

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №1

www.epilepsia.ru

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-85, эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Редакционная коллегия:**Председатель редакционной коллегии**
Евгений Иванович ГУСЕВ
академик РАН, профессор**Главный редактор**
Гагик Норайрович АВАКЯН
заслуженный деятель науки РФ, профессор**Зам. главного редактора**
Сергей Георгиевич БУРД, профессор**Члены редакционной коллегии:**профессор **С.К. Акшулаков** (Казахстан)
профессор **О.Л. Бадалян**
профессор **Е.Д. Белоусова**
профессор **Э.И. Богданов**
профессор **Н. Вайчене-Магистрис** (Литва)
профессор **П.Н. Власов**
профессор **Т.А. Воронина**
профессор **А.Б. Гехт**
профессор **С.А. Громов**
профессор **С.А. Гроппа** (Молдавия)
профессор **В.И. Гузева**
профессор **Т.В. Докукина** (Белоруссия)
профессор **А.Е. Дубенко** (Украина)
профессор **В.В. Евстигнеев** (Белоруссия)
профессор **Н.Н. Заваденко**
профессор **В.П. Зыков**
профессор **В.В. Калинин**
член-корр. РАН, профессор **В.А. Карлов**
профессор **М.Я. Киссин**
профессор **С.В. Котов**
профессор **А.В. Лебедева**
профессор **М.А. Лобов**
профессор **М.Р. Магистрис** (Швейцария)
профессор **Е.Н. Маджидова** (Узбекистан)
профессор **В.А. Михайлов**
профессор **К.Ю. Мухин**
профессор **М.Ю. Никанорова** (Дания)
член-корр. РАН, профессор **М.М. Одинак**
профессор **А.С. Петрухин**
профессор **Р.А. Рахмонов** (Таджикистан)
академик РАН, профессор **А.А. Скоромец**
профессор **Г.Р. Табеева**
профессор **Н. Татишвили** (Грузия)
профессор **А.И. Федин**

Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

Включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Российской универсальной научной электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru

Реферируется Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Специализированное рецензируемое издание для специалистов здравоохранения

Тираж 5000

ISSN 2077-8333

Содержание:**Редакционные статьи**

- Обращение Председателя редакционной коллегии акад. РАН, проф. Е.И. Гусева 3
-
- Обращение Главного редактора журнала д.м.н., проф. Г.Н. Авакяна 4

Новости 6**Материалы форума**

- Маслова Н. Н., Юрьева Н. В.
-
- Оценка комплаентности у пациентов с эпилепсиями в Смоленском регионе 8
-
- Гнездицкий В. В., Корепина О. С., Карлов В. А., Кошурникова Е. Е., Чацкая А. В.
-
- Компьютерная ЭЭГ и когнитивные Вызванные Потенциалы у пожилых больных с афазией и эпилепсией после инсульта 12
-
- Айвазян С. О., Ширяев Ю. С.
-
- Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, доступные в РФ 22
-
- Михайлов В. А., Дружинин А. К., Киссин М. Я., Горелик А. Л., Бочаров В. В.
-
- Нейрофизиологические аспекты психопатологических расстройств эпилепсии пожилого возраста 29
-
- Лукьянова Е. Г., Айвазян С. О., Осипова К. В., Сорвачева Т. Н., Пырьева Е. А.
-
- Когнитивные и моторные функции у детей с фармакорезистентными формами эпилепсии, находящихся на кетогенной диете 37
-
- Власов П. Н.
-
- Эпилепсия у взрослых: гендерные коморбидные расстройства, применение вальпроатов 43
-
- Заваденко Н. Н.
-
- Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией 50
-
- Белоусова Е. Д.
-
- Эпилепсия при врожденных дефектах метаболизма 55
-
- Холин А. А.
-
- Эпилептические энцефалопатии с электрическим статусом медленноволнового сна (ESES) 62

