

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №1

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Связь качества жизни с приверженностью к лечению и удержанием на терапии у пациентов с эпилепсией

Лусникова И.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117513, Россия)

Для контактов: Лусникова Ия Владимировна, e-mail: Lusnikova@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: продемонстрировать взаимные влияния качества жизни, приверженности к получаемой противосудорожной терапии и удержания на терапии у пациентов с эпилепсией.

Материал и методы. Проведен аналитический обзор исследований иностранных авторов (приоритетными считались опубликованные за период 2016–2021 гг.), посвященных изучению влияния различных факторов на приверженность к терапии пациентов с эпилепсией. Поиск осуществляли в англоязычных базах данных (PubMed/MEDLINE, ClinicalKey) с использованием ключевых слов и словосочетаний на английском языке: “epilepsy AND quality of life AND adherence to therapy”, “epilepsy AND quality of life AND retention on therapy”, “epilepsy AND adherence to therapy”, “compliance AND epilepsy AND quality of life”, “adherence to therapy AND retention on therapy AND epilepsy”, “nonadherence to therapy AND epilepsy AND quality of life”. После процедуры отбора в обзор включено 22 научных публикации.

Результаты. Выявлены факторы, оказывающие негативное влияние на приверженность к терапии (сопутствующие когнитивные нарушения, сочетание отсутствия контроля над приступами и наличия нежелательных эффектов от приема препарата, депрессия и тревога, необходимость изменения образа жизни для приема препарата, озабоченность потенциальными негативными последствиями приема препарата, наличие у пациента недавних неконтролируемых приступов, отсутствие профессиональной реализации, высокая кратность приема препарата, проблемы в отношениях между врачом и пациентом, недостаточная социальная поддержка), и факторы, влияющие положительно (эмоциональная поддержка со стороны врача, установление партнерских отношений между врачом и пациентом).

Заключение. Существует взаимосвязь между качеством жизни пациента и его комплаентностью. Приверженность к терапии наряду с тяжестью течения эпилепсии является значимым фактором, влияющим на качество жизни людей с эпилепсией. Он играет важную роль в достижении эффективности лечения. Возможность длительного удержания на противосудорожной терапии также взаимно коррелирует с качеством жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, качество жизни, приверженность к терапии, удержание на терапии, комплаентность.

Статья поступила: 25.03.2021 г.; **в доработанном виде:** 02.02.2022 г.; **принята к печати:** 04.03.2022 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Лусникова И.В. Связь качества жизни с приверженностью к лечению и удержанием на терапии у пациентов с эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (1): 65–73. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.069>.

A relation between the quality of life of patients with epilepsy and adherence to treatment as well as retention on therapy

Lusnikova I.V.

Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanov Str., Moscow 117513, Russia)

Corresponding author: Iya V. Lusnikova, e-mail: Lusnikova@rambler.ru**SUMMARY****Objective:** to demonstrate the mutual influence of the quality of patients's life during epilepsy, adherence to received anticonvulsant therapy and retention on therapy.**Material and methods.** We conducted an analytical review of studies published by foreign authors in recent years (published within 2016–2021 were considered of top priority), devoted to the influence of various factors on adherence to therapy in patients with epilepsy. A search for relevant publications was conducted in English-language databases (PubMed/MEDLINE, ClinicalKey) by using key words and phrases: “epilepsy AND quality of life AND adherence to therapy”, “epilepsy AND quality of life AND retention on therapy”, “epilepsy AND adherence to therapy”, “compliance AND epilepsy AND quality of life”, “adherence to therapy AND retention on therapy AND epilepsy”, “nonadherence to therapy AND epilepsy AND quality of life”. After the selection procedure, 22 scientific publications were included in the review.**Results.** Factors that have a negative impact on adherence to therapy have been identified (comorbid cognitive impairment, the combination of lack of control over seizures and the presence of adverse events after drug administration, depression and anxiety, the need to change the lifestyle for taking the drug, concern about the potential negative consequences of taking the drug, recent uncontrolled seizures, lack of professional implementation, high frequency of taking the drug, problems with doctor-patient relationship, insufficient social support), and factors that have a positive impact (emotional support from the doctor, establishing doctor-patient partnership).**Conclusion.** There is a relationship between the patient's quality of life and adherence to therapy. Patient adherence to therapy is important for the effectiveness of epilepsy treatment and, along with the severity of epilepsy, is a significant factor affecting the quality of patients' life during epilepsy. An opportunity for long-term retention on anticonvulsant therapy also has a cross-correlation with quality of life.**KEYWORDS**

Epilepsy, quality of life, adherence to therapy, retention on therapy, compliance.

Received: 25.03.2021; **in the revised form:** 02.02.2022; **accepted:** 04.03.2022**Conflict of interests**

The author declares no conflict of interest regarding this publication.

For citationLusnikova I.V. A relation between the quality of life of patients with epilepsy and adherence to treatment as well as retention on therapy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (1): 65–73 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.069>.**ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION**

Всемирная организация здравоохранения определяет качество жизни (КЖ) пациента как восприятие индивидом своего положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых он живет, а также в связи с его целями, ожиданиями, стандартами и проблемами [1, 2]. КЖ пациента с эпилепсией является важным интегративным критерием оценки эффективности лечения с позиции улучшения не только биомедицинских показателей, но и параметров жизни в целом.

