического лечения эпилепсии (обзор). Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2016;(2):66-78 [Lebedev KE, Mamatkhonov MR. Indications and general principles for surgical treatment of epilepsy (review). *Neyrokhirurgiya i Nevrologiya Detskogo Vozrasta = Pediatric Neurology and Neurosurgery*. 2016;(2):66-78 (In Russ.)].
44. Beier AD, Rutka JT. Hemispherectomy: historical review and recent technical advances. *Neurosurg Focus*. 2013;34(6):E11. doi: 10.3171/2013.3.FOCUS1341
45. Крылов ВВ, Гехт АБ, Трифонов ИС и др. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(9-2):13-8 [Krylov VV, Guekht AB, Trifonov IS, et al. Outcomes of surgical treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2016;116(9-2):13-8 (In Russ.)].
46. Хачатрян ВА, Маматханов МР, Лебедев КЭ и др. Гемисферэктомия у детей старшего возраста (клиническое наблюдение). Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2014;(1):72-83 [Khachatryan VA, Mamathanov MR, Lebedev KE, et al. Hemispherectomy in older children (case report). *Neyrokhirurgiya i Nevrologiya Detskogo Vozrasta = Pediatric Neurology and Neurosurgery*. 2014;(1):72-83 (In Russ.)].
47. Oliver A, Boling WW, Tanriverdi T. Techniques in epilepsy surgery: the MNI approach. New York: Cambridge University Press; 2012. 298 p.
48. Повереннова ИЕ, Кузнецова ТВ. Фармакорезистентные эпилепсии, ассоциированные с кортикальными дисплазиями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(1S):7-11 [Poverennova IE, Kuznetsova TV. Drug-resistant epilepsy associated with cortical dysplasias. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(1S):7-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2481
49. Хачатрян ВА, Маматханов МР, Лебедев КЭ. Вагостимуляция в системе хирургического лечения эпилепсии (обзор литературы). Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2012;(2-3):152-61 [Khachatryan VA, Mamathanov MR, Lebedev KE. Vagostimulation in the system of surgical treatment of epilepsy (literature review). *Neyrokhirurgiya i Nevrologiya Detskogo Vozrasta = Pediatric Neurology and Neurosurgery*. 2012;(2-3):152-61 (In Russ.)].

50. Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013 Oct 15;81(16):1453-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a393d1. Epub 2013 Aug 28.
51. Morgan VL, Rogers BP, Abou-Khalil B. Segmentation of the thalamus based on BOLD frequencies affected in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Nov;56(11):1819-27. doi: 10.1111/epi.13186. Epub 2015 Sep 11.
52. Sweeney-Reed CM, Lee H, Rampp S, et al. Thalamic interictal epileptiform discharges in deep brain stimulated epilepsy patients. *J Neurol*. 2016 Oct;263(10):2120-6. doi: 10.1007/s00415-016-8246-5. Epub 2016 Aug 2.
53. Ситников АР, Григорян ЮА, Мишнякова ЛП. Двусторонняя радиочастотная передняя таламотомия у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016;80(3):25-34 [Sitnikov AR, Grigoryan YuA, Mishnyakova LP. Bilateral radiofrequency anterior thalamotomy in intractable epilepsy patients. *Voprosy Neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2016;80(3):25-34 (In Russ.)].
54. Ситников АР, Маслова НН, Григорян ЮА и др. Стереотаксическая деструкция и хроническая стимуляция передних таламических ядер для лечения фармакорезистентной эпилепсии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017;16(1):135-43 [Sitnikov AR, Maslova NN, Grigoryan YuA, et al. Stereotactic lesion and chronic stimulation of anterior thalamic nuclei for treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Vestnik Smolenskoй Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2017;16(1):135-43 (In Russ.)].
55. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1548-54. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19. Epub 2012 May 9.
56. Choi H, Hayat MJ, Zhang R, et al. Drug-resistant epilepsy in adults: Outcome trajectories after failure of two medications. *Epilepsy*. 2016;57(7):1152-60. doi: 10.1111/epi.13406. Epub 2016 Jun 6.
57. Хачатрян ВА. Некоторые актуальные проблемы хирургии эпилепсии. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2016;(4):8-15 [Khachatryan WA. Some actual problems in epilepsy treatment. *Neyrokhirurgiya i Nevrologiya Detskogo Vozrasta = Pediatric Neurology and Neurosurgery*. 2016;(4):8-15. (In Russ.)].
58. Лебедева АВ, Меликян ЭГ, Степаненко АЮ и др. Динамика качества жизни у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при хирургических методах лечения. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2011;6(3):67-70 [Lebedeva AV, Melikyan EG, Stepanenko AYU, et al. Quality of life dynamics in pharmacoresistent epilepsy patients after epilepsy surgery. *Vestnik Natsional'nogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2011;6(3):67-70 (In Russ.)].

Поступила 11.03.2018

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

## Социокультурные аспекты и различные виды стигматизации при эпилепсии

Обзор литературы посвящен знаниям и предубеждениям об эпилепсии, а также отношению к эпилепсии со стороны пациентов, родственников и общества в целом. Обсуждается стигма, связанная с этим заболеванием и оказывающая сильное воздействие на пациентов с эпилепсией и их семьи. Анализируются проблемы стигмы или связанных с ней понятий в разных странах.

**Ключевые слова:** эпилепсия; пациенты с эпилепсией; внутренняя стигма; межличностная стигма; качество жизни.

**Контакты:** Елена Владимировна Парфенова; [helen41131@rambler.ru](mailto:helen41131@rambler.ru)

**Для ссылки:** Парфенова ЕВ, Ридер ФК, Герсамия АГ. Социокультурные аспекты и различные виды стигматизации при эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(специальный выпуск 1):89-95.

### *Sociocultural aspects and different types of stigmatization in 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*

*This literature review deals with knowledge and beliefs about epilepsy and with the attitude of patients, relatives, and society as a whole towards epilepsy. It discusses the stigma that is associated with the disease and has a strong impact on patients with epilepsy and their families. The problems of stigma or related concepts in different countries are analyzed.*

**Keywords:** epilepsy; epileptic patients; internal stigma; interpersonal stigma; quality of life.

**Contact:** Elena Vladimirovna Parfenova; [helen41131@rambler.ru](mailto:helen41131@rambler.ru)

**For reference:** Parfenova EV, Rider FK, Gersamia AG. Sociocultural aspects and different types of stigmatization in epilepsy. *Nevrologiya, Neuropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;(Special Issue 1):89-95.

**doi:** 10.14412/2074-2711-2018-1S-89-95

Эпилепсией страдают приблизительно 50 млн человек во всем мире, Всемирная организация здравоохранения признает это заболевание одной из главных проблем общественного здравоохранения [1]. Эпилепсия может быть идиопатической или выступать в качестве симптома различных заболеваний, таких как опухоли, инфекция, черепно-мозговая травма и др. [2]. Эпилепсия затрагивает людей всех возрастов, рас, социальных классов и стран [3], и стигма, связанная с ней, оказывает значительное негативное влияние на жизнь пациентов. Социальные проблемы при эпилепсии во многом перевешивают медицинские. Хотя отношение социума к заболеванию варьирует от страны к стране и от культуры к культуре, нередко социальная изоляция пациентов с эпилепсией в результате их стигматизации труднее поддается коррекции, чем сами приступы. Ощущение стигматизации, связанное с эпилепсией, может отрицательно повлиять на поведение, связанное со здоровьем, включая лечение и преодоление проблем, вызванных заболеванием. Эпилепсия и стигма влияют на все аспекты жизни пациентов — социальную жизнь, профессиональную деятельность, семейное положение. Связь между стигмой и снижением качества жизни подтверждена многими исследователями.

### Определение стигмы

Слово «стигма» с древнегреческого переводится как «знак, клеймо, татуировка, пятно, отметина». Определения феномена стигмы очень вариативны. Многие авторы цитируют определение стигмы, данное Гофманом: «Атрибут, который глубоко дискредитирует», — что превращает носителя стигмы «из цельного и обычного человека в испорченного, неполноценного» [4]. М.С. Stafford и R.R. Scott [5] считают, что стигма «характерна для лиц, которые противостоят норме социальной единицы», где «норма» определяется как «общее убеждение, что человек должен вести себя определенным образом». J. Crocker и соавт. [6] указывают, что «стигматизированные индивиды обладают (или считаются, что обладают) определенным атрибутом, или характеристикой, передающей социальную идентичность, которая девальвирована в конкретном социальном контексте». Стигма при эпилепсии имеет два уровня: интернализованный (внутренняя стигма) и межличностный (внешняя стигма при межличностном общении).

### Внутренняя стигма, или самостигматизация

Внутренняя стигма — то, что испытывает человек, с учетом чувств, мыслей и страхов из-за отличия от других

индивидов в социуме. Более половины людей с эпилепсией сообщают о самостигматизации [7], причем 21% пациентов испытывают стигматизацию, несмотря на ремиссию в течение 2 лет [8]. Если люди согласны с обществом, что из-за своего состояния они отличаются от других людей, то стигма интернализируется. Как только это происходит, возникают чувство стыда, утрата чувства безопасности, происходит дистанцирование от других [9]. Степень стигматизации варьирует в разных странах, возможно, из-за разного уровня осведомленности общественности о заболевании (рис. 1).

Высокий уровень интернализированной стигмы связан с низким социально-экономическим статусом [12], семейным положением [13], безработицей [14], низким уровнем медицинской грамотности [15], несоблюдением предписанного лечения [16], сокрытием диагноза, частотой приступов [17]. Женский пол, ранний возраст начала заболевания, наличие генерализованных тонико-клонических приступов также повышают вероятность стигматизации [18].

Мысли о заболевании и чувства, сформировавшиеся у людей с эпилепсией, напрямую связаны с общественным мнением об их заболевании. Наличие стигматизирующего заболевания приводит к тому, что пациенты скрывают свой диагноз и это становится важной стратегией успешного функционирования в обществе [19]. По данным М. Chesaniuk и соавт. [14], почти треть (31%) пациентов умалчивают о своем диагнозе сразу после его обнаружения, а более чем две трети (69%) — не говорят о нем в течение всей своей жизни. Это свидетельствует о том, что сокрытие диагноза не является следствием начального шока или его неточности, а, напротив, это сознательная стратегия. Иногда диагноз скрывают не только от общества, но и от членов семьи [20], почти половина (53%) подростков с эпилепсией скрывают свое заболевание, а 70% пациентов редко или никогда не обсуждают последствия болезни. Из-за сокрытия информации люди с эпилепсией часто страдают от самостигматизации без реального опыта дискриминации [21].

Наличие недостоверных знаний об эпилепсии также влияет на уровень стигматизации. Плохая осведомленность о болезни не связана с полом, образованием, продолжи-

тельностью эпилепсии [22], но зависит от социокультурных особенностей страны проживания. Например, в Корее уровень знаний ниже, чем в западных странах, и аналогичен уровню в Турции, Португалии и Польше [23]. Некоторые ученые предполагают, что подростки с эпилепсией могут иметь низкий уровень знаний о своем состоянии, потому что они не хотят признавать существование болезни из страха быть униженным сверстниками [24].

Исследование представлений об эпилепсии, проведенное среди пациентов в Корее, показало, что 81% из них считали, что во время приступа погибают клетки головного мозга, 29% полагали, что опасно принимать ванну или душ в одиночку, и более 70% пациентов были убеждены, что противоэпилептические препараты влияют на память и вредят внутренним органам [23]. По данным исследования, проведенного в Болгарии, пациенты переоценили роль наследственности: 67% опрошенных ответили, что эпилепсия вызвана генетическими причинами. О том, что при эпилепсии можно заниматься спортом, также знали немногие. Только 57% правильно ответили, что при этом заболевании нельзя плавать или заниматься альпинизмом в одиночку, без сопровождения. Познания о заболевании были хуже у мужчин, у пациентов с частотой судорожных приступов более одного раза в месяц и находящихся на политерапии. Правильное представление о болезни было в значительной степени связано с более высоким уровнем образования, типом приступов, регулярными визитами к врачу [24]. Исследования, проведенные в США, показали, что пациенты, которые считают генетический фактор причиной эпилепсии, скептически относятся к своей способности учиться и работать, а также к перспективе вступления в брак. В свою очередь пациенты, которые знают причины своей болезни, испытывают меньше страха, имеют позитивный настрой и большую уверенность в борьбе с этим заболеванием [25].

При этом пациенты с эпилепсией хотят больше узнать о своей болезни, в особенности в первые два года после проявления заболевания. По данным E.J. Choi и соавт. [26], 64% пациентов хотели узнать о причине приступов, 56% — как справиться с приступами в будущем, 62% — как не получить травму во время приступа, 64% — поговорить с другими пациентами, 49% — обсудить возможность контроля приступов, 47% — узнать прогноз заболевания.