Оригинальные статьи

- Миронов М. Б., Мухин К. Ю., Абрамов М. О., Бобылова М. Ю., Красильщикова Т. М., Петрухин А. С.
-
- Видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике миоклонических абсансов 66
-
- Воронина Т. А., Литвинова С. А., Неробкова Л. Н., Авакян Г. Г., Гайдуков И. О., Авакян Г. Н.
-
- Сравнительные противосудорожные и противогипоксические эффекты астрокса и мексидола в инъекционных лекарственных формах и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в субстанции 75

Юбилей

- Михаловска-Карлова Е. П.
-
- Вклад Владимира Алексеевича Карлова в развитие неврологии 83
-
- Поздравление к юбилею В. А. Карлова 85
-
- Поздравления В. А. Карлову от сотрудников кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ имени А. И. Евдокимова 87

Руководитель проекта – Е. В. Дижневская
Шеф-редактор – Е. Н. Стойнова
Выпускающий редактор – Н. А. РамосДизайнеры – Л. Л. Мухамедьярова, А. А. Семин
Корректор – Н. И. Кононова
Интернет версия – В. Н. Костров, Т. А. Дорошенко

Издатель: ООО «Ирбис»

Тел. (495) 649-54-95
www.epilepsia.ru; e-mail: info@irbis-1.ruЗарегистрирован в Государственном Комитете РФ по печати
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-34885
Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов.
Перепечатка материалов номера без письменного разрешения редакции запрещена.**Адрес редакции:**125190, Москва, Ленинградский
проспект, д. 80, корп. 66Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42340
Информация о подписке – тел.: (495) 680-90-88, (495) 680-89-87; e-mail: public@akc.ru

Данное издание, выполненное и опубликованное ООО «ИРБИС», содержит торговые марки, коммерческим продуктам и организациям, а также к включенной в данное издание рекламе. Использование зарегистрированных названий и торговых марок в данном издании не означает, даже в отсутствие специального положения, что данные названия обоснованы от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования. Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация

ООО «ИРБИС» и редакция издания не имеют никакого отношения к упоминавшимся торговым маркам, коммерческим продуктам и организациям, а также к включенной в данное издание рекламе. Использование зарегистрированных названий и торговых марок в данном издании не означает, даже в отсутствие специального положения, что данные названия обоснованы от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования. Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация

о которых приводится в данном издании, так же как и за интерпретацию опубликованных материалов, полностью лежит на практикующем враче. ООО «ИРБИС» и редакция издания не могут нести какой-либо ответственности по возникающим вследствие этого заявлениям об ущербе или другим последствиям. Пожалуйста, информируйте ООО «ИРБИС» и редакцию издания о любых ошибках.

Приводящиеся в опубликованных в данном издании статьях суждения принадлежат авторам статей и необязательно отражают мнение издателя.

Editorial Board:

Editorial Board Chairperson

Eugene Ivanovich GUSEV

Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor

Editor-in-Chief

Gagik Norairovich AVAKYAN

The Honoured Saentist
of Russian Federation, Professor

Deputy Editor-in-Chief

Sergey Georgievich BURD

Professor

Editorial Board Members:

Professor **S.K. Akshulakov** (Kazakhstan)

Professor **O.L. Badalyan**

Professor **E.D. Belousova**

Professor **E.I. Bogdanov**

Professor **A.E. Dubenko** (Ukraine)

Professor **T.V. Dokukina** (Belarus)

Professor **A.I. Fedin**

Professor **A.B. Guekht**

Professor **S.A. Gromov**

Professor **S.A. Groppa** (Moldova)

Professor **V.I. Guzeva**

Professor **V.V. Evstigneev** (Belarus)

Professor **V.V. Kalinin**

Associate Member of the Russian Academy
of Sciences, Professor **V.A. Karlov**

Professor **M.Ya. Kissin**

Professor **S.V. Kotov**

Professor **A.V. Lebedeva**

Professor **M.R. Magistris** (Switzerland)