Проблема качества жизни пациентов с эпилепсией, впервые появившаяся в зарубежной литературе в связи с выходом на рынок новых противосудорожных пре-

паратов, характеризовавшихся лучшей переносимостью, в нашей стране привлекла широкое внимание с середины 1990-х гг. прошлого столетия [3–6], начиная с диссертационных работ А.О. Хабибовой (1998 г.), Ф.К. Дзугаевой (2004 г.), В.А. Михайлова (2008 г.), Э.Г. Меликян (2011 г.). Огромный пул статей и глав монографий под руководством В.А. Карлова, А.Б. Гехт, Н.Г. Незнанова свидетельствует о том, что эта тема остается актуальной и в настоящее время, находя отражение в современных отечественных диссертациях (О.С. Иноземцева, 2018 г.). Сохраняется интерес к этой проблеме и в работах зарубежных авторов.

Одним их основных инструментов, использующихся для оценки КЖ пациентов, являются опросники. К на-

стоящему времени разработано и используется 24 неспецифических и 21 специфический опросник, которые различаются расстановкой акцентов на те или иные аспекты восприятия пациентом качества своей жизни [2, 7]. Однако общепринятого «золотого стандарта» оценки КЖ на сегодняшний день нет.

Среди наиболее надежных и валидных, используемых в течение длительного времени и имеющих определенные специфические критерии, такие как влияние побочных эффектов противосудорожных препаратов (ПСП), роль частоты и тяжести приступов, можно назвать ряд опросников QOLIE (англ. Quality of Life in Epilepsy Inventory), различающихся между собой степенью подробности. Наиболее детализированный из них QOLIE-89 применяется для взрослых пациентов со средней и низкой частотой приступов, которым планируется хирургическое лечение эпилепсии. Более краткой является шкала QOLIE-31 [5, 6, 8, 9]. Для скрининговой оценки КЖ пациентов с эпилепсией можно использовать QOLIE-10 [5, 6, 10]. Существует специальная модификация шкалы, созданная для объективизации мнения подростков о влиянии эпилепсии на их жизнь, – QOLIE-AD-48.

В арсенале исследователей также имеется Ливерпульская батарея тестов по КЖ (англ. Liverpool Quality of Life Battery). Шкала The Life Fulfillment Scale оценивает аспекты КЖ, связанные с удовлетворенностью жизнью, опросник NEWQOL (англ. Quality of Life in Newly Diagnosed Epilepsy) специально разработан для оценки КЖ у пациентов с впервые выявленной эпилепсией [5, 6]. Вашингтонский психосоциальный опросник для оценки приступов (англ. Washington Psychosocial Seizure Inventory, WPSI) выявляет влияние эпилепсии на психосоциальные аспекты жизни пациентов (влияние на трудоустройство, самооценку пациента, развитие стигматизации, тревоги и депрессии). Опросник ESI-55 (англ. Epilepsy Seizure Inventory) применяется для оценки КЖ пациентов, перенесших хирургическое лечение эпилепсии¹.

Проблема приверженности к противосудорожной терапии, как и полвека назад, остается остро актуальной в настоящее время. Исследованию факторов, влияющих на комплаентность, посвящено значительное количество публикаций ведущих отечественных эпилептологов (В.А. Карлова, Г.Н. Авакяна, Е.Д. Белоусовой, Н.Г. Незнанова, В.А. Михайлова). Высокий интерес к данной теме сохраняется и у зарубежных коллег. В середине прошлого века термин «комплаентность» («податливость»), обозначающий соблюдение больным режима и схемы лечения [6, 11–15], широко использовался в научных публикациях. При смене модели взаимодействия в отношениях «врач–пациент» с патерналистской на модель сотрудничества вместо более категоричного термина non-compliance («некомплаентность», который указывает на девиантное поведение пациента, появился термин concordance («согласие»), который в текущий момент практически

вытеснен термином adherence («приверженность»), определяющим степень соблюдения рекомендаций врача. В настоящее время термин «комплаентность» используется, как правило, лишь для отражения факта количественного применения ПСП [16].

Цель – продемонстрировать взаимные влияния качества жизни, приверженности к получаемой противосудорожной терапии и удержания на терапии у пациентов с эпилепсией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Поиск статей осуществляли в англоязычных базах данных (PubMed/MEDLINE, ClinicalKey) с использованием ключевых слов и словосочетаний на английском языке: “epilepsy AND quality of life AND adherence to therapy”, “epilepsy AND quality of life AND retention on therapy”, “epilepsy AND adherence to therapy”, “compliance AND epilepsy AND quality of life”, “adherence to therapy AND retention on therapy AND epilepsy”, “nonadherence to therapy AND epilepsy AND quality of life”. В период с 23 декабря по 23 марта 2021 г. были проанализированы полнотекстовые публикации оригинальных исследований на английском языке. В базах данных найдено 188 статей. Дополнительно через другие источники идентифицировано еще 4 публикации. После удаления дублирующих текстов, тщательно проведенного скрининга, оценки полнотекстовых статей на приемлемость в соответствии с критериями отбора в анализ включено 22 научных публикации. При отсутствии жестких ограничений по времени публикации приоритет был отдан исследованиям за период 2016–2021 гг.

Критериями включения в анализ были:

- методология «случай–контроль»;
- когортная методология;
- перекрестная методология.