Была установлена положительная корреляция между воспринимаемой стигмой и депрессией [27], беспокойством [28], невротизмом [8], снижением самооценки [29], большей продолжительностью эпилепсии [27].

Даже пациенты, находящиеся несколько лет в ремиссии, продолжают испытывать стигматизацию [30]. Поэтому качество жизни и успешное функционирование людей с эпилепсией в обществе связаны не только с клиническими, но и с психосоциальными показателями, влияние которых сохраняется даже во время ремиссии. Возможно, поведение, характерное для пациентов во время бо-

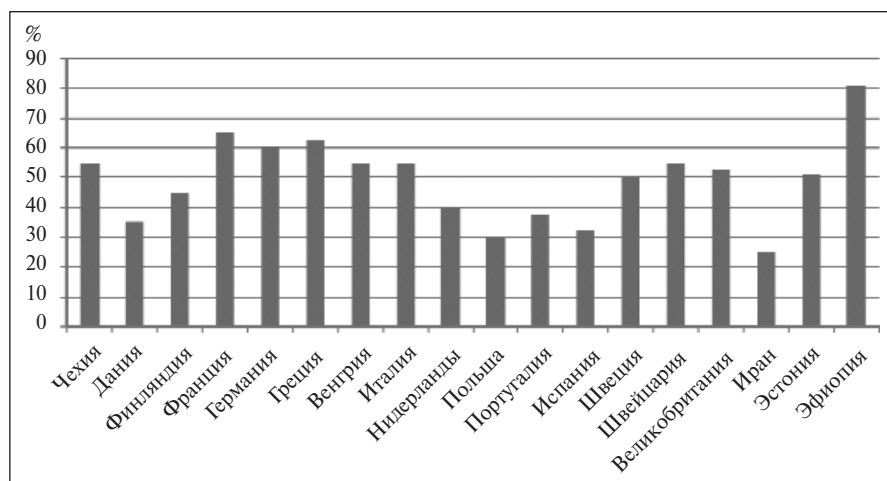


Рис. 1. Доля лиц с наличием внутренней стигматизации от числа всех страдающих эпилепсией, %. Данные взяты из нескольких исследований [7, 10, 11]

лезни, настолько прочно укоренилось, что продолжает проявляться даже при отсутствии приступов [31].

У людей с эпилепсией с увеличением продолжительности заболевания вклад клинических факторов (частота приступов, инвалидность, продолжительность заболевания) в качество жизни снижается при одновременном возрастании роли когнитивных и аффективных расстройств, а также изменений личности. В свою очередь социальные аспекты (социальные контакты, занятость) усиливают и фиксируют стигму [32].

Чтобы улучшить качество жизни и уменьшить стигматизацию, важно не только наличие социальной поддержки, но и субъективное восприятие ее пациентом [33]. Одним из способов психосоциальной адаптации пациентов являются группы самопомощи, которые позволяют обмениваться опытом, эмоциями и уменьшать чувство одиночества и изоляции.

Сравнение пациентов с инвалидностью и пациентов без инвалидности показало, что наличие инвалидности действует как мощный стигматизирующий фактор, который приводит к вытеснению пациента из общества, уменьшает самооценку и развивает внешний локус контроля в отношении его способностей и здоровья. Наличие инвалидности приводит к социальной дезадаптации, уменьшению мотивации [34].

Опрос в Москве, в котором участвовали подростки и взрослые с эпилепсией, позволил выделить четыре фактора, влияющих на стигматизацию пациентов: индивидуальные особенности; действия и отношения в группе; влияние препарата и отношение пациента к приему препарата; отношения в семье и отношение семьи к болезни. Основным фактором стигматизации у подростков оказались взаимоотношения в семье и реакция семьи на болезнь [35].

### Межличностная стигма

Межличностная стигма возникает во взаимодействии с другими людьми как внутри, так и вне семьи, и в этих взаимодействиях пациент получает разную реакцию окружающих на состояние его здоровья. Изучение отношения самих пациентов к своему заболеванию показало, что 49% признают себя более зависимыми от окружающих, 46% чувствуют себя бременем для семьи, 45% ощущают дискомфорт окружающих людей, а 17% имеют высокий уровень стигматизации [21].

Отрицательное отношение общества к людям с эпилепсией определяется внезапностью эпилептических припадков, отсутствием самоконтроля во время приступа, спутанностью сознания в постприступный период [36]. Отрицательное отношение более выражено среди пожилых, люди с высоким уровнем образования чаще испытывают безразличие, среди врачей тенденция стигматизировать пациентов нарастает с увеличением опыта работы, а наименьшая степень предвзятости характерна для родственников пациентов [37].

Женщины имеют менее выраженное отрицательное отношение к пациентам с эпилепсией, чем мужчины [38]. Религиозная принадлежность также связана с социальным дистанцированием; возможно, это вызвано тем, что в некоторых религиях эпилепсия рассматривается как наказание свыше [37]. Часто дистанцирование от людей с эпилепсией связано с отсутствием информации об этом заболевании;

например, в исследовании J.K. Austin и соавт. [38] 43% опрошенных полагали, что эпилепсия поддается лечению только в исключительных случаях.

Согласно данным московского исследования, 24% опрошенных считали эпилепсию психическим заболеванием, около 60% полагали, что эта болезнь связана с умственной отсталостью, а 34% респондентов признались, что боятся находиться рядом с больным эпилепсией. Лишь 38% опрошенных считали, что эпилепсия поддается лечению, причем мужчины были менее оптимистичны по сравнению с женщинами [39].

Несмотря на то что диагноз эпилепсии может стать источником стресса в семье [40], поддержка со стороны родственников положительно влияет на психологическое и физическое благополучие пациентов [41]. Люди с эпилепсией, имеющие социальную поддержку, испытывают больше чувства контроля над собственной жизнью, что позволяет им выбирать успешные стратегии совладания [42].

У родственников пациентов также наблюдается стигматизация [43]. В одном из исследований на наличие стигматизации указали 20% матерей детей с эпилепсией [44]. Родители детей, страдающих эпилепсией, имеют более низкое качество жизни, чем родители здоровых детей [45].

Дети с эпилепсией чувствуют особое отношение к себе и понимают по реакции взрослых, что их болезнь связана с определенными ограничениями [46]. Семейная среда во многом определяет психологическое состояние подростков с эпилепсией [47]. Родительское восприятие стигмы также влияет на начало детской депрессии [48]. Уровень стигматизации значительно снижается, если члены семьи убеждены, что человек с эпилепсией может иметь такую же нормальную жизнь, как и другие [49].

На качество жизни детей с эпилепсией влияет социально-экономический статус семей, в которых они воспитываются, а также отношение родителей к эпилепсии и их знания о болезни [17]. Дети с эпилепсией подвергаются стигматизации и дискриминации среди сверстников, а также учителей, что объясняется отсутствием информации о болезни в обществе в целом [50]. Например, по данным A.K. Njamnshi и соавт. [51], 52% подростков никогда не слышали об эпилепсии, 46% считают, что эпилепсия заразна, а 19% думают, что эпилепсия — это психическое заболевание.

Опрос подростков также показал, что нежелание общаться со сверстниками с эпилепсией связано со следующими факторами: отсутствие информации о том, что делать во время приступа, трудности общения с людьми с эпилепсией, чувство ответственности за приступ, если он происходит во время общения [52].

Диагноз эпилепсии провоцирует чрезмерную опеку со стороны родственников, от детей не ожидают хорошей академической успеваемости, иногда их переводят на домашнее обучение; имеется мнение, что, как только ребенку ставится диагноз, все его неудачи списываются на его болезнь [53].

Чрезмерная опека впоследствии приводит к сложностям с трудоустройством, вступлением в брак и другим проблемам [54]. Например, в Турции пациенты с эпилепсией описывают отсутствие независимости как один из наиболее важных факторов снижения качества жизни. Исследование показало, что только двое из 330 пациентов живут отдельно

от своих родителей. Среди наиболее важных также были указаны такие ограничения, как невозможность получить водительские права, проблемы с занятостью и трудности в повседневной деятельности [37].

#### Социокультурные аспекты стигматизации

В разных культурах стигматизация характеризуется определенными особенностями, поскольку стигма является социальной конструкцией [45]. Эпилепсия в течение длительного времени (а в некоторых странах и до сих пор) рассматривается как нечто постыдное, а люди с этим диагнозом — как жестокие, антиобщественные и «одержимые» [55]. На сегодняшний день жителям европейских стран в целом не свойственно приписывать эпилепсии мистическую основу, тогда как в странах, где верят во влияние духов на жизнь, болезнь чаще всего воспринимается как действие потусторонних сил.

Стереотипы и твердая вера в мистическую природу заболевания встречаются даже среди медицинского персонала. Например, студенты-медики в Уйо, Южная Нигерия, плохо осведомлены о причинах возникновения эпилепсии

[54]. Так, 22,31% студентов считали, что эпилепсия заразна, а 9,1% думали, что она вызвана ведьмами. Они не отказывались говорить, вместе принимать пищу или дружить с людьми с эпилепсией, но избегали близких отношений, возможно, из-за страха перед рождением детей с этим заболеванием. Более 70% из них не хотели бы вступить в брак с человеком с эпилепсией. Неудивительно, что 47,9% будущих врачей советовали людям с эпилепсией сходить в церковь за помощью, 7,4% направили пациента к народному целителю, 36,4% посчитали необходимым поместить какой-нибудь предмет в рот пациента во время приступа [31].

В исследовании среди студентов университетов из Иордании 31,5% респондентов назвали в качестве причины эпилепсии злых духов и 28,1% — сглаз, а 25,9% считали, что это наказание от Бога [54]. Среди опрошенных 50,5% отказывались вступать в брак с людьми с эпилепсией, а 44,4% считали, что дети с эпилепсией должны посещать школы для людей с ограниченными возможностями. В качестве лечения эпилепсии рекомендовались Священный Коран (71,4%) и травы (28,3%) [54].

В исследовании, проведенном в Зимбабве, более половины специалистов здравоохранения считали, что эпилепсия — одна из форм психического заболевания [56]. В центре помощи в Раджастане более 70% студентов-физиотерапевтов и 15% студентов-медсестер считали эпилепсию психическим заболеванием. Приблизительно 5% медсестер думали, что эпилепсия заразна, а 20% опрошенных считали ее наследственным заболеванием. Индийские студенты полагали, что эпилепсию можно лечить аюрведической медициной или гомеопатией.

В ряде стран эпилепсия рассматривается как форма безумия (рис. 2).

Значительная часть людей в разных странах не знают о каких-либо причинах эпилепсии (рис. 3), что приводит к многочисленным заблуждениям и поддерживает существование разнообразных нелепых мифов [50]. Согласно данным московского исследования, около 26% респондентов имели неправильные представления о причинах эпилепсии [39].

Представление об эпилепсии как о наследственном заболевании также усиливает стигматизацию (рис. 4) [46].