Professor **Y.N. Madjidova** (Uzbekistan)

Professor **V.A. Mikhailov**

Professor **K.Yu. Mukhin**

Professor **M.Yu. Nikanorova** (Denmark)

Associate Member of the Russian Academy
of Sciences, Professor **M.M. Odinak**

Professor **A.S. Petrukhin**

Professor **R.A. Rakhmonov** (Tajikistan)

Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor **A.A. Skoromets**

Professor **G.R. Tabeeva**

Professor **N. Tatishvili** (Georgia)

Professor **N. Vaiciene-Magistris** (Lithuania)

Professor **P.N. Vlasov**

Professor **T.A. Voronina**

Professor **N.N. Zavadenko**

Professor **V.P. Zykov**

The journal is included in Russian Science Citation
Index (RSCI); Journal data are published on website
of Russian General Scientific Electronic Library
www.elibrary.ru

Journal is reviewed by Russian Institute
of Scientific and Technical Information
of Russian Science Academy; Journal data
are annually published in international
information system of periodical and serial
publications «Ulrich's Periodicals Directory»

Specialized title for experts of public
health services

5000 copies

ISSN 2077-8333

Contents:

Editorials

Editorial of the Chairman of editorial board acad. RAS prof. E.I. Gusev

3

Editorial of Editor-in-Chief prof. G.N. Avakyan

4

News

6

Materials of the International Forum of epileptologists of the CIS countries

Maslova N. N., Yurieva N. V.

Compliance assessment in patients with epilepsy in Smolensk region

8

Gnezditskiy V. V., Korepina O. S., Karlov V. A., Koshynnikova E. E., Chatskaya A. V.
*EEG and event-related potential (P300) in elderly patients with aphasia and epilepsy
after stroke*

12

Ayvazyan S. O., Shiryaev Yu. S.

Modern treatment of drug-resistant epilepsy, available in russian

22

Mikhailov V. A., Druzhinin A. K., Gorelik A. L., Kissin M. Ya., Bocharov V. V.
Neurophysiological and psychopathological aspects of epilepsy in elderly

29

Lukyanova E. G., Ayvazyan S. O., Osipova K. V., Sorvacheva T. N., Pyreva E. A.
*Effect of ketogenic diet on cognitive and motor functions in children
with drug-resistant epilepsy*

37

Vlasov P. N.

Epilepsy at adults: gender comorbide disorders, application of valproates

43

Zavadenko N. N.

Neurodevelopmental disorders in children with epilepsy

50

Belousova E. D.

Epilepsy in inborn errors of metabolism

55

Kholin A. A.

Epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus slow sleep (ESES)

62

Original articles

Mironov M. B., Mukhin K. Yu., Abramov M. O., Bobylova M. Yu., Krasilschikova T. M.,
Petrukhin A. S.

Video-EEG-monitoring in diagnosis of myoclonic absences

66

Voronina T. A., Litvinova S. A., Nerobkova L. N., Avakyan G. G., Gaidukov I. O.,
Avakyan G. N.

*Comparative anticonvulsant and antihypoxic effects of Astroks and Mexidol
in injectable form and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate substance*

75

Jubilee

Mikhailovska-Karlova E. P.

Contribution of Vladimir Karlov into development of neurology

83

The teacher of neurologists (congratulations to anniversary of V.A. Karlov)

85

*Congratulations to V.A. Karlov from the staff of Department of diseases
of nervous system of Faculty of general medicine at A.I. Evdokimov
Moscow State University of Medicine and Dentistry*

87

Project-manager – E.V. Digevskaya

Managing editor – E.I. Stoinova

Copy editor – N.A. Ramos

Advertising manager – Yu.D. Volodina

Designers – L.L. Mukhamedyarova, A.A. Semin

Proofreader – N.I. Kononova

Online version – V.N. Kostrov, T.A. Doroshenko

Issuer: IRBIS LLC

Tel. +7 (495) 649-54-95

www.epilepsia.ru; e-mail: info@irbis-1.ru

Editors office address:

125190 Leningradsky pr., 80 corp 66,
Moscow, Russia

It is registered in the state committee of the Russia
Federation on the press.