Критерий исключения: статьи с данными, не относящимися к теме.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Негативные последствия недостаточной приверженности к терапии / Negative consequences of insufficient adherence to therapy

В настоящее время не подвергается сомнению факт, что регулярный прием противосудорожной терапии практически у 70% пациентов является залогом возможности достижения свободы от приступов. Несмотря на это, приверженность к терапии у пациентов с эпилепсией остается весьма невысокой. По результатам анализа статей с 2008 по 2015 гг. G. O'Rourke et al. выявили колебание показателей отсутствия приверженности к ПСП в различных исследованиях от 29% до 66% среди взрослых больных эпилепсией [17]. Столь

¹ Иноземцева О.С. Качество жизни у взрослых больных криптогенной эпилепсией. Дис. ... канд. мед. наук: М., 2018.

высокий процент отсутствия приверженности к лечению вызывает обоснованную тревогу. Сохраняющиеся приступы могут сопровождаться падениями, что в свою очередь приводит к росту частоты переломов, травм и автомобильных аварий, а следовательно, и к повышению смертности [5, 6, 18]. Отсутствие приверженности является причиной увеличения риска развития судорожного эпилептического статуса [19] и синдрома внезапной смерти (англ. sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) [5, 20]. Недостаточная приверженность к терапии – одна из причин псевдорезистентности, а следовательно, и увеличения затрат со стороны здравоохранения на лечение данных больных (вследствие большего числа посещений отделений неотложной помощи и госпитализаций в стационары).

Необходимо иметь в виду, что для большинства пациентов эпилепсия представляет собой пожизненное состояние. Это значит, что пациент, находящийся на терапии эпилепсии, будет проживать различные периоды своего жизненного цикла (пубертат, фертильность, пожилой возраст) с присоединяющимися коморбидными заболеваниями и состояниями, а значит, и с сопутствующей терапией [5, 6, 21].

Помимо этого, более 1/3 пациентов демонстрируют неадекватный контроль приступов при монотерапии и, следовательно, нуждаются в комбинированных схемах ПСП [22]. Поэтому еще на стадии стартовой терапии эпилепсии более предпочтительно назначение препаратов с хорошим профилем фармакокинетики, т.к. изначально создаются благоприятные условия для возможных последующих межлекарственных взаимодействий.

Факторы, влияющие на приверженность к терапии / Factors affecting adherence to therapy

Ответу на вопрос о том, какие факторы могут оказывать воздействие на приверженность к терапии пациентов с эпилепсией, посвящено немало исследований. Факторы, влияющие на приверженность к терапии, можно условно разделить на четыре группы.

Факторы, связанные с пациентом

К факторам, связанным с пациентом, можно отнести [23, 24]:

- осведомленность пациента о характере своего заболевания, принципах терапии эпилепсии;
- мотивацию, по которой больной решает следовать врачебным рекомендациям;
- предубеждения пациента;
- коморбидные состояния;
- возраст.

В частности, негативно на приверженность к противосудорожной терапии влияют наличие у больного когнитивных нарушений, развитие депрессии, дискомфорт от необходимости изменения образа жизни для своевременного приема препарата. Отсутствие профессиональной реализации также может стать причиной снижения приверженности к терапии [2].

В работе S.C. Chapman et al. (2014 г.) показано, что большинство пациентов (84,9% из 398 участников) соглашались с необходимостью приема противосудорожной терапии, однако более 1/3 из них выражали сильную озабоченность по поводу потенциальных негативных последствий приема ПСП, что отрицательно сказывалось на приверженности к терапии [25].

R. Kuzmanova et al. (2018 г.) выявили статистически значимую прямую зависимость между количеством пациентов с плохой приверженностью к терапии и отсутствием профессиональной деятельности или образования [26].

Молодой возраст больных также является фактором, негативно влияющим на приверженность к терапии, а степень соблюдения рекомендаций врача повышается с возрастом [17, 23, 27]. В данном случае прием препарата рассматривается пациентом как стигматизирующая ситуация, напоминающая о наличии хронического заболевания [2]. Помимо этого, навыки управления лекарствами развиваются с возрастом. В исследовании С.М. Ferrari et al. (2013 г.) продемонстрировано, что увеличение возраста пациента на 1 год приводит к снижению вероятности несоблюдения терапии на 3% [28].

Факторы, связанные с врачом

К связанным с врачом факторам, оказывающим влияние на приверженность пациента к терапии, прежде всего следует отнести [24]:

- наличие или отсутствие доверия к доктору;
- личный авторитет врача;
- регулярность визитов к специалисту (в последнее время не всегда легко осуществимое для пациентов с эпилепсией).

Эмоциональная поддержка со стороны врача, установление партнерских отношений между врачом и пациентом, а также регулярное проведение школ пациентов могут положительно сказаться на приверженности к терапии [5, 6].

Социальные факторы

Среди наиболее значимых социальных факторов, влияющих на приверженность пациента к терапии, можно назвать:

- доступность ПСП (их наличие в аптечной сети, стоимость, возможность льготного обеспечения);
- доступность медицинской помощи;
- поддержка и понимание со стороны семьи.

Факторы, связанные с терапией

И наконец, к группе факторов, связанных непосредственно с терапией, относятся [5, 6, 12, 27, 29, 30]:

- эффективность препарата;
- наличие побочных эффектов (дозозависимых, по типу идиосинкразии, хронических, оказывающих влияние на коморбидные состояния, тератогенность и др.);
- потенциал межлекарственных взаимодействий, фармакокинетика;
- лекарственная форма.