Исследование, проведенное в Санкт-Петербурге в 2008 г. [86], показало высокий уровень стигматизации в России: эпилепсию большинство (78,6%) опрошенных рассматривали как неизлечимое заболевание, диагноз которого они пред-

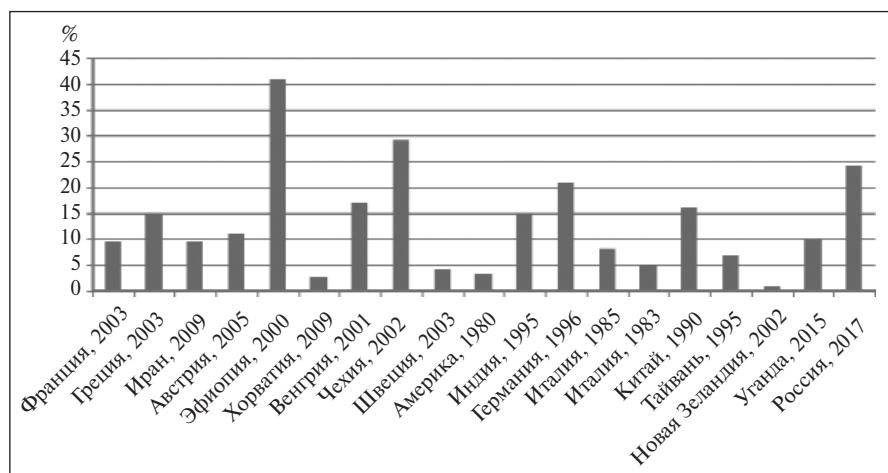


Рис. 2. Частота положительных ответов на вопрос: «Считаете ли вы эпилепсию формой безумия?», %. Данные взяты из нескольких исследований [39, 57–73]

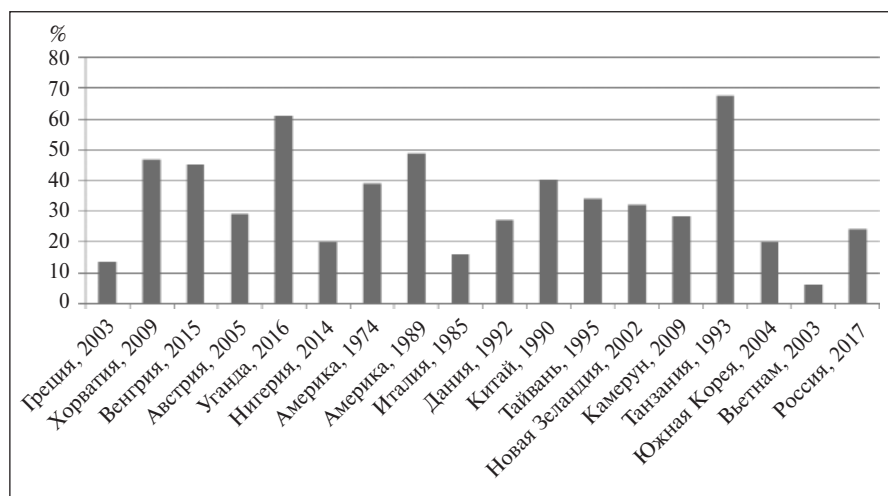


Рис. 3. Отсутствие знаний о причинах эпилепсии в разных странах, %. Данные взяты из нескольких исследований [39, 58, 60, 62, 66, 67, 69–80]

почти бы скрыть (71,1%). С недоверием относятся к лицам, страдающим эпилепсией, 13,9% опрошенных. Пятая часть опрошенных (20,1%) не допускают возможности обучения детей с эпилепсией в обычной школе, 15,3% не позволят своим детям играть со сверстниками, страдающими этим заболеванием. Только 33,5% опрошенных ответили, что готовы вступить в брак с человеком, страдающим эпилепсией; 15,5% респондентов выражают мнение, что люди, страдающие этим заболеванием, вообще не должны занимать руководящие должности; 88,2% опрошенных оценивают свои знания об эпилепсии как недостаточные; 83,6% уверены, что средства массовой информации должны уделять больше внимания этой проблеме, но 11,8% считают, что они хорошо осведомлены о ней, а 15% не видят необходимости в более подробной информации. Лишь 13,2% респондентов ответили, что люди с эпилепсией могут путешествовать без ограничений [86].

На восприятие эпилепсии может также влиять неправильное либо негативное описание заболевания средствами массовой информации [50]. Представление об эпилепсии как об одержимости злыми духами или заразном заболевании существует и в различных музыкальных жанрах, особенно в хард-роке и хип-хопе [48].

Феномен стигмы прослеживается и в языковой культуре. Согласно многочисленным исследованиям, термин «эпилептик» воспринимается обществом более негативно, чем «человек с эпилепсией», и носит дискредитирующий характер. Эффект использования различных терминов подтвержден в исследованиях среди подростков [49]. Старшие школьники заполняли короткие анкеты; в анкетах для первой группы употреблялся термин «люди с эпилепсией», а для второй — «эпилептик». Опрошенные первой группы считали, что 62% людей с эпилепсией испытывают трудности с поиском работы, а 37% — с обучением. В то же время во второй группе значения этих показателей составляли со-

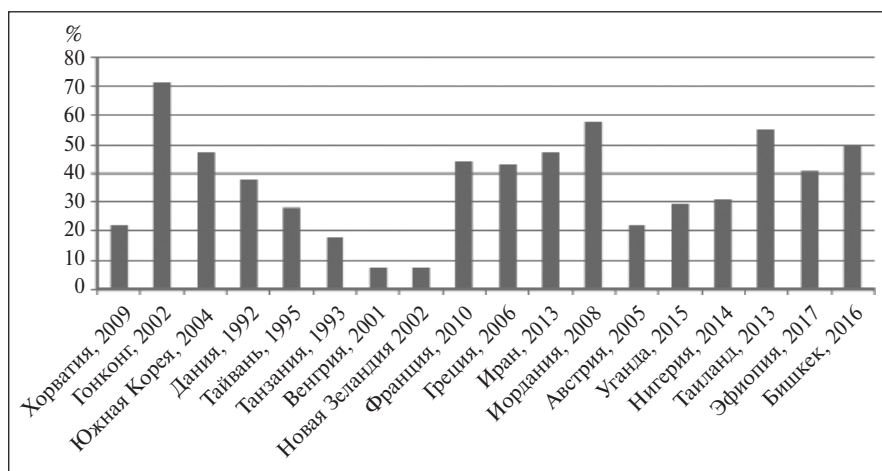


Рис. 4. Процент утвердительных ответов на вопрос:

«Считаете ли Вы эпилепсию наследственным заболеванием?».

Данные взяты из нескольких исследований [58–60, 62, 67, 71–74, 77, 79, 81–85]

ответственно 93 и 70%. Ни один из подростков первой группы не сообщал о своих предрассудках в отношении людей с эпилепсией, во второй группе 3% респондентов признали их наличие. Полученные данные демонстрируют, что слова оказывают значительное влияние на наше восприятие и мы должны более тщательно подходить к выбору терминов.

Безусловно, стигматизация людей с эпилепсией не является отличительной чертой нашего времени, поскольку ее история восходит к древним временам. В разное время болезнь воспринималась как одержимость духами, проклятие или форма безумия. Все эти представления были тесно связаны с преобладающими парадигмами в области медицинского знания, с культурой и мифами, распространенными в обществе.

Человек с эпилепсией является частью большого социального слоя с определенными стереотипами, знаниями, убеждениями и отношением к эпилепсии. Даже язык отражает наше восприятие людей с этим заболеванием. И хотя со временем в обществе меняется мнение об этой болезни и людях, страдающих ею, несмотря на улучшение образования и повышение осведомленности, проблема стигматизации не исчезла и остается по-прежнему актуальной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Epilepsy. Fact Sheet No. 999. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1052–7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x
3. Reynolds EH. The ILAE/IBE/WHO Global Campaign against Epilepsy: Bringing Epilepsy «Out of the Shadows». *Epilepsy Behav.* 2000;1:S3–8.
4. Goffman E. Stigma: Notes on the Management of Spoiled Identity. Englewood Cliffs, NJ: PrenticeHall; 1963.
5. Stafford MC, Scott RR. Stigma deviance and social control: some conceptual issues. In: Ainlay SC, Becker G, Coleman LM, editors. *The Dilemma of Difference*. New York: Plenum; 1986.
6. Crocker J, Major B, Steele C. Social stigma. In: Gilbert DT, Fiske ST, editors. *The Handbook of Social Psychology*. Boston, MA: McGraw-Hill; 1998. Vol. 2. P. 504–53.
7. Baker GA, Brooks J, Buck D, Jacoby A. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia*. 1999;41:98–104. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01512.x
8. 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
9. 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
10. Ratsepp M, Oun A, Haldre S, Kaasik A-E. Felt stigma and impact of epilepsy on employment status among Estonian people: exploratory study. *Seizure*. 2000;9:394–401. doi: 10.1053/seiz.2000.0439
11. Teshome S, Atalay A, Redda T, et al. Perception of stigma in people with epilepsy and their relatives in Butajira, Ethiopia. *Ethiop J Health Dev.* 2006;20(3):170–6.
12. Kanner AM, Palac S. Depression in epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav.* 2000;1(1):37–51. doi: 10.1006/ebep.2000.0030

13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Scambler G, Hopkins A. Being epileptic: coming to terms with stigma. *Sociol Health Illn.* 1986;8:26-43. doi: 10.1111/1467-9566.ep11346455
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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 Korea. *Epilepsy Behav.* 2012 Oct;25(2):282-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.08.013
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. Kobay 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
33. Grant I. The social environment and neurological disease. *Adv Psychosom Med.* 1985;13:26-48. doi: 10.1159/000411298
34. 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/iht028
35. Семакина НВ, Михайлов ВА, Багаев ВИ. Оценка качества жизни в семьях детей, страдающих эпилепсией. Обзорные 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.)].
36. 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
37. 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
38. 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
39. Guekht AB, Gersamiya A, Kaimovskiy I, et al. Attitudes towards people with epilepsy in Moscow. *Epilepsy Behav.* 2017;70 Pt A:182-6.
40. 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.
41. 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
42. 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
43. Dunn DW. Neuropsychiatric aspects of epilepsy in children. *Epilepsy Behav.* 2003;4:101-6. doi: 10.1016/S1525-5050(03)00022-2
44. 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
45. Jacoby A. Stigma, epilepsy, and quality of life. *Epilepsy Behav.* 2002;3:10-20. doi: 10.1016/S1525-5050(02)00545-0
46. 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
47. 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
48. 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
49. Fernandes PT, de Barros NF, Li LM. Stop saying epileptic. *Epilepsia.* 2009;50:1280-3. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01899.x
50. Герсамия АГ, Ридер ФК и др. Эпилепсия и стигматизация. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению. Москва: Буки-Веди; 2018. 568 с. [Gersamiya AG, Rider FK, et al. Epilepsy and stigmatization. In: Gusev EI, Gekht AB, editors. *Bolezni mozga: ot izucheniya mekhanizmov k diagnostike i lecheniyu* [Diseases of the brain: from the study of mechanisms to diagnosis and treatment]. Moscow: Buki-Vedi; 2018. 568 p. (In Russ.)].
51. Njamnshi AK, Bissek A, Yepnjio 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
52. 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
53. 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
54. Walker AE. Current status of epilepsy in some developing countries. *Epilepsia.* 1972;13:99-106. doi: 10.1111/j.1528-1157.1972.tb04556.x