The certificate on registration ПИ № ФС77-34885

The reprint of materials of number without the written
sanction of editors is illegal.

Publication of manuscripts is free for post-graduate
students.

Editor does not bear the responsibility for reliability
of the information which contains in advertising materials.

The opinion of edition not necessary coincides with
opinion of the authors.

Уважаемые читатели!

Президиум и Правление Всероссийского общества неврологов, редакционная коллегия журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» поздравляют выдающего невролога с мировым именем, патриарха отечественной эпилептологии, члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки РФ профессора Владимир Алексеевича Карлова с 90-летием и желают большого человеческого счастья, крепкого здоровья и творческих успехов во благо отечественной неврологии.

Поздравляю всех читателей Журнала с важной вехой отечественной эпилептологии — 105-летием учреждения «Русской Лиги для борьбы с эпилепсией» (ныне Российская Противозепилептическая Лига).

Отрадно отметить, что 1 декабря 2015 года журнал «Эпилепсия и пароксизмальные состояния», который с момента основания неуклонно следует выбранной политике максимально простого доступа к научной информации, прошел перерегистрацию и вновь включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК.

Надеюсь, что публикации статей в Журнале способствуют совершенствованию теоретических, практических основ диагностики и эффективной терапии эпилепсии и пароксизмальных состояний благодаря внедрению результатов публикуемых в Журнале исследований в клиническую практику.

С глубоким уважением,



Председатель Всероссийского общества неврологов,
председатель редакционной коллегии журнала
«Эпилепсия и пароксизмальные состояния»,
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор **Е.И. Гусев**





Дорогие коллеги!

В первом номере Журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» за 2016 год мы продолжаем публикацию материалов VI Международного Форума эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния», проводимого под эгидой Российской Противозепилептической Лиги с привлечением ведущих эпилептологов, неврологов, психиатров, нейрофизиологов, фармакологов и других специалистов, занимающихся проблемой эпилепсий и эпилептических синдромов (2-3 октября 2015 г., Сочи, Российская Федерация).

Ряд работ был посвящен проблемам детской эпилептологии. В частности, для эпилепсии с дебютом в детском возрасте подчеркивалось сочетание с разными формами нарушений нервно-психического развития. Диагностика и лечение в этих случаях должны носить комплексный, междисциплинарный характер. Был представлен случай юношеской миоклонической эпилепсии (синдром Янца), которая обычно развивается у подростков в возрасте от 12 до 18 лет, при этом у половины пациентов имеются родственники, страдающие эпилепсией. Авторы отмечали, что генетическая основа юношеской миоклонической эпилепсии является сложной, и вполне возможно, что за механизм наследования синдрома ответственны несколько различных генов.

В одной из статей описаны наблюдения пациентов с эпилепсией и врожденными дефектами метаболизма; показано, что если назначение препаратов валь-

проевой кислоты не вызывает ухудшения состояния, то их можно применять и далее, мониторируя уровень печеночных ферментов. В качестве альтернативы вальпроевой кислоте рассмотрен препарат, являющийся производным пирролидона леветирацетама, который высокоэффективен при миоклонических приступах.

В случаях фармакорезистентности с наличием эпилептогенного структурного дефекта и, соответственно, при симптоматическом характере эпилептических энцефалопатий с паттерном электрического статуса медленноволнового сна (ESES) и продолженной пик-волновой активностью медленноволнового сна (паттерн CSWS или ПЭМС) целесообразно рассмотрение вопроса о возможном хирургическом лечении. При невозможности хирургической интервенции рассматривается применение кетогенной диеты, а также имплантация вагостимулятора.