В работе R. Kuzmanova et al. выявлена прямая корреляция числа больных с плохой приверженностью к терапии с частотой эпилептических приступов, количеством ПСП, принимаемых пациентом в настоящее время и в предыдущей терапии, наличием сочетания плохого контроля над приступами и проявления нежелательных эффектов от терапии, ставшим причиной смены предыдущей терапии [26].

Среди факторов, определяющих низкую приверженность к лечению и снижение КЖ пациентов, наиболее часто отмечаются недостаточная эффективность терапии (которая является, в частности, причиной неудовлетворенности лечением), несоблюдение режима терапии со стороны больного, появление побочных эффектов ПСП, обусловленных неблагоприятными профилями переносимости [27, 30, 31], и развитие неприемлемых токсических эффектов в результате лекарственных взаимодействий между различными ПСП или между ПСП и препаратами сопутствующей терапии [32].

Связь приверженности с качеством жизни пациентов с эпилепсией / The relationship of adherence and quality of life of patients with epilepsy

G. O'Rourke и J.J. O'Brien (2017 г.) провели анализ 8 исследований, отобранных из 1916 публикаций, который показал, что отсутствие приверженности к ПСП отрицательно влияет на КЖ пациентов из-за плохого контроля приступов [17]. Наиболее значимыми препятствиями оказались следующие факторы:

- специфические (как правило, негативные) представления о препаратах;
- наличие у пациента симптомов депрессии или тревоги, которые снижали мотивацию своевременного приема препаратов;
- необходимость изменения образа жизни для организации приема лекарств;
- высокая кратность приема препаратов (3 и более раза в день), также отмеченная в работах O. Henning et al. [23], T.W. May et al. [27] и F. Laville et al. [30];
- проблемы в отношениях между врачом и пациентом;
- недостаточная социальная поддержка;
- наличие у пациента недавних неконтролируемых приступов.

Последний фактор замыкает патологическое кольцо обратной связи: неконтролируемые приступы – отсутствие приверженности пациента к терапии – снижение эффективности терапии – сохранение приступов [17].

Следует отметить, что по мере увеличения количества исследований, выявляющих препятствия для соблюдения противосудорожной терапии, стали накапливаться и противоречивые результаты влияния одних и тех же факторов на приверженность к лечению. Вероятно, популяционные, географические и методологические различия когорт обследованных пациентов становятся основными причинами данных противоречий. С одной стороны, в работе индийских исследователей

J.E. Zeber et al. (2013 г.) показано, что страх возможного возникновения или развитие побочных эффектов препаратов (особенно таких, как когнитивные нарушения или увеличение веса) приводит к снижению приверженности к ПСП [33]. С другой стороны, в публикации палестинских коллег W.M. Sweileh et al. (2011 г.) приверженность зависит не от возникновения побочных эффектов, а от эффективности лечения [34].

Исследование, опубликованное американскими авторами L.A. Copeland и M.J. Pugh (2010 г.), доказывает, что хорошо контролируемая эпилепсия приводит к снижению приверженности [35], а в работе африканских коллег A. Harimanana et al. (2013 г.) сделан вывод, что улучшению приверженности способствует меньшая частота приступов [36]. Ими же показано, что монотерапия увеличивает показатели приверженности, в то время как для британской популяции пациентов в исследовании D. Buck et al. (1997 г.) характерны более высокие показатели приверженности среди взрослых пациентов с эпилепсией на политерапии (вследствие большей убежденности в необходимости лечения) [37].

Поперечное исследование длительностью 6 мес, проведенное в отделении неврологии государственной больницы третичного уровня в Мумбаи (Индия) и включившее 313 пациентов с эпилепсией в возрасте от 18 до 84 лет, показало, что для данной выборки основными факторами, оказывающими влияние на приверженность к лечению, были продолжительность периода отсутствия лекарств в государственном секторе и ежемесячная стоимость препаратов в частном секторе. Обращает на себя внимание низкий социальный статус участников данного исследования: 40% пациентов имели образование не выше начальной школы, 40% участников – безработные. Для данной когорты больных другие критерии не оказывали существенного влияния на приверженность к терапии [38].

Исследование болгарских авторов R. Kuzmanova et al. (2018 г.) выявило статистически значимую зависимость между наличием хорошей приверженности к терапии и профессиональной или академической деятельностью. Большая часть пациентов с профессиональной/академической деятельностью (66%) демонстрировали хорошее соблюдение режима лечения, в то время как большинство безработных (58%) не соблюдали рекомендованную терапию. Анализ включил 131 пациента с эпилепсией без коморбидных соматических, неврологических и психических патологий, требующих дополнительного лечения, с длительностью заболевания более 1 года. Было выявлено, что больные, приверженные рекомендованной противосудорожной терапии, имеют более высокие показатели как опросника в целом (использовалась шкала QOLIE-89), так и большинства его подшкал. Наиболее значимое улучшение наблюдалось по разделам «влияние лекарств», «ухудшение здоровья», «боязнь приступа», «роль психических ограничений» и «физическое здоровье». В группе пациентов с хорошей приверженностью к терапии ПСП отмечена более высокая корреляция с лучшим КЖ. Показано, что недостаточная

эффективность лечения при хорошей переносимости, так же как и сочетание эффективного контроля приступов с развитием побочных эффектов в предшествующей терапии, не оказывают существенного влияния на приверженность к последующей терапии. Ситуация кардинально менялась, когда пациенты на фоне терапии не только не достигали контроля над приступами, но и приобретали побочные эффекты, особенно в виде неврологических или психиатрических симптомов. В результате был сделан вывод, что больные с лучшей приверженностью к терапии более оптимистично относятся к своему здоровью, имеют более высокое КЖ, лучший эмоциональный статус и лучшее физическое здоровье [26].