55. Van Ree F. Epilepsy in Varanasi (India). *Epilepsia*. 1972;13:113-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1972.tb04558.x
56. 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
57. Rafael F, Dubreuil C-M, Burbaud F, et al. Knowledge of epilepsy in the general population based on two French cities: Implications for stigma. *Epilepsy Behav*. 2010;17:82-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.014
58. Diamantopoulos N, Kaleyias J, et al. A Survey of Public Awareness, Understanding, and Attitudes toward Epilepsy in Greece. *Epilepsia*. 2006;47(12):2154-64. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00891.x
59. Ghanean H, Nojomi M, Jacobsson L. Public awareness and attitudes towards epilepsy in Tehran, Iran. *Glob Health Action*. 2013;6:21618. doi: 10.3402/gha.v6i0.21618
60. Spatt J, Bauer G, Feucht M, et al. Predictors for negative attitudes toward subjects with epilepsy: a representative survey in the general public in Austria. *Epilepsia*. 2005;46:736-42. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.52404.x
61. Shibre T, Alem A, Tekle-Haimanot R. Community attitudes towards epilepsy in a rural Ethiopian setting: a re-visit after 15 years. *Ethiop Med J*. 2008;46:251-9.
62. Bagic A, Bagic D, Zivkovic I. First population study of the general public awareness and perception of epilepsy in Croatia. *Epilepsy Behav*. 2009;15:170-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.044
63. Gambhir SK, Kumar V, Singhi PD, Goel RC. Public awareness, understanding and attitudes toward epilepsy. *Ind J Med Res*. 1995;102:34-8.
64. Novotna I, Rektor I. The trend in public attitudes in the Czech Republic towards persons with epilepsy. *Eur J Neurol*. 2002;9:535-40. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00466.x
65. Kramer G. Einstellung der Bevölkerung zur Epilepsie in der Schweiz 2003. *Epileptologie*. 2003;20:145-8.
66. Caveness W, Gallup G. A survey of public attitudes toward epilepsy in 1979 with an indication of trends over the past 30 years. *Epilepsia*. 1980;21:509-18. doi: 10.1111/j.1528-1157.1980.tb04302.x
67. Mirnics Z, Czikora G, Zavec T, Halasz P. Changes in public attitudes toward epilepsy in Hungary: results of survey conducted in 1994 and 2000. *Epilepsia*. 2001;42(1):86-93. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.18000.x
68. Thorbecke R, Rating D. Was denkt man über Epilepsie? *Epilepsie-Blatter*. 1996;9:71-5.
69. Canger R, Cornaggia C. Public attitudes toward epilepsy in Italy: results of a survey and comparison with U.S.A. and West German data. *Epilepsia*. 1985;26:221-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1985.tb05409.x
70. Lai CW, Huang XS, Lai YH, et al. Survey of public awareness, understanding, and attitudes toward epilepsy in Henan province, China. *Epilepsia*. 1990;31:182-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.1990.tb06304.x
71. Chung MY, Chang YC, Lai YH, Lai CW. Survey of public awareness, understanding, and attitudes toward epilepsy in Taiwan. *Epilepsia*. 1995;36:488-93. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb00491.x
72. Hills MD, MacKenzie HC. New Zealand community attitudes toward people with epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43:1583-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.32002.x
73. Kaddumukasa M, Kakooza A. Community knowledge and attitudes of epilepsy in rural and urban Mukono district, Uganda; a cross sectional study. *Epilepsy Behav*. 2016 Jan;54:7-11. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.10.023
74. Ezeala-Adikaibe BA, Achor JU. Knowledge, attitude and practice of epilepsy among community residents in Enugu, South East Nigeria. *Seizure*. 2014;23:882-8. doi: 10.1016/j.seizure.2014.08.003
75. LaMartina J. Uncovering public misconceptions about epilepsy. *J Epilepsy*. 1989;2:45-8. doi: 10.1016/0896-6974(89)90058-3
76. Jensen R, Dam M. Public attitudes toward epilepsy in Denmark. *Epilepsia*. 1992;33:459-63. doi: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb01691.x
77. Bain E, Awah PK, Takougang I, et al. Public awareness, knowledge and practice relating to epilepsy amongst adult residents in rural Cameroon — case study of the Fundong health district Luchuo. *Pan Afr Med J*. 2013;14:32. doi: 10.11604/pamj.2013.14.32.2284
78. Rwiza HT, Matuja WB, Kilonzo GP, et al. Knowledge, attitude, and practice toward epilepsy among rural Tanzanian residents. *Epilepsia*. 1993;34:1017-23. doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02127.x
79. Choi-Kwon S, Park KA, Lee HJ, et al. Familiarity with, knowledge of, and attitudes toward epilepsy in residents of Seoul, South Korea. *Acta Neurol Scand*. 2004;110:39-45. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00258.x
80. Cuong LQ, Thien DD, Jallon P. Survey of public awareness, attitudes, and understanding toward epilepsy in Nhan Chinh, Hanoi, Vietnam, in 2003. *Epilepsy Behav*. 2006;8:176-80. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.09.012
81. Fong CY, Hung A. Public awareness, attitude, and understanding of epilepsy in Hong Kong Special Administrative Region, China. *Epilepsia*. 2002;43:311-6. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.31901.x
82. Masri AT, Shakhathreh FM, Yasmine N, et al. Familiarity, knowledge, and attitudes towards epilepsy among attendees of a family clinic in Amman, Jordan. *Neurosciences*. 2008;13(1):53-6.
83. Tiamkao S, Sawanyawisuth K. Differences of knowledge, attitudes, and behaviors towards epilepsy between populations in municipal and nonmunicipal areas. *Psychol Res Behav Manag*. 2013;2013(default):111-6.
84. Henok A, Lamato T. Knowledge about and Attitude towards Epilepsy among Menit Community, Southwest Ethiopia. *Ethiop J Health Sci*. 2017;27(1):47-58. doi: 10.4314/ejhs.v27i1.7
85. Жусупова АТ, Турузбекова БД. Осведомленность об эпилепсии среди молодежи города Бишкек. Наука, новые технологии и инновации (Бишкек). 2016;(5):84-5 [Zhusupova AT, Turuzbekova BD. Awareness about epilepsy among the youth of Bishkek city. *Nauka, Novye Tekhnologii i Innovatsii (Bishkek)*. 2016;(5):84-5 (In Russ.)]. УДК: 616.853:616-053.8(575.2)
86. Михайлов ВА. Качество жизни, стигматизация и восстановительная терапия больных эпилепсией: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2008. 52 с. [Mikhailov VA. Quality of life, stigmatization and rehabilitation therapy of patients with epilepsy: Author's abstract. Diss. ... Doct. Med. Sci.]. St. Petersburg; 2008. 52 p. (In Russ.)].

Поступила 20.05.2018

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.

## Рим Валеевич Магжанов К 75-летию со дня рождения

16 марта 2018 г. исполнилось 75 лет заведующему кафедрой неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ) профессору Риму Валеевичу Магжанову.

Окончив в 1967 г. с отличием Башкирский медицинский институт, Р.В. Магжанов поступил в клиническую ординатуру на кафедру неврологии. С кафедрой неврологии Башкирского медицинского института и Республиканской клинической больницы связана на протяжении более полувека вся дальнейшая трудовая деятельность Р.В. Магжанова. Здесь он выполнил и в 1973 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную изучению биохимических изменений cerebrospinalной жидкости при сирингомиелии, а в 1988 г. — докторскую, которая была посвящена клинко-генетическому анализу наследственных заболеваний нервной системы в популяции Башкортостана. Р.В. Магжанов — прекрасный клиницист, владеющий многими современными методами инструментального исследования нервной системы. Своим богатым клиническим опытом он щедро делится со студентами на лекциях и занятиях.

Основным направлением научных исследований, проводимых профессором Магжановым, является изучение этиологии, патогенеза и клинических проявлений наследственных неврологических заболеваний, эпидемиологии заболеваний нервной системы, в том числе миастении, эпилепсии, рассеянного склероза, болезни Паркинсона, в Республике Башкортостан. Результаты научной работы Р.В. Магжанова отражены более чем в 600 публикациях (в том числе шести монографиях) и докладах на крупнейших конгрессах и симпозиумах в нашей стране и за рубежом. Под его руководством защищены три докторские и 29 кандидатских диссертаций.

С 1989 г. Р.В. Магжанов является заведующим кафедрой с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ. Одновременно с 1989 г. более 20 лет он обеспечивал руководство неврологической и медико-генетической службами Республики Башкортостан, выполняя обязанности внештатного главного невролога и главного специалиста по медицинской генетике при Министерстве здравоохра-



нения республики. Много внимания Рим Валеевич уделяет подготовке и дальнейшему профессиональному образованию врачей-неврологов; он является организатором проведения в республике научно-практических конференций, школ и семинаров по актуальным проблемам неврологии (эпилепсии, рассеянному склерозу, сосудистым заболеваниям) и медицинской генетики (наследственным нервно-мышечным болезням). Р.В. Магжанов — руководитель неврологической клиники при РКБ им. Г.Г. Куватова, член профильной аттестационной комиссии Министерства здравоохранения Республики Башкортостан и сертификационной комиссии при БГМУ по специальностям «Неврология», «Медицинская генетика».

Профессор Р.В. Магжанов — член президиума правления Всероссийского общества неврологов, член Европейской академии неврологии, он также является членом проблемной комиссии «Заболевания центральной нервной системы» и членом правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ). С 2014 г. Р.В. Магжанов является председателем Башкирского отделения Всероссийского общества неврологов, а также председателем Башкирского отделения НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов» и заместителем председателя Башкирского отделения Российского общества медицинских генетиков. Р.В. Магжанов — член редколлегий журналов «Практическая неврология» и «Комплексная реабилитация больных и инвалидов».

Рима Валеевича Магжанова как врача и ученого-невролога отличают не только высочайший уровень профессионализма, но и гуманный подход к больным, внимание к коллегам, способности умелого организатора здравоохранения.

Заслуги Р.В. Магжанова как специалиста и организатора здравоохранения отмечены высокими званиями «Заслуженный врач Российской Федерации» и «Заслуженный врач Республики Башкортостан», он является кавалером ордена «За заслуги перед Республикой Башкортостан».

*Поздравляем Рима Валеевича Магжанова с юбилеем, желаем ему здоровья, счастья и творческих успехов!*

*Редакция журнала и сотрудники кафедры*

# Тезисы докладов российских участников 32-го Международного эпилептологического конгресса (32<sup>nd</sup> International Epilepsy Congress), Барселона, 2–5 сентября 2017 г.

*Глубокоуважаемые читатели, дорогие коллеги!*

*Большая часть тезисов постерных докладов из России, представленных на 32-м Международном эпилептологическом конгрессе, не была опубликована в специализированном журнале «Epilepsia». Поэтому редакционная коллегия настоящего спецвыпуска считает своим долгом заполнить данный пробел.*

## **Recruiting rhythm and clinically evident seizure pattern in benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis**

Nogovitsyn V., Akimov V.

*European Medical Center, Moscow, Russia*

**Purpose:** Description of characteristic ictal EEG in benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis (CwG). **Method:** We present the case in which ictal EEG was recorded in patient with CwG. The patient was 26 months old child with cluster of 6 focal/evolving to bilateral seizures on 4<sup>th</sup> day of norovirus gastroenteritis with mild diarrhea and vomiting. Seizure semiology: afebrile generalized tonic-clonic, some of them preceded by head version to the left or right. Fever was seen on 1<sup>st</sup> day of the disease, not measured. MRI was unremarkable (pineal cyst). No metabolic changes in blood. Norovirus found in stool. **Results:** Preictal EEG showed prolonged subclinical regional fast activity in left temporal region (T3). The run of fast activity was seen under one electrode, mimicking an artifact. In 2 minutes fast waves was transformed into slower rhythmic sharpened slow waves. Immediately after this run the seizure occurred. Clinically evident seizure correlated with multiple spikes in left parietal region (P3) with rapid bilateral spreading and transformation into diffuse sharp waves and gradually slowing spike-waves. Seizure semiology: initially versive to the left, impaired consciousness, asymmetric fencing posture, then bilateral tonic-clonic. Postictal confusion and drowsiness were associated with diffuse high amplitude irregular slowing combined with left temporal fast activity similar to preictal fast rhythm. **Conclusion:** Our findings support previous descriptions of ictal EEG in CwG showing preictal recruiting rhythm and further ictal pattern are located in different brain regions. Parietal and temporal discharges are characteristic features of CwG. Clinical lateralization signs in this patient was inconsistent with EEG picture. This may reflect nonlocalized cerebral dysfunction related to viral infection.

## **Correlation between hypnagogic hypersynchrony variants and speech development delay in children**

Titov N., Zaytsev D., Zaytsev I.

*Zaytsev's Psychoneurological Center, Neurology, St. Petersburg, Russia*

Hypnagogic hypersynchrony is known as the physiological pattern registered in sleep EEG in children from 3 months to 13 years. The number of publications describes atypical variants of hypnagogic hypersynchrony. In some publications, there are indications of a correlation between hypnagogic hypersynchrony and speech underdevelopment. **Purpose:** To determine the correlation between the pattern of hypnagogic hypersynchrony and its abnormal variants in children and speech underdevelopment. **Method:** we've examined 56 children aged 3–13 with emotional-volitional and speech underdevelopment. All children was conducted neurological examination, speech therapist examination and long-term sleep EEG recording. According to the EEG results of all the children were divided into two groups: group I (29 children) with atypical

hypnagogic hypersynchrony (with sharp waves on it) and group II (27 children) with abnormal hypnagogic hypersynchrony and epileptiform activity. All children in group I and II received same antiepileptic therapy with carboanhydrase inhibitors and speech therapy. All children underwent neuroimaging (CT, MRI) without any disturbances. **Results:** All children in both groups was observed positive dynamics within 1 year of observation in the form of increased vocabulary and decrease the degree of speech disorders. **Conclusion:** Atypical or epileptic hypnagogic hypersynchrony is likely to be treated with antiepileptic drugs and should be considered as one of the correlates of developmental disorders associated with epileptic disorders in the EEG or disintegrative disorder.

## **Epilepsy treatment in patients with comorbid anxiety and depression: ethical, clinical and social aspects**

Mikhailovska-Karlova E.<sup>1</sup>, Mikhailova O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;*

<sup>2</sup>*Institute of Living, Hartford, CT, United States*

**Purpose:** Investigating physicians' motivation to apply bioethical principles, considering social factors and patients' lifestyles, and utilizing an interdisciplinary approach while considering, its implications in the treatment of the comorbid patients — one of vulnerable groups. **Method:** 25 years of experience of teaching Bioethics to medical students and physicians; participating in expert ethics committees; over 10 years of clinical experience providing direct care to the patients with anxiety and mood disorders; sociological surveys, interviews with 265 physicians, individual and group psychotherapy in inpatient and outpatient settings. **Results:** Adherence to ethical principles epilepsy treatment in patients with comorbid anxiety and depression has been gradually implemented in the clinical practice epileptologists. Physician's Index of motivation to apply bioethical principles is high: 0.8–0.95. However, while over 97% try to follow ethical principles in their medical practice, 29% cannot identify the type of model they use in their work. 70% admitted deficits in ethical knowledge and its application. When treating comorbid patients, many neurologists refer them to psychiatrists or anti-depressants. However, in Russia with its history of punitive psychiatry, the patients rarely follow such referrals out of stigmatization. Given the stigma and the fact that anti-depressants, if prescribed without considering the neuropathology, can contribute to epileptogenesis, nonpsychopharmacological approaches, specifically psychotherapy, become an effective alternative. **Conclusion:** There is a discrepancy between clinicians' high level of motivation to apply bioethics and their poor knowledge of the subject, which may lead to failed interventions or even to the practices that reinforce stigma. Bioethical education will not only promote the adherence to bioethical principles, but by bringing the doctor's attention to the whole person with a variety of his or her individual concerns, it will also encourage epileptologists to cooperate with other professions and explore interdisciplinary solutions to their patients' clinical and psychosocial needs.