Влияние удержания на терапии на качество жизни пациентов с эпилепсией / The effect of retention on therapy on the quality of life of patients with epilepsy

В настоящее время накапливаются данные по сравнению длительности удержания на терапии различными ПСП с учетом их эффективности и переносимости.

Ретроспективный анализ эффективности и переносимости в монотерапии лакосамида и пролонгированной формы карбамазепина с учетом увеличения числа сопутствующих заболеваний был проведен на базе двух двойных слепых исследований у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией. Лакосамид принимался в суточной дозе 200–600 мг/сут, пролонгированная форма карбамазепина – в дозе 400–1200 мг/сут. Период наблюдения составил 2 года. Состояние пациентов, достигших 6-месячного бесприступного периода, оценивали спустя 12 мес. Двухлетняя монотерапия лакосамидом показала его хорошую эффективность и переносимость. Уровень прерывания терапии из-за нежелательных явлений, связанных с лечением, нарастал с увеличением числа сопутствующих заболеваний, но был существенно ниже по сравнению с показателями у больных, принимавших карбамазепин. При применении карбамазепина у пациентов с тремя и более сопутствующими заболеваниями отмечено значительное ухудшение переносимости [39].

В исследовании J. Mäkinen et al. (2017 г.), посвященном сравнению эффективности восьми противоэпилептических препаратов (лакосамида, ламотриджина, леветирацетама, клобазама, топирамата, зонисамида, прегабалина и габапентина) у взрослых с фокальной рефрактерной эпилепсией с учетом влияния возраста, пола и последовательности, в которой препараты были выведены на рынок Финляндии, приняли участие 507 пациентов. Период наблюдения длился до 36 мес. Наилучший результат 3-летнего удержания на препарате показал лакосамид: сохранили прием препарата 137 (77,1%) больных. Также хорошее удержание на терапии отмечено при приеме ламотриджина и леветирацетама

(68,3% и 66,7% соответственно). Основной причиной отмены лакосамида являлось развитие побочных эффектов (13 пациентов, которые прекратили прием препарата, составили 50%). Процент отказа от лечения лакосамидом вследствие его неэффективности составил всего 19,2% (5 пациентов), что говорит о высокой эффективности препарата. Авторы заключили, что наибольшую эффективность показали лакосамид, леветирацетам и клобазам [40].

Цель исследования, проведенного в 2019 г. индийскими авторами R. Shafiqur et al., состояла в оценке пяти ПСП (леветирацетам, фенитоин, вальпроат, окскарбазепин, лакосамид) по таким критериям, как эффективность в купировании приступов, улучшение КЖ и наличие нежелательных явлений. В исследовании принял участие 81 пациент в возрасте старше 10 лет, для оценки КЖ использовали опросник QOLIE-31 (наибольший балл указали больные, принимавшие леветирацетам и лакосамид), а для оценки приверженности к лечению – шкала Мориски (наилучшие результаты отмечены при приеме окскарбазепина и лакосамида). В результате был сделан вывод, что леветирацетам, лакосамид и окскарбазепин в сравнении с вальпроатом и фенитоином демонстрируют лучший контроль над приступами, меньшее количество нежелательных явлений и более высокий балл при оценке КЖ [41].

Иранское проспективное исследование, включившее 807 пациентов с эпилепсией, оценивало связь между приверженностью к противоэпилептической терапии и КЖ. Длительность исследования составила 18 мес. Для определения степени приверженности использовали шкалу Medication Adherence Rating Scale 5 (MARS-5), КЖ оценивали по Ливерпульской шкале тяжести приступов (англ. Liverpool Seizure Severity Scale, LSSS) и опроснику QOLIE-31. Кроме того, определяли уровень ПСП в сыворотке крови. Авторы заключили, что наряду со степенью тяжести течения эпилепсии приверженность к терапии ПСП является не менее значимым фактором, влияющим на КЖ людей с эпилепсией [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Таким образом, существует тесная двусторонняя связь между КЖ пациента с эпилепсией и его приверженностью к терапии. Неудовлетворенность лечением, низкая приверженность являются основными причинами устойчивого недостаточного контроля над приступами. Учитывая, что одной из основных наших задач является повышение КЖ больных эпилепсией, необходимо направить усилия на повышение приверженности к терапии как за счет факторов, связанных с врачом, так и за счет выбора оптимальной терапии с предпочтением эффективных, хорошо переносимых, имеющих благоприятный фармакокинетический профиль препаратов.