# **Beneficial effect of add-on perampanel on GTCS in patients with Lafora disease**

Volkov I., Volkova O.

Novosibirsk City Neurology Center 'Sibneiromed', Novosibirsk, Russia

**Purpose:** Lafora disease is a rare severe form of progressive myoclonus epilepsy. GTCS have a major impact on the quality of life in patients with Lafora disease. We analyzed the effect of Perampanel on two Lafora patients during 12 months of PER therapy in combination with other drugs. **Method:** The study was performed on two siblings, 16-year-old boy and 14-year-old girl who had been diagnosed with Lafora disease by means of genetic testing. The boy's onset occurred at the age of 15 starting with focal visual seizures, followed by the addition of GTCS and myoclonic seizures. He had received VA 2000 mg/day, LEV 4000 mg/day, CZP 2 mg/day. GTCS continued with a frequency of about once per month having the type of status epilepticus. PER had been administered at 6 mg/day. The girl had experienced GTCS approximately 2–4 times per month from the age of 12; she had received VA up to 1250 mg/day. Further VA were combined with LA at 250 mg/day and then with LEV at 2750 mg/day. The dose of VA was increased to 2000 mg/day. GTCS continued 1–2 times per month. LA was discontinued and PER was administered at 6 mg/day. **Results:** Perampanel at the dose of 6 mg/day had a dramatically beneficial effect on GTCS. Both patients have been GTCS-free for over 12 months. PER had no impact on the frequency of myoclonic seizures. **Conclusion:** The use of Perampanel allowed to achieve remission of GTCS in Lafora patients. Perampanel did not cause worsening of any other types of seizures.

# **Clinical experience of using perampanel in the pharmacotherapy of focal epilepsies**

Zhidkova I., Karlov V., Vlasov P., Mishina E.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Purpose:** To analyze the efficacy and tolerability of the innovative drug Perampanel (PER) as add-on treatment of focal epilepsy in patients older than 12 years. **Method:** Forty-six patients with focal epilepsy, aged from 12 to 63 years, mean age 31.7 years, were studied. Perampanel was administered once daily, at an initial dose of 2 mg that was subsequently gradually increased (in steps of 2 mg once a week or once in two weeks) until a clinical effect was achieved. The duration of follow-up ranged from 6 months to 2.5 years. **Results:** A decrease in the frequency of all types of seizures by >50% was noted in 46,5% of patients. Stopping of all types of seizures was found in 25.6% of patients, i.e. in every fourth patient, stopping of secondary generalized seizures in 39.5%. Adverse effects (AE) were identified in 13 (28.2%) of patients, including aggressiveness – 6 (13.0%); other AE were less frequent (<10%): sleepiness (8.7%), dizziness (4.3%), postural instability (4.3%), irritability (4.3%). PER was withdrawn in 3 (6.5%) patients due to AE. Mean effective dose was 6 mg/day. Quality-of-life improved in the majority of patients (71.7%). **Conclusion:** Perampanel has shown high rates of efficacy and good tolerability in routine clinical practice, with most adverse events being mild and no severe adverse events reported to date. Individualized and slow-dose titration can minimize adverse events. Single dose administration at bedtime improves compliance.

# **Outcomes of perampanel therapy in patients with symptomatic epilepsy against a background of glial brain tumours**

Shershever A.<sup>1</sup>, Perunova N.<sup>2</sup>, Lavrova S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Regional Oncology Centre, Ekaterinburg, Russia, <sup>2</sup>Alpha Rhythm MCDC, Ekaterinburg, Russia

**Purpose:** To evaluate the efficacy and tolerability of perampanel therapy in patients with symptomatic therapy developing against a background of glial brain tumours. **Method:** Seventeen patients aged 27 to 60 years (8 male and 9 female) were followed up for 6–18 months during postoperative periods and in the course of radiation therapy. Fifteen subjects had frontal, temporal, or frontotemporal tumours. The epilepsy treatment duration was 2 years on the average. **Results:** Perampanel was administered as a first-line monotherapy to 6 subjects and as part of a two-drug therapy regimen to 11 patients (in combination with VPA to 8 of them). None of the patients had adverse events. Out of 12 patients suffering from complex partial seizures, 8 proceeded to a remission, 3 had a 75% decrease in the frequency of seizures, and 1 patient had a 50% decrease. Out of 5 subjects with secondary generalized convulsive seizures, a 75% frequency reduction was observed in 3 cases and a 50% reduction in the other 2. A remission of epilepsy was achieved in 8 patients (47%), quality of life improved in 16 subjects (94%). **Conclusion:** The use of perampanel in patients with symptomatic therapy developing against a background of glial brain tumours demonstrates high efficacy and good tolerability.

# **Generalized convulsive status epilepticus in adults according to hospital intensive care units in Moscow for the year**

Karlov V.<sup>1</sup>, Vlasov P.<sup>1</sup>, Protzenko D.<sup>2</sup>, Sinelnikova T.<sup>1</sup>, Gladov B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>General Medical Faculty of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Neurology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Chief Anesthesiology and Critical Care Medicine Officer, Moscow, Russia

**Purpose:** To examine the frequency of generalized convulsive status epilepticus (GCSE) in adult patients according to intensive care units of Moscow in 2015. **Method:** A retrospective analysis of GCSE in patients older than 18 years who were hospitalized to intensive care units from the Department of Health care of Moscow in 2015. Data from Moscow private medical centers and infectious hospitals were not taken into account. **Results:** There were 1487 cases of status epilepticus registered. Among them acute symptomatic status was diagnosed in 1293 patients and as a complication of epilepsy in 194 patients. Acute symptomatic status was established 6 times more frequently than GCSE in epilepsy: 1293:194=12:2. According to data of N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of First Aid the relation was inverse 68:80=8.5:10 (Karlov V.A., 1968), so status epilepticus as a complication of epilepsy was found more frequently than symptomatic status epilepticus. Among 1293 (100%) patients with acute symptomatic status epilepticus – n=623 (48.18%) cases were established as a result of exogenous intoxication, status epilepticus in cerebrovascular diseases – n=344 (26.6%); in acute phase of cranial trauma – n=204 (15.78%); in brain tumors – n=118 (9.13%); in acute infectious diseases – n=4 (0.31%). According to data of Federal State Statistics Service an adult population of Moscow in 2015 was 10 727 210 people. So prevalence of status epilepticus was 13.86 per 100 000. **Conclusion:** The frequency of GCSE in adults in Moscow was 13.86 per 100 000. These results coincide with data of last research in the USA (12.5 cases per 100 000 adults in a year (Dham B.S. et al., 2014)). Herewith during the last 50 years the structure of GCSE in Moscow has changed with 6-time preponderance of symptomatic form of status epilepticus comparing to status epilepticus in epilepsy. The results can reveal the improvement of epilepsy treatment.

### Surgical treatment of drug-resistant epilepsies

Krylov V.<sup>1</sup>, Trifonov I.<sup>1</sup>, Guekht A.<sup>2</sup>, Lebedeva A.<sup>3</sup>, Kaimovskii I.<sup>4</sup>, Sinkin M.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Neurosurgical, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russia; <sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; <sup>4</sup>V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia; <sup>5</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

**Purpose:** To evaluate seizure outcomes in patients with drug-resistant epilepsy surgically treated in Moscow. **Materials and methods:** The study population included 117 patients with drug-resistant epilepsy. The patients underwent resective surgery between 01.01.2014 and 01.02.2017. Patients were followed up at 12 months after surgery. Surgical outcomes (Engel's classification), complication rate, MRI results, pathology findings were analyzed. Duration of epilepsy before surgery was notably long (17.59 years). Invasive EEG monitoring was made for 46 patients (39%). **Results:** Temporal lobe epilepsy was in 56 (48%) patients, generalized forms – 3 (3%), temporal plus – 57 (49%), parietal form in 1. 31 (26.5%) patients had bilateral lesions. 117 patients had 117 surgical procedures: 97 (83%) patients had AMTLE, 6 (5%) patients – AMTLE plus extra temporal resections, 3 (2.5%) patients had temporal tumor resections, one patient – amygdalohippocampectomy, one patient – DNET plus amygdalohippocampectomy resection, 4 (3.5%) patients – VNS and 3 (2.5%) patients – gamma-knife and 2 patients endoscopic transnasal tumor resection. 2 (1.7%) patients had repeat surgery procedure because of failed surgery. Right resections were made in 39 patients (35%), left – in 71 (65%). Forty five patients evaluated 12 months after surgery: 31 patients (67%) became seizure free: 21 patients (45%) – Engel Ia, 6 (13%) – Engel Ib, 4 patients (9%) – Engel Id. Twelve patients (26%) had – Engel II. The unsatisfactory results of treatment were noted at 4 patients (9%): one patient – Engel IIIa, and 3 patients (6%) – outcome Engel IVa. According to histological study the most common seizure-causing lesion was FCD (92%). In 40% of cases-combination of FCD with hippocampal sclerosis (FCD IIIa). Isolated HS was seen in three cases. **Conclusion:** 3 year results in the surgical treatment of drug-resistant epilepsy demonstrate its efficacy and safety. 67% patients become seizure free.

### Outcome after corpus callosotomy in children with intractable epilepsy

Mamatkhanov M.<sup>1</sup>, Lebedev K.<sup>1</sup>, Abramov K.<sup>1</sup>, Shershever A.<sup>2</sup>, Khachatryan W.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute, The Branch of the Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Ministry of Healthcare, Saint Petersburg, Russia; <sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Oncology Center, Yekaterinburg, Russia

**Method:** A retrospective study was analyzed in 23 children with intractable epilepsy at the Russian Polenov Neurosurgical Institute during the period 1994 and 2011. The age of patients was 2 to 17 years. Minimum follow-up time was 5 years. **Results:** All of the patients had a multiple types of seizures without discrete foci and were not indicated for focus resection. The most disabling seizure type was drop attacks, followed by generalized tonic-clonic seizures. 19 patients underwent dissection of the anterior 2/3 corpus callosum, and total callosotomy as the second stage of the operation – in 3. Favorable results of callosotomy (seizure free status, or seizure reduction >75%) achieved with drop attacks in 82,6%. In generalized tonic seizures favorable results were obtained in 75% of patients with generalized tonic-clonic in 66,6%. For other types of seizures also had obtained favorable results – in isolated cases. When callosotomy was total section, drop attack seizure-free rate was 100%. The effect of corpus callosotomy for drop attacks proved to be very effective when 2/3 or total

section was applied. The best results were obtained in patients with total callosotomy performed in 2 stages. The most appropriate surgical strategy seems to be the resection of the anterior 2/3 of the corpus callosum, but posterior extension may be considered as a second step if the first fails.

**Conclusion:** Callosotomy is an effective treatment for drug-resistant generalized seizures that are not amenable to focal resection and can reduce the frequency, severity of epileptic seizures. Seizure free results or significant reduction of the most disabling type of seizures with frequent falls and injuries leads to improved quality of life.

### Posttraumatic epilepsy in children

Maksimova N.<sup>1</sup>, Guzeva V.<sup>1</sup>, Guzeva O.<sup>1</sup>, Guzeva V.<sup>1</sup>, Kasumov V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russia, Department of Nervous Diseases, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

**Purpose:** Study features of posttraumatic epilepsy. **Method:** Examined 33 patients with traumatic brain injury. **Results:** There are several clinical groups: children with brain concussion (BC), with brain injury (BI), mild, moderate and severe degrees of severity. The largest group consisted of patients with BC: 18 children (54.5%), the second – with mild BI – 7 patients (21.2%), followed by – children with severe BI: 5 (15.2%) and 3 children (9.1%) in the group with an average degree of BI. EEG examination: in 3 (9.1%) cases revealed diffuse  $\beta$ -activity, 8 (24.2%) – local periodic slowing of bioelectrical activity, in 24 (72.7%) cases was sharp waves, complexes «sharp-slow» wave, and in 5 (15,1%) patients – a normal variant. The survey showed that in patients with mild BI dominated local periodical slowing on the EEG, and in the rest of the children surveyed, regardless of the type of intracranial injury prevailed electroencephalographic changes in the form of a sharp wave complexes and «sharp-slow» wave. Epilepsy was diagnosed in 17 (51.5%) patients: 12 (70.5%) children with focal seizures, 2 patients (11.8%) with generalised seizures and 3 patients (17.7%) – a form of epilepsy requires observation for classification. In 8 (47.1%) cases, seizures occurred after the BC, one child received BC during the first convulsive seizure, in 4 (23.5%) – after the mild BI, in 1 (5.9%), child with epilepsy before traumatic brain injury. After moderate BI resumed earlier cropped seizures, 4 (23.5%) children seizures occurred after the severe BI. 7 (41.2%) examined patients epileptic seizures occurred during the trauma and during the first week after its receipt, and in 5 (29,4%) patients- over 12 months, in 4 (23,5%) surveyed for 4 years, and 1 (5,9%) patients epileptic seizures occurred after 6 years. **Conclusion:** Epilepsy often develops after BI of different severity than BC.

### Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes

Belyaev O., Zharkina E.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

We defined 2 aims for our study: first, we identified phenotypes of ascertained JME (Juvenile myoclonic epilepsy) patients; second, we examined the variability of occurrence of different types of seizures and their combinations. In this retrospective cohort study, we included 4-year follow-up of clinical cases of 78 patients with JME, who was treated at the Medical Center of Neurology and epilepsy «EpiCentr», Volgograd, and were initially diagnosed by a single epileptologist. **Results:** We studied 78 prospectively ascertained JME patients and encountered four groups: (I) classic JME (86%), (II) CAE (childhood absence epilepsy) evolving to JME (4%), (III) JME with adolescent absence (8%) and (IV) JME with astatic seizures (4%). We examined clinical course, determined the occurrence of different kind of seizures. Therefore, absence seizures were more common in patients of CAE evolving to JME than in those of classic JME families. JME with astatic seizures were spotted only in 3 cases. A grand mal is often (89%) in classic JME, but not the necessary. We determined that one subsyndrome could have several kind of combinations of

seizures. For example, there were 4 types in classic JME, and only one – in CAE evolving to JME. JME with adolescent absence and JME with astatic seizures had two groups of seizures. **Conclusion:** According to received data on the territory of Volgograd region, all four subsyndromes of JME were existed with advantage of the Classic JME (86%). There was determined that the clinic may also be different inside of subsyndrome; it was depended on the combinations of different types of seizures.

## Problems of diagnostic and therapeutic management of juvenile myoclonic epilepsy

Shilkina O., Shnayder N.

*V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Health Ministry of Russia, Krasnoyarsk, Russia*

**Purpose:** To identify and analyze problems of management and repeated diagnostic errors in juvenile myoclonic epilepsy (JME) diagnosis in patients of the Siberia Federal District, Russia. **Method:** We randomly selected 123 patients with JME, who underwent preliminary anamnestic and clinical selection using stratified randomization. We analyzed the age of original diagnosis, the time between onset of the disease and diagnosis of JME and mistakes in the appropriate management of JME. **Results:** Geographical distribution of JME patients was 50.4% of Krasnoyarsk-city, 38.2% of Krasnoyarsk Territory regions and 11.4% from the neighboring regions of the Siberian Federal District. Disease debut age varied drastically, from 2 to 29 years old. Similarly, age of original diagnosis varied between 7 and 54 years old, with average age of 22.5 years old. The time between onset of the disease and diagnosis of JME varied between 0 and 41 years of age. In 68 of 123 cases there were mistakes in the appropriate management of JME before enrolling to the NC UH. Across geographical regions these mistakes were in approximately 50% of cases. Upon review of medical errors, mistakes in the original diagnosis were identified in 40 out of 68 cases; inadequate therapy for the disease onset was prescribed in 45 out of 68 cases; incorrect dose of AEDs was prescribed in 14 out of 68 cases and irrational combination of drugs – in 14 out of 68 cases. **Conclusion:** According to our data, mistakes in management of JME are systemic, witnessed in over 50% of diagnosed cases, similar to studies from abroad. Repeated mistakes in diagnosis and treatment of JME must be at clinical and institutional level, via appropriate training of medical practitioners, health administrators and clinical pharmacologists. This study and participation at the «32<sup>nd</sup> International Epilepsy Congress» was supported by the Krasnoyarsk regional state autonomous foundation «Krasnoyarsk Region Science and Technology Support Fund».

## Autistic epileptiform regression: clinical and encephalographic correlation

Fomina M.

*Sankt Petersburg State Pediatric Medical University, Neurology, St Petersburg, Russia*

**Purpose:** Study of the combination of States of the autistic spectrum, epileptiform changes on EEG, epileptic seizures in children. **Method:** We observed 32 children aged 3–7 year with a delay in mental and speech development, impaired communicative functions, behavioral disorders in combination with epileptiform changes on EEG. All patients underwent VideoEEG-monitoring, brain MRI and the clinical neurological testing and examination by a psychiatrist. **Results:** All patients in the waking state was observed epileptiform changes on EEG – benign childhood epileptic patterns. When conducting video-EEG night's sleep revealed partial epileptic seizures were detected in 11 children. Diagnosed partial epilepsy and is assigned to antiepileptic therapy. Landau-Kleffner syndrome (Acquired epileptic aphasia) was diagnosed in one patient. In 9 children there was observed the increase of index of epileptiform activity during sleep (80–90%), predominantly in the frontal and temporal leads, or multi-regional. Epileptic seizures are not registered (in one patient,

febrile seizures at 15 months) We have established the diagnosis autistic epileptiform regression. Constant continued epileptiform activity on the EEG, marked disorders of cognitive functions, behavior and communication was the indication for prescription of antiepileptic therapy. **Conclusion:** Impaired social interaction of children, communication (primarily speech), and epileptiform changes on EEG require testing for video EEG for diagnosis and possible correction AED. Autistic epileptiform regression the special form of autistic disorder, characterized by development of severe communicative disorders in children as a result of continuous prolonged epileptiform activity on EEG the diagnosis is established in 28% of children that have this problem.

## Symptomatic epilepsy in patients with developmental venous anomalies

Dmitrenko D.<sup>1</sup>, Shnayder N.<sup>1</sup>, Artyukhov I.<sup>1</sup>, Egorova E.<sup>1</sup>, Molgachev A.<sup>2</sup>, Shilkina O.<sup>1</sup>, Dontceva E.<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>Krasnoyarsk Diagnostic-Treatment Center of International Institution of Biological Systems, Krasnoyarsk, Russia*

Developmental venous anomalies (DVAs) represent congenital, anatomical variant of pathways in the normal venous drainage of the brain area. A positive correlation, however, between the location of DVAs and the electroencephalographic seizure focus is debated. **Purpose:** Study the association of DVAs with epileptic seizures. **Method:** The present study provides a complete analysis of clinical, EEG and MRI characteristics of symptomatic epilepsy associated with cerebral venous malformations (CVMs). There are a total of 5.856 patients with epilepsy of which there are 105 patients with congenital malformations of the brain, and 32 of them were found to have DVAs. **Results:** The age of patients was 4–71 years, median – 27.5 (17.5:41.5); 8 (25.0%) children and 24 (75.0%) adults. The epilepsy onset age was 0.4–67 years, median – 9.5. The distribution of epilepsy seizure types was: simple focal – 18.8%, complex focal – 3.1%, combined simple and complex focal seizures – 18.8%, secondary generalized tonic-clonic seizures (SGTCS) in 3.1%, combined simple focal seizures and SGTCS in 15.6%, both complex focal seizures and SGTCS in 21.3%, and simple and complex focal seizures with SGTCS in 25% of cases. The location of the epileptic changes was principally presented by frontal lobe (13 [40.6%]) and temporal lobe seizures (13 [40.6%]). The associated analysis of all CVM localization (by MRI) and location of the epileptic activity (by video EEG monitoring) showed a direct relationship in 12 (37.5%) cases, a partial relationship with one DVA in 6 (18.8%) cases, and no associations in 14 (43.8%) cases. Cavernous angiomas prevailed among venous anomalies (53.1%); DVAs were registered in 46.9% of cases. The associated analysis of DVA localization and the epileptic seizure types showed a direct relationship in 60.0% cases. **Conclusion:** DVAs as a cause of seizures are important to consider when examining patients with epileptic seizures.

## Potentially pathological forms of alpha-activity in patients with refractory epilepsy

Chukhlovina A.<sup>1</sup>, Alexandrov M.<sup>2</sup>, Kostenko I.<sup>2</sup>, Pavlovskaya M.<sup>2</sup>, Arkhipova N.<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Department of Clinical Neurophysiology and Epileptology, Saint Petersburg, Russia; <sup>2</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; <sup>3</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Neurology, Saint Petersburg, Russia*

**Purpose:** In the majority of cases of epilepsy epileptiform patterns are described in patients' electroencephalography (EEG). However, in patients with long-term epilepsy and various seizure frequency EEG shows persistent alpha-activity deprived of distinctive epileptiform patterns. This phenomenon might be accounted for drug-induced patho-

morphosis of the brain electrical activity (the deformation of typical epileptiform sharp waves, spikes, polyspikes, sharp-slow wave complexes affected by the antiepileptic therapy). **Method:** In our study we analysed EEG-changes during restful wakefulness in patients with medically intractable epilepsy, whose EEG did not show classical epileptiform patterns, but demonstrated stable background alpha-rhythm. **Results:** We distinguished 3 variants of alpha-activity in these patients. The first variant was associated with weakly modulated alpha-rhythm with correct spatial distribution and sporadic sharpened potentials localized predominantly in frontotemporal leads. The second variant was characterized by background deformed sharpened alpha-rhythm with sharpened potentials slightly exceeding background activity in amplitude, often bilaterally synchronous. In the third group of patients alongside with deformed alpha-rhythm, alpha-spindles interspersed with bursts of high-amplitude sharpened potentials (usually marked as nonspecific pathological activity) were registered. **Conclusion:** Although these observations do not permit us to declare typical epileptiform activity, nevertheless, considering manifesting drug-resistant seizures, these potentially pathological EEG patterns could be interpreted as an equivalent of epileptiform activity.

#### Single word production and semantic processing in temporal lobe epilepsy

Yurchenko A.<sup>1</sup>, Golovtsev A.<sup>2,3</sup>, Dragoy O.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia; <sup>2</sup>N.N. Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Epilepsy Center, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia

**Purpose:** Our previous findings (Yurchenko et al., 2016) showed impaired noun and verb production (object and action naming, correspondingly) in individuals with temporal lobe epilepsy. However, the question whether these difficulties are related to semantic impairments is still open. **Method:** We created two non-verbal tests (for objects and actions) to assess semantic associations. In each test, trials include a target object or action black-and-white picture and four same-category items (e.g., objects: apple (the target), pear, orange, pineapple, watermelon; actions: to brush teeth (the target), to wash one's face, to dry oneself, to perfume oneself, to put on make-up). The task is to choose the item that has the closest associative relationship with the target (pear and to wash one's face, correspondingly). The targets in the two tests were matched on a range of psycholinguistic parameters. We are currently collecting data on the designed semantic processing task, as well as on noun and verb production in Russian individuals with left and right temporal lobe epilepsy and in healthy controls. The results will provide additional information on the nature of single word production impairments in individuals with temporal lobe epilepsy.

#### Comparative efficacy of early use of perampanel as adjunctive therapy for epilepsy (practical clinical experience)

Perunova N., Shershever A., Sorokova E., Tomenko T., Kirillovskiykh O., Grechikhina A., Vagina M.

MCDC Alpha Rythm, Ekaterinburg, Russia

**Purpose:** To compare efficacy of early and late use of perampanel as adjunctive therapy for epilepsy. **Method:** Forty-six patients (male – 31, female – 15) aged from 12 to 41 years with epilepsy were followed up for 6–18 months. All patients received perampanel as adjunctive therapy. **Results:** The patients were distributed into two groups depending on time of inclusion of perampanel as a part of treatment regimen. Group 1 included 19 patients (average age – 25 years; average disease duration – 7 years) who received perampanel not later than as a part of third-line therapy regimen. Group 2 included 27 patients (average age – 19 years; average disease duration – 15 years). Symptomatic epilepsy was observed in 57.9% patients in Group 1 and in 1 patient (5.2%) in Group 2. Adverse

events (AEs) were reported in 1 (5.2%) and 14 (51.8%) patients in Groups 1 and 2, respectively. Perampanel was discontinued in 8 (29.6%) patients in Group 2 due to AE development. Remission was achieved in 5 (26.3%) and 6 (22.2%) patients in Group 1 and 2, respectively. Response to treatment was observed in 79% and 70.4% and lack of treatment response was registered in 4 (21%) and 7 (25.9%) patients in Group 1 and 2, respectively; increased frequency of seizures was observed in 1 (3.7%) patient in Group 2. The quality of life improved in 11 (57.9%) and 16 (59.2%) patients, and remained unchanged in 8 (42.1%) and 4 (18.6%) patients in Group 1 and 2, respectively. In 6 (22.2%) patients in Group 2 quality of life deteriorated. **Conclusion:** Early use of perampanel as a part of combination therapy regimen is therefore reasonable.