ЛИТЕРАТУРА:

- WHOQOL: Measuring quality of life. Geneva: World Health Organization; 1997. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63482/WHO_MSA_MNH_PSF_97.4.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата обращения 17.01.2022).
- Незнанов Н.Г., Громов С.А., Михайлов В.А. и др. Эпилепсия, качество жизни, лечение. СПб.: ВМА; 2005: 294 с.
- Громов С.А., Беги Е., Михайлов В.А., Липатова Л.В. Эпидемиология эпилепсии и риск ухудшения качества жизни больных. *Неврологический журнал*. 1996; 1 (2): 27–30.
- Duncan J.C. Medical factors affecting quality of life in patients with epilepsy. In: Chadwick D. (Ed.) *Quality of life and quality of care in epilepsy*. Oxford: Alden Press; 1990: 80–7.
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2010: 720 с.
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ; 2019: 896 с.
- Ayanda K.A., Sulyman D. Determinants of quality of life in adults living with epilepsy. *Ann Afr Med*. 2020; 19 (3): 164–9. https://doi.org/10.4103/aam.aam_20_18.
- Cramer J.A., Perrine K., Devinsky O., et al. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998; 39 (1): 81–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01278.x>.
- Guekht A., Gusev E., Kurkina I., et al. Epidemiology and quality of life of epilepsy patients in Moscow, Russia. *Eur J Neurol*. 2000; 7 (Suppl. 3): 13.
- Cramer J., Perrine K., Devinsky O., Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia*. 1996; 37 (6): 577–82. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00612.x>.
- Leppik I.E. Compliance during treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 1988; 29 (Suppl. 2): S79–84. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1988.tb05801.x>.
- Белоусова Е.Д. Проблема комплаентности у пациентов, страдающих эпилепсией. *РМЖ*. 2009; 17 (5): 380–3.
- Лутова Н.Б., Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Комплаенс в психиатрии и способ его оценки. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008; 10 (1): 8–12.
- Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г. и др. Проблемы эпилептологии. Ключевые приоритеты, задачи, вызовы и способы их решения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (4): 395–406. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.4.395-406>.
- Мироненко Ю.Е., Михайлов В.А., Липатова Л.В. и др. Клинико-социальные и психологические аспекты комплаентности при локально обусловленной эпилепсией. В кн.: Незнанов Н.Г., Михайлов В.А. (ред.) *Эпилептология в системе нейронаук. Сборник тезисов конференции*. СПб.: 2015: 131–2.
- Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардио-васкулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (1): 91–5. <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-91-95>.
- O'Rourke G., O'Brien J.J. Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure*. 2017; 45: 160–8. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.006>.
- Faught R.E., Duh M.S., Weiner J.R., et al. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM study. *Neurology*. 2008; 71 (20): 1572–8. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9>.
- Skinner H.J., Durbon-Murcia S.A., Thompson A.R., et al. Adult convulsive status epilepticus in the developing country of Honduras. *Seizure*. 2010; 19 (6): 363–7. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.05.007>.
- Lathers C.M., Koehlar S.A., Wecht C.H., Schraeder P.L. Forensic antiepileptic drug levels in autopsy cases of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011; 22 (4): 778–85. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.10.011>.
- Гехт А.Б. Качество жизни больных эпилепсией. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – диагностика, лечение, социальные аспекты». М.: 2005: 120–5.
- Kwan P., Schachter S.C., Brodie M.J. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 919–26. <http://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>.
- Henning O., Johannessen Landmark C., Nakken K.O., Lossius M.I. Nonadherence to treatment regimens in epilepsy from the patient's perspective and predisposing factors: differences between intentional and unintentional lack of adherence. *Epilepsia*. 2019; 60 (5): e58–62. <https://doi.org/10.1111/epi.14734>.
- Banks J., Varley J., Fitzsimons M., Doherty C.P. Self-reported antiepilepsy medication adherence and its connection to perception of medication error. *Epilepsy Behav*. 2020; 104 (Pt. A): 106896. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106896>.
- Chapman S.C.E., Horne R., Chater A., et al. Patients' perspectives on antiepileptic medication: Relationships between beliefs about medicines and adherence among patients with epilepsy in UK primary care. *Epilepsy Behav*. 2014; 31: 312–20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.016>.
- Kuzmanova R., Stefanova I., Stambolieva K. Significance of noncompliance when treating patients with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*. 2018; 52 (2): 215–21. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.10.005>.
- May T.W., Berkenfeld R., Dennig D., et al. Patients' perspectives on management and barriers of regular antiepileptic drug intake. *Epilepsy Behav*. 2018; 79: 162–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.039>.
- Ferrari C.M., Cardosa de Sousa R.M., Castro L.H. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure*. 2013; 22 (5): 384–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.006>.
- Воронкова К.В., Пылаева О.А., Холин А.А. и др. Побочные эффекты антиэпилептической терапии – современное состояние проблемы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (10-2): 44–51.
- Laville F., Montana M., Roux N., et al. Factors limiting adherence to antiepileptic treatment: a French online patient survey. *J Clin Pharm Ther*. 2018; 43 (1): 73–9. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12615>.
- Hamer H., Baulac M., McMurray R., Kockelmann E. Retention, dosing, tolerability and patient reported seizure outcome of Zonisamide as only add-on treatment under real-life conditions in adult patients with partial onset seizures: results of the observational study ZOOM. *Seizure*. 2016; 34: 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.001>.
- Brodie M.J., Mintzer S., Pack A.M., et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 11–27. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x>.
- Zeber J.E., Tang F., Zhu G., et al. Self-reported adherence in patients with epilepsy who missed their medications and reasons for nonadherence in China. *Epilepsy Behav*. 2013; 27 (1): 85–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.12.022>.
- Sweilch W.M., Ihbesh M.S., Jarar I.S., et al. Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011; 21 (3): 301–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.011>.
- Copeland L.A., Pugh M.J. Variation in antiepileptic drug adherence among older patients with new-onset epilepsy. *Ann Pharmacother*. 2010; 44 (12): 1896–904. <https://doi.org/10.1345/aph.1P385>.
- Harimanana A., Clavel S., Chivorakul P., et al. Associated factors with adherence to antiepileptic drug in the capital city of Lao PDR. *Epilepsy Res*. 2013; 104 (1–2): 158–66. <http://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2012.10.008>.
- Buck D., Jacoby A., Baker G.A., Chadwick D.W. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimens. *Seizure*. 1997; 6 (2): 87–93. [http://doi.org/10.1016/s1059-1311\(97\)80060-x](http://doi.org/10.1016/s1059-1311(97)80060-x).
- Honnekeri B., Rane S., Vast R., Khadilkar S.V. Between the person and the pill: factors affecting medication adherence in epilepsy patients. *J Assoc Physicians India*. 2018; 66 (7): 24–6.
- Ben-Menachem E., Grebe H.P., Terada K., et al. Long-term safety and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2019; 60 (12): 2437–47. <http://doi.org/10.1111/epi.16381>.
- Mäkinen J., Peltola J., Raitanen J., et al. Comparative effectiveness

- of eight antiepileptic drugs in adults with focal refractory epilepsy: the influence of age, gender, and the sequence in which drugs were introduced onto the market. *J Neurol*. 2017; 264 (7): 1345–53. <http://doi.org/10.1007/s00415-017-8526-8>.
41. Shafiqur R., Syed A.A., Syeda J.K., et al. Comparison of anti-epileptic drugs in terms of treatment outcomes, adverse effects and quality of life. *J Clin Diagnostic Res*. 2019; 13 (10): FC01–7. <http://doi.org/10.7860/jcdr/2019/41895.13228>.
42. Lin C.Y., Chen H., Pakpou A.H. Correlation between adherence to antiepileptic drugs and quality of life in patients with epilepsy: a longitudinal study. *Epilepsy Behav*. 2016; 63: 103–8. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.042>.

REFERENCES:

1. WHOQOL: Measuring quality of life. Geneva: World Health Organization; 1997. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63482/WHO_MSA_MNH_PSF_97.4.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed 17.01.2022).
2. Neznanov N.G., Gromov S.A., Mikhailov V.A., et al. Epilepsy, quality of life, treatment. St. Petersburg: VMA; 2005: 294 pp. (in Russ.).
3. Gromov S.A., Begi E., Mikhailov V.A., Lipatova L.V. Epidemiology of epilepsy and the risk of deterioration in the quality of life of patients. *The Neurological Journal*. 1996; 1 (2): 27–30 (in Russ.).
4. Duncan J.C. Medical factors affecting quality of life in patients with epilepsy. In: Chadwick D. (Ed.) *Quality of life and quality of care in epilepsy*. Oxford: Alden Press; 1990: 80–7.
5. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. Moscow: Meditsina; 2010: 720 pp. (in Russ.).
6. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. Moscow: BINOM; 2019: 896 pp. (in Russ.).
7. Ayanda K.A., Sulyman D. Determinants of quality of life in adults living with epilepsy. *Ann Afr Med*. 2020; 19 (3): 164–9. https://doi.org/10.4103/aam.aam_20_18.
8. Cramer J.A., Perrine K., Devinsky O., et al. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998; 39 (1): 81–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01278.x>.
9. Guekht A., Gusev E., Kurkina I., et al. Epidemiology and quality of life of epilepsy patients in Moscow, Russia. *Eur J Neurol*. 2000; 7 (Suppl. 3): 13.
10. Cramer J., Perrine K., Devinsky O., Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia*. 1996; 37 (6): 577–82. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00612.x>.
11. Leppik I.E. Compliance during treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 1988; 29 (Suppl. 2): S79–84. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1988.tb05801.x>.
12. Belousova E.D. The problem of compliance in patients with epilepsy. *Russian Medical Journal*. 2009; 17 (5): 380–3 (in Russ.).
13. Lutova N.B., Neznanov N.G., Vid V.D. Compliance in psychiatry and a way to assess it. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2008; 10 (1): 8–12 (in Russ.).
14. Avakyan G.N., Belousova E.D., Burd S.G., et al. Current trends in epileptology: priorities, challenges, tasks and solutions. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (4): 395–406 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.4.395-406>.
15. Mironenko Yu.E., Mikhailov V.A., Lipatova L.V., et al. Clinical, social and psychological aspects of compliance in locally conditioned epilepsy. In: Neznanov N.G., Mikhailov V.A. (Eds.) *Epileptology in the system of neuroscience. Collection of conference abstracts*. St. Petersburg; 2015: 131–2 (in Russ.).
16. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Treatment adherence: modern view on a well known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16 (1): 91–5 (in Russ.). <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-91-95>.
17. O'Rourke G., O'Brien J.J. Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure*. 2017; 45: 160–8. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.006>.
18. Faught R.E., Duh M.S., Weiner J.R., et al. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM study. *Neurology*. 2008; 71 (20): 1572–8. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9>.
19. Skinner H.J., Durbon-Murcia S.A., Thompson A.R., et al. Adult convulsive status epilepticus in the developing country of Honduras. *Seizure*. 2010; 19 (6): 363–7. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.05.007>.
20. Lathers C.M., Koehlar S.A., Wecht C.H., Schraeder P.L. Forensic antiepileptic drug levels in autopsy cases of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011; 22 (4): 778–85. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.10.011>.
21. Guekht A.B. Quality of life of patients with epilepsy. In: International Conference "Epilepsy – Diagnosis, Treatment, Social Aspects". Moscow; 2005: 120–5 (in Russ.).
22. Kwan P., Schachter S.C., Brodie M.J. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 919–26. <http://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>.
23. Henning O., Johannessen Landmark C., Nakken K.O., Lossius M.I. Nonadherence to treatment regimens in epilepsy from the patient's perspective and predisposing factors: differences between intentional and unintentional lack of adherence. *Epilepsia*. 2019; 60 (5): e58–62. <https://doi.org/10.1111/epi.14734>.
24. Banks J., Varley J., Fitzsimons M., Doherty C.P. Self-reported antiepilepsy medication adherence and its connection to perception of medication error. *Epilepsy Behav*. 2020; 104 (Pt. A): 106896. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106896>.
25. Chapman S.C.E., Horne R., Chater A., et al. Patients' perspectives on antiepileptic medication: Relationships between beliefs about medicines and adherence among patients with epilepsy in UK primary care. *Epilepsy Behav*. 2014; 31: 312–20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.016>.
26. Kuzmanova R., Stefanova I., Stambolieva K. Significance of noncompliance when treating patients with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*. 2018; 52 (2): 215–21. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.10.005>.
27. May T.W., Berkenfeld R., Dennig D., et al. Patients' perspectives on management and barriers of regular antiepileptic drug intake. *Epilepsy Behav*. 2018; 79: 162–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.039>.
28. Ferrari C.M., Cardoso de Sousa R.M., Castro L.H. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure*. 2013; 22 (5): 384–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.006>.
29. Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Kholin A.A., et al. Side-effects of antiepileptic treatment: the current state of the problem. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011; 111 (10-2): 44–51 (in Russ.).
30. Laville F., Montana M., Roux N., et al. Factors limiting adherence to antiepileptic treatment: a French online patient survey. *J Clin Pharm Ther*. 2018; 43 (1): 73–9. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12615>.
31. Hamer H., Baulac M., McMurray R., Kockelmann E. Retention, dosing, tolerability and patient reported seizure outcome of Zonisamide as only add-on treatment under real-life conditions in adult patients with partial onset seizures: results of the observational study ZOOM. *Seizure*. 2016; 34: 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.001>.
32. Brodie M.J., Mintzer S., Pack A.M., et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 11–27. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x>.
33. Zeber J.E., Tang F., Zhu G., et al. Self-reported adherence in patients with epilepsy who missed their medications and reasons for nonadherence in China. *Epilepsy Behav*. 2013; 27 (1): 85–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.12.022>.
34. Sweileh W.M., Ihbeshah M.S., Jarar I.S., et al. Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011; 21 (3): 301–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.011>.
35. Copeland L.A., Pugh M.J. Variation in antiepileptic drug