#### Additional effects of perampanel

Odintsova G., Abramov K., Khachatryan W.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Neurosurgery, Saint Petersburg, Russia

**Purpose:** to evaluate additional impact of Perampanel. **Method:** 25 children and adult (age range 9–40 y.o.) with refractory epilepsy receiving 1–4 AEDs were included and treated with Perampanel. Baseline seizure frequency, type of AEDs, previous adverse events (AE) and everyday activity were determined during 3 month base-line period before addition of Perampanel. AE, everyday activity were controlled after 3 month. **Results:** There were 8 children with epileptic encephalopathy, refractory focal epilepsy with intellectual disabilities receiving 1–3 AEDs and 17 adult with refractory focal, generalized epilepsies receiving 2–4 AEDs. Positive effect to everyday activity, cognitive functions observed in 7 cases (5 children and 2 adult). Spasticity significant decreased in 1 case of cerebral palsy. There were 3 cases of AE included hostile behavior due to Perampanel and Levetiracetam interactions. Man 30 y.o. with Lennox-Gastaut syndrome without seizure remission since onset at 4 y.o. age had 100% seizures regress with hostile behavior. Similar hostile behavior he had due to add-on of Levetiracetam two years earlier with positive effects from antipsychotics. We used antipsychotic during 3 month up-titration of perampanel with positive result of seizure freedom without additional AE. At present time patient continues intake Perampanel and Levetiracetam without behavioral AE, antipsychotics and had seizure freedom. Woman in age 36 years with normal intellect discontinued up-titration of perampanel in dosages 4 mg. due to hostile behavior. Girl in age 9 year with polymicrogyria, epileptic encephalopathy, and intellectual disability discontinued up-titration of perampanel due to behavioral AE without AE management. Good tolerability with perampanel was estimated in all other cases with individualized approach to dosing, including slower up-titration and bedtime dosing. **Conclusion:** Perampanel had positive effect to everyday activity, cognitive functions. Adverse events management allowed to achieve seizure freedom in patients with refractory epilepsies. The reported study was funded by Russian humanitarian scientific fund, research project №15-06-10816

#### Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: the Russian experience

Sharkov A.<sup>1,2</sup>, Golovtsev A.<sup>2</sup>, Troitskiy A.<sup>2</sup>, Altunina G.<sup>2</sup>, Dorofeeva M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research and Clinical Institute for Pediatrics N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Epilepsy Center Moscow, Moscow, Russia

**Purpose:** We evaluated the seizure outcome in patients with epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC). We report the pre-surgical identification of the epileptogenic tuber and post-surgical outcome of patients with TSC in the Russian Federation. **Method:** Of 93 patients with TSC (age from 6 months to 26 years) in the past 7 years who underwent pre-surgical evaluation, including a detailed seizure history, interictal and ictal video EEG registrations, 3D FLAIR MRI scans and

neuropsychological testing, 29 patients (17 boys and 12 girls) has epilepsy surgery. Presurgical evaluation was supplemented by ictal/interictal single-photon emission tomography, positron emission tomography, magnetoencephalography and intracranial monitoring in many patients. Seizure outcomes, scored with the Engel classification, and the neuropsychological outcomes were assessed at fixed post-surgery intervals (6 months, 1 year, 2 years and longer). **Results:** At 1 year or longer after the initial operation, 17 (58.9%) patients were class I, 2 (6.8%) — class II, 4 (13.7%) — class III, and 6 (20.6%) patients were class IV. Improved development was perceived by the parents of 12 patients (41.4%). A higher neuropsychological outcomes were found in the surgical patients compared to the non-surgical candidates. **Conclusion:** Epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis is an effective treatment that allows be seizure-free and reduce the appearance of epileptic encephalopathy. Thus, the availability of neurodevelopmental delay may be an additional indication for earlier surgical treatment of epilepsy.

**Front and middle callosotomy combined with cingulotomy for treatment epileptic encephalopathy in children**

**Samochernikh K., Mamathanov M., Abramov M., Odintsova G., Lebedev K., Nikolaenko M., Khachatryan W.**

*Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia*

**Purpose:** To determine of indications and outcome of surgical treatment performed in the volume of the front and middle callosotomy combined with cingulotomy in case of the treatment of epileptic encephalopathy with primary generalized seizures. **Method:** A clinical observation of the patient was being treated in A.L. Polenov Russian neurosurgical institute diagnosed with epileptic encephalopathy epilepsy with primary generalized seizures. The examination included diagnostic neurosurgical complex, surgery. **Results:** A 3-year-old right-handed girl with drug-resistant epilepsy was admitted to our neurosurgery department due to increased seizure frequency. Epilepsy onset began on the 10<sup>th</sup> day of life in the form of a rotation of the head and eyes to the left, increasing the tone in the extensor limbs, loss of consciousness; seizures recur with a frequency of 3–20 times per day, for up to 5 minutes. She has a developmental delay and aggressive behavioral. Anticonvulsant therapy hadn't positive effect in this case of West syndrom. Surgery was performed in the anterior and middle callosotomy in combination with cingulotomy. Already in the early postoperative period was marked complete seizure relief, aggressive behavior decreased. **Conclusion:** In cases of anterior and middle callosotomy combined with cingulotomy achieved a positive result due to more radical destruction of epileptic system and improve the effectiveness of surgery in children with epileptic encephalopathy with primary generalized seizures. The reported study was funded by the Russian Foundation for Humanities research (RFHR) according to the research project № 15-06-10816.

**Functional left-sided hemispherectomy in adult patients with refractory epilepsy and preserved speech: neuropsychological outcome**

**Kopachev D.<sup>1</sup>, Nagorskaya I.<sup>1</sup>, Vlasov P.<sup>1</sup>, Golovtsev A.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>N.N. Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Epilepsy Center, Moscow, Russia*

**Purpose:** Reports on hemispherectomy in adult patients are rare. Here we present two successful cases (22 and 29 years) of left-sided functional hemispherectomy. **Method:** After comprehensive presurgical evaluation including vEEG-monitoring, MRI, neurological and neuropsychological assessment, 2 patients with intractable left-sided hemispheric epilepsy and hemiplegia underwent functional hemispherectomy in 2016. In both cases the etiology of seizures was perinatal ischemic stroke. **Results:** MRI showed large cystic-atrophic lesions in the left perisylvian region with relative frontal lobe anatomical integrity in one case and

occipital lobe — in another. On vEEG-monitoring interictal and an ictal activity in the left hemisphere was recorded. Neuropsychological evaluation showed profound deterioration of executive functions, attention, verbal memory and visuo-spatial functions in Case 1. In Case 2 deficits in executive functions and attention were also found. She also had poor performance of the visuo-spatial memory and perception. At the same time, we observed only mild deficit of verbal memory which we considered as a «crowding effect» due to the atypical language dominance. MRI confirmed complete disconnection of the affected hemisphere in both cases. No deterioration of verbal performance was observed at 4 months after surgery. The executive functions and attention improved. After one year follow-up Engel 1A outcome was achieved in one patient and in another — only nocturnal seizures were observed (Engel 2D). **Conclusion:** The left-sided functional hemispherectomy in adults leads to significant improvement in seizure control without deterioration of neuropsychological functions.

**Surgical treatment of focal cortical dysplasia in children with intractable epilepsy**

**Khachatryan W., Mamatkhonov M., Lebedev K., Abramov K.**

*A.L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute, the Branch of the Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Ministry of Healthcare, Saint Petersburg, Russia*

**Purpose:** To present the results of surgical treatment of medically refractory epilepsy (MRE) in children with focal cortical dysplasia (FCD). **Method:** A retrospective analysis of surgical treatment of 68 children and adolescents with MRE, examined and treated in the Department of Pediatric Neurosurgery A.L. Polenov RNRI from 2000 to 2012. Patient's age ranged from 1 to 18 years. Follow-up was at least 18 months. **Results:** MRI data revealed characteristic features of cortical dysplasia in 86.7% of patients. Temporal lobectomy was performed in 31 (54.6%) patients, extratemporal resection — in 22 (32.3%), multifocal resection, including temporal and extratemporal — in 15 (22.1%). Resections of dysplastic lesions supplemented multiple subpial transections in eloquent areas of the brain in 18 (26.5%). Histological examination defined FCD type I in 33 (48.5%), FCD type II in 27 (39.7%), and FCD type III (a and b) in 8 (11.8%) patients. Good outcome after surgical treatment was achieved in 49 patients (72.1%), including 37 (54.4%) with complete seizure-free outcome (Engel class I) and 12 (17.7%) with occasional fits (Engel class II). The results of surgery were significantly better in FCD type II group. In cases of cortical dysplasia type II good results were observed in 22 (81.5%) of 27, in cases of FCD type I — 25 (63.6%) of 33. After complete resection of FCD 42 (84%) of 50 patients had a good results. **Conclusion:** Surgical treatment of MRE in children with FCD leads to good outcomes with the cessation of seizures in most cases. Completeness of resection significantly determines the outcome of surgery. The results of treatment are better at FCD type II.

**Cytochrome P450 2D6\*10 (100C>T, rs1065852) genotype in Russian patients with epilepsy**

**Sivakova N.<sup>1</sup>, Shnayder N.<sup>2</sup>, Nasyrova R.<sup>1</sup>, Lipatova L.<sup>1</sup>, Teplyashina V.<sup>1</sup>, Sosina K.<sup>1</sup>, Bochanova E.<sup>2</sup>, Dmitrenko D.<sup>2</sup>, Artyuhov I.<sup>2</sup>, Neznanov N.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint Petersburg, Russia; <sup>2</sup>V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia*

**Introduction:** The gene CYP2D6 is of great interest also due to its highly polymorphic nature, and involvement in a high number of medication metabolisms. The presence of polymorphisms in the CYP2D6 gene may modulate enzyme level and activity, thereby affecting individual responses to pharmacological treatment. **Purpose:** The study of CYP2D6\*10 polymorphism prevalence in patients with epilepsy in the North-Western and the Siberian region of the Russia. **Materials and meth-**

**ods:** Allele and genotype frequency distributions of *CYP2D6\*10* (*100C>T*, *rs1065852*) genotypes and predicted phenotypes were analyzed in blood samples of 123 patients (53 patients from North-Western region and 69 patients from Siberian region) using polymerase chain reaction (PCR) in real time. **Results:** The *T/T*, *C/T*, and *C/C* genotype frequencies of the *CYP2D6\*10* allele were significantly different ( $p<0.01$ ) in two regional groups. The frequency of the wild homozygous variant *C/C* of *CYP2D6\*10* allele (extensive metabolizers) in the Siberian region was the highest, while the Nord-West region had the lowest frequency ( $p<0.001$ ), which are 82.6% and 64.2%, respectively. The frequency of the heterozygous variant *C/T* of the *CYP2D6\*10* allele (intermediate metabolizers) was significantly a bit high in the Nord-West region, while the Siberian region had the lowest frequency ( $p<0.001$ ), which are 35.8% and 17.4%, respectively. The homozygous variant *T/T* of the *CYP2D6\*10* allele (poor metabolizers) was not identified. **Conclusion:** The *C100T* polymorphism of the *CYP2D6* gene associated with several drug-induced reactions in patients with epilepsy. The differences in the prevalence of intermediate metabolizers in the North-Western and the Siberian regions of the Russia may be due to genetic drift and accumulation of alleles typical for European and Asian populations.