- adherence among older patients with new-onset epilepsy. *Ann Pharmacother.* 2010; 44 (12): 1896–904. <https://doi.org/10.1345/aph.1P385>.
36. Harimanana A., Clavel S., Chivorakul P., et al. Associated factors with adherence to antiepileptic drug in the capital city of Lao PDR. *Epilepsy Res.* 2013; 104 (1–2): 158–66. <http://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2012.10.008>.
37. Buck D., Jacoby A., Baker G.A., Chadwick D.W. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. *Seizure.* 1997; 6 (2): 87–93. [http://doi.org/10.1016/s1059-1311\(97\)80060-x](http://doi.org/10.1016/s1059-1311(97)80060-x).
38. Honnekeri B., Rane S., Vast R., Khadilkar S.V. Between the person and the pill: factors affecting medication adherence in epilepsy patients. *J Assoc Physicians India.* 2018; 66 (7): 24–6.
39. Ben-Menachem E., Grebe H.P., Terada K., et al. Long-term safety and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia.* 2019; 60 (12): 2437–47. <http://doi.org/10.1111/epi.16381>.
40. Mäkinen J., Peltola J., Raitanen J., et al. Comparative effectiveness of eight antiepileptic drugs in adults with focal refractory epilepsy: the influence of age, gender, and the sequence in which drugs were introduced onto the market. *J Neurol.* 2017; 264 (7): 1345–53. <http://doi.org/10.1007/s00415-017-8526-8>.
41. Shafiqur R., Syed A.A., Syeda J.K., et al. Comparison of anti-epileptic drugs in terms of treatment outcomes, adverse effects and quality of life. *J Clin Diagnostic Res.* 2019; 13 (10): FC01–7. <http://doi.org/10.7860/jcdr/2019/41895.13228>.
42. Lin C.Y., Chen H., Pakpou A.H. Correlation between adherence to antiepileptic drugs and quality of life in patients with epilepsy: a longitudinal study. *Epilepsy Behav.* 2016; 63: 103–8. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.042>.

Сведения об авторе

Лусникова Ия Владимировна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-196X>; РИНЦ SPIN-код: 5284-5767. E-mail: Lusnikova@rambler.ru.

About the author

Iya V. Lusnikova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-196X>; RSCI SPIN-code: 5284-5767. E-mail: Lusnikova@rambler.ru.