#### Gender features of female epilepsy in mono- and polytherapy AEDs groups

Odintsova G., Khachatryan W., Malyshev S., Ulitin A.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Neurosurgery, Saint Petersburg, Russia

**Purpose:** To investigate gender features of female epilepsy in mono- and polytherapy antiepileptic drugs groups. **Method:** The work was a part of prospective observation research of the antiepileptic drugs (AEDs) reproductive side effects in 155 WVE aged of 16–45 y.o. parted into 3 AEDs therapy groups: 1 gr. — monotherapy, 2 gr. — polytherapy, 3 gr. — no used. Epilepsy onset, catamenial epilepsy, reproductive complications were investigated. **Results:** 1 gr. included 68 patients (44%), 2 gr. — 67 (43%), 3 gr. — 20 women (13%). Average age of the surveyed women made 25 years. Resistant epilepsy prevailed in 2 gr. with disability in 40% ( $p<0.001$ ). Epilepsy onset before puberty — 1–9 y.o. were in 15%, in puberty — 10–18 y.o. — 59%, after puberty — older 18 y.o. — 26%. Differences were statistically significant above in puberty ( $p<0.001$ ). Prevalence of epilepsy onset in the integrated age range of 12–16 years was statistically reliable ( $p<0.001$ ). Disease onset was early in 2gr. without significant differences. The general indicator of catamenial epilepsy in cohort was 32% and above in 2 gr. (43%) in comparison with 1 (24%) and 3 (25%) groups ( $p<0.001$ ). The frequency of reproductive endocrine complications was 53%. Reproductive disturbances due to AEDs made 40%. AEDs polytherapy enlarged the frequency of reproductive disturbances and made 60% in 2 gr. in comparison with 1 (30%) and 3 (10%) groups ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** Gender aspects of female epilepsy were caused by influence of sexual hormones in pathogenesis. The epilepsy onset often occurred in periods of oestradiol production beginning and its ovulatory peaks. Catamenial epilepsy has to be considered as biomarker of drug resistance. Reproductive complications were frequent side effect of antiepileptic therapy and prevailed in resistant epilepsy. The reported study was funded by Russian humanitarian scientific fund according to the research project №15-06-10816.

#### Differential diagnosis of visual aura in migraine and epilepsy

Nesterova S., Abramov K., Odintsova G., Ulitin A.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

**Purpose:** The objective of this work was comparative clinical analysis of the visual aura in patients with migraine with aura and occipital epilepsy. **Method:** The study is based on clinical observation of 2 groups of patients: 99 with migraine and 155 with epilepsy. We have used clinical-neurological method and interviewing. **Results:** It was detected the frequency of migraine with aura 17% and occipital epilepsy — 3.2%. All patients with migraine with aura was observed visual aura (in 100%). Purely visual aura was found in 41% of patients (7 of 17). Visual aura was accompanied by a sensitive aura in 59% (10 of 17). Positive visual disturbances such as flickering, «sequins», glowing «flies», «sunbeams», scintillating scotoma were found in 14 patients (82%) and the negative visual phenomena such as scotoma and hemianopsia were found in 11 patients (65%). Hemianopsia occurred in 7 patients with migraine. Only 3 patients (18%) had exclusively negative symptoms — hemianopsia. Focal forms of epilepsy were 64.5%. Occipital epilepsy was found in 5 (5% for focal epilepsy). Visual aura before epileptic seizures wasn't observed in one patient, it preceded the oculomotor symptoms in 80% of cases (4 of 5). Epileptic visual aura typically manifests simple visual hallucinations (vision of colored dots or discs, bright sparks, multicolored circular or spherical form elements, ribbons, bright red staining of surrounding objects) or less complex visual hallucinations (images of any persons, individual body parts, shapes). **Conclusion:** Differential diagnosis of occipital epilepsy from migraine with aura can be difficult especially when there is no tonic or clonic motor manifestations. However, visual aura of migraine was different from aura in focal occipital epilepsy by visual images, dynamics and distribution of visual phenomena in the field of view, duration of the aura and time of occurrence of the subsequent headache. The reported study was funded by the Russian Foundation for Humanities research (RFHR) according to the research project №15-06-10816.

#### The role of CYP2C9 gene genotyping before the start of therapy for prevention of serum valproic acid accumulation during the treatment of epilepsy

Dmitrenko D.<sup>1</sup>, Shnyder N.<sup>1</sup>, Vlasov P.<sup>2</sup>, Zobova S.<sup>1, 3</sup>, Poveronova I.<sup>4</sup>, Kalinin V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>General Medical Faculty of A.I. Evdokimov Moscow State University of Dentistry, Department of Neurology, Moscow, Russia; <sup>3</sup>State Scientific Institute for Medical Problems of the North Siberian Division of Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia; <sup>4</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

**Purpose:** To evaluate the role of genotyping on SNPs of CYP2C9 gene rs1799853 and rs1057910 before the start of therapy for prevention of serum valproic acid (VPA) accumulation during the treatment of epilepsy. **Method:** 69 adult patients were divided into 2 groups by the time of genotyping. Group 1: 23 patients (genotyping was performed before the start of treatment; daily dose of VPA was initially reduced in carriers of CYP2C9\*1/\*2 or CYP2C9\*1/\*3 by 25%, and in CYP2C9\*2/\*3 by 50% compared to mean dose of CYP2C9\*1/\*1 according to our algorithm (2011)). Group 2: 46 patients (genotyping was done after the start of therapy, VPA dose was equal for all genotypes carriers). Genotyping was performed using TaqMan technology by quantitative RT-PCR. VPA concentration in blood serum was measured after 12 hours (therapeutic drug monitoring — TDM1) and 2 hours (TDM2) after the medicament receiving. **Results:** Group 1: average TDM2 and genotype frequency in CYP2C9\*1/\*1 carriers were  $53.7 \pm 6.5$  mg/mL and 65.2%, respectively; in CYP2C9\*1/\*2 and CYP2C9\*1/\*3 (genotype frequencies were 4.3% and

26.1%) TDM2 constituted to 49.7 mg/mL and 58.0±10.6 mg/mL, respectively; in compounds (4.3%) TDM2 was 54.0 mg/mL. Group 2: average TDM2 and genotype frequency in CYP2C9\*1/\*1 carriers were 83.5±4.6 mg/mL and 76.1%, respectively; in CYP2C9\*1/\*2 (19.6%) and CYP2C9\*1/\*3 (2.2%) the averages were 89.2±19.2 mg/mL and 65.3 mg/mL, respectively, in compounds (2.2%) TDM2 was 86.0 mg/mL. Averages TDM2 in group 1 and group 2 were 54.6±4.8 mg/mL and 84.3±4.9 mg/mL ( $p<0.01$ ). The effective dose for seizure prevention in group 1 was 800±74.8 mg and 13.3 mg/kg, in group 2 was 1184.7 mg, 16.2 mg/kg. **Conclusion:** Genotyping before initiating of VPA therapy has several advantages: in group 1 ADRs and VPA accumulation up to subtoxic and toxic levels were absent. In group 2 VPA accumulation were observed in 36.9% of patients.

#### Prevalence and characteristics of epileptic disorders in patients with supratentorial brain tumors

**Boldyreva S.<sup>1</sup>, Scherbuk A.<sup>1,2</sup>, Eroshenko M.<sup>1,2</sup>, Semenov A.<sup>1</sup>, Tiurin R.<sup>1,2</sup>, Zheltukhin A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Saint Petersburg Oncology Center, Neurosurgical, Saint Petersburg, Russia;* <sup>2</sup>*Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*

**Purpose:** Estimation of prevalence and characteristics of epilepsy in patients with supratentorial brain tumors. **Method:** Observational study of 204 patients with supratentorial brain tumors treated in neurosurgical oncology department since 01/01/2016 to 31/12/2016. All patients were examined by epileptologist. Diagnosis of epilepsy disorder was based on clinical and neurophysiological data. **Results:** Epileptic disorders were diagnosed in 110 patients (54%). 19 (17%) patients had single seizure and 69 (83%) fulfilled criteria for symptomatic partial epilepsy. Simple partial seizures were observed in 65 patients (59%), complex partial seizures in 17 patients (15%) and secondary generalized convulsive seizures in 70 patients (64%). In 88 cases (80% of patients with epileptic disorders and 43% of investigated cohort) seizure developed before tumor diagnosis was estimated. In 69 patients (63% and 34% respectively) seizures were the first symptom of tumor. During follow up period seizures occurred in 22 patients (20%): 10 patients developed epilepsy in 2–3 weeks after surgery, 2 during radiation therapy, 6 during chemotherapy and in 4 patients epilepsy developed due to tumor spreading. Out of 22 patients with late development of epilepsy 15 patients received prophylactic antiepileptic drug therapy. Out of 88 patients with epileptic disorder before tumor diagnosis was estimated 50 (57%) were seizure free after surgery during all follow up period, 29 of these patients (33%) were drug-free. Among 110 patients total seizures control was achieved in 71 cases (65%), partial control in 26 cases (23%). Pharmacoresistance was observed in 13 cases (12%). **Conclusion:** Epileptic disorders often pose a serious problem in treatment of patients with supratentorial brain tumors. Almost half of patients show only simple partial seizures that need precise diagnostic and can be missed by the patient and his family. In most cases epilepsy appears in early stage of the disease. Delayed seizure development is suspicious for tumor spreading.

#### Threatment approaches in pharmacoresistant childhood epilepsies

**Globo O.<sup>1</sup>, Kuzenkova L.<sup>1</sup>, Podkletnova T.<sup>1</sup>, Zhourkova N.<sup>2</sup>, Savost'yanov K.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*National Scientific Center of Children's Health, Psychoneurology, Moscow, Russia;* <sup>2</sup>*National Scientific Center of Children's Health, Molecular Genetic, Moscow, Russia*

**Purpose:** Childhood epilepsies a heterogeneous group of disorders and syndromes with different severity, prognosis and treatment. The purpose of study was to recognise the possible reason of nonadequate answer on AED treatment and to find the ways for overcome it.

**Methods:** 33 patients with different forms of epilepsy seizures frequency, illness duration aged from 3 months to 16 years not the candidate for surgical treatment have been studied. The long duration EEG, high resolution MRI, biochemical, lactate level, genetic investigation were performed to these children. **Results:** In 11 children the respiratory chain disorders confirmed by mtDNA sequence were found. Metabolic diseases were discovered in 8 patients: two glutaric aciduria type1, one propionic aciduria, one methylmalonic aciduria, one Gaucher type 3, one glycogenosis type6, two ceroid lipofuscinosis. In four children mutation in genes SCN8A, GRIN2A, KCNMA1 and duplication 15q11.2q13.3 were revealed. Five patients had genetic polymorphisms in CYP2C9, CYP2D6 and aggravation or not reduction of seizures while using the valproic acid in treatment. In other cases with normal MRI the reason of pharmacoresistant seizures was not discover yet. In children with metabolic disorders and energy metabolism disorders we use the specific therapy (diet, Lcarnitine, vitamins, enzyme replacement therapy etc) in cases which it possible, avoid valproic acid in treatment, as well we use the phenytoin in patient with potassium channel mutation. These treatment management leads to reduction in seizures frequency in epileptic patients or even to seizure free in some cases. **Conclusion:** The recognition and diagnostic of underlying the etiologies of intractable seizures improve the treatment management in many cases. Using the etiologic therapy as possible and rational antiepileptic treatment leads to better results in pediatric patients with previously intractable epilepsies.

#### The phenomenology of major depression in epilepsy

**Kustov G.<sup>1</sup>, Pochigaeva K.<sup>1</sup>, Gersamia A.<sup>1</sup>, Akzhigitov R.<sup>1</sup>, Yakovlev A.<sup>1</sup>, Guekht A.<sup>1</sup>, Hesdaorffer D.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russia;* <sup>2</sup>*GH Sergievsky Center, and Department of Epidemiology, Columbia University, New York, NY, United States*

Interictal dysphoric disorder (IDD) was first described as a pleomorphic affective syndrome specific for people with epilepsy. Further studies showed that IDD also occurred in migraine, leading to a hypothesis that IDD might be an organic affective syndrome in patients with neurological disorders. This assumption cannot be confirmed as there is no information on occurrence of IDD in people with depression without neurological disorders. The aim of our study is to assess whether IDD is associated with depression in patients with epilepsy, or is a nonspecific syndrome in patients with depression without neurological disorders. Patients between 18 and 45 years of age with depression (DSM IV criteria confirmed with SCID-1) and epilepsy were compared to patients with depression only. Clinical characteristics were assessed using the BDI, BAI, MDQ, PHQ-9 and IDDI. Preliminary results show that IDD was found in 88% (40/45) of patients with depression and epilepsy and 90% (54/60) of patients with depression only. The two groups differed significantly by the severity of depression as assessed by the BDI ( $p=0.027$ ) and PHQ-9 ( $p=0.0009$ ). No difference was found between groups in regard to the total IDDI score and inventory subscores, as well as the BAI and MDQ scores. In the combined study population, patients with IDD had significantly higher depression scores (BDI I:  $p=0.034$ ; PHQ-9:  $p=0.034$ ) and anxiety BAI scores ( $p<0.001$ ), compared to persons without IDD. In those with epilepsy and those with depression without neurological disorders, a correlation was found between IDDI scores and BAI anxiety scores ( $r=0.61$ ,  $p<0.001$  and  $r=0.30$ ,  $p=0.029$ , respectively). These preliminary results suggest that IDD is not specific to organic neurologic disorders. In those with depression and no neurologic disorder, depression symptoms may be mixed with IDD and should be accounted for when studying this disorder.