Журнал «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» в декабре 2015 г. прошел перерегистрацию и по-прежнему включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК. В нашем издании продолжают публиковаться основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, в т.ч. по специальностям: 03.03.00 — физиология; 14.01.00 — клиническая медицина; 14.02.00 — профилактическая медицина; 14.03.00 — медико-биологические науки; 14.04.00 — фармацевтические науки. Печатная версия журнала распространяется по всей территории Российской Федерации и поддерживается Интернет-сайтом www.epilepsia.su с полнотекстовыми материалами в HTML- и PDF-форматах в свободном доступе.

Редколлегия нашего журнала поздравляет выдающего ученого, старейшего невролога России, корифея отечественной эпилептологии, члена нашей редакционной коллегии, члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки РФ, профессора Владимира Алексеевича Карлова с 90-летием и желает крепкого здоровья и многих лет плодотворной творческой деятельности во благо отечественной эпилептологии и неврологии.

Искренне Ваш,

профессор **Г.Н. Авакян**,
доктор медицинских наук,
заслуженный деятель науки Российской Федерации,
председатель Российской
Противозепилептической Лиги.

Авторам: требования к материалам для публикации

Общие положения

В журнал «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» направляются работы (статьи, монографии, рецензии, лекции), не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении в публикации в других печатных изданиях. Рукопись может представляться на русском и английском (для иностранных авторов) языках. Рукописи не должны содержать фактических ошибок. Редакция оставляет за собой право править рукописи и указывать на фактические ошибки в них, а также подвергать стилистической правке и сокращать объемные статьи. Ответственность за достоверность информации и оригинальность представленных материалов возлагается на авторов. Направленные в редакцию работы не возвращаются. После публикации все авторские права принадлежат редакции. Отказ от публикации может не сопровождаться разъяснением его причины и не может считаться отрицательным выводом о научной и практической ценности работы.

Конфликт интересов

При предоставлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. Все существенные конфликты интересов должны быть отражены в рукописи (в сноске на первой странице).

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить.

Информированное согласие

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного, за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители, опекуны) дал на это информированное согласие. При получении такого согласия об этом следует указать в публикуемой статье.

Права человека и животных

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором проводилась работа, или регионального) или Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Требования к представлению статьи

Работа должна быть представлена в двух экземплярах в распечатанном виде и подписана всеми авторами. На отдельном листе должны быть указаны Ф.И.О., академические звания, адрес, место работы и должность каждого из авторов, а также контактный телефон и адрес электронной почты одного из авторов. Передавая работу в редакцию в печатном виде или на цифровом носителе, авторы соглашаются, что их контактные телефоны, адреса электронной почты, место работы, адрес места работы и должность в соответствии с требованиями ВАК, предъявляемыми к рецензируемым научным журналам, будут указаны в журнале и его интернет-версии. Кроме печатного варианта в обязательном порядке материал нужно представить на электронном носителе или направить по электронной почте.

Авторы могут указать для своего материала один из приведенных ниже типов публикаций:

Оригинальное исследование – завершённые научные работы, содержащие краткое изложение состояния рассматриваемого вопроса и постановку задачи, решаемой в статье; материалы и методы решения задачи и принятые допущения; результаты исследования; обсуждение полученных результатов и сопоставление их с ранее известными данными;

ми; выводы и рекомендации. В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принял участие каждый из авторов: концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; статистическая обработка данных; написание текста; редактирование.

Обзор – развернутый анализ современного состояния актуальных проблем по материалам научной печати.

Новые методы – развернутое описание оригинальных методических подходов к диагностике и терапии; технических и программных средств.

Краткое сообщение – конспективное или реферативное изложение конкретных узкоспециальных вопросов, представляющих интерес для клиницистов-практиков и исследователей.

Случай из клинической практики – краткие сообщения о конкретных случаях из практики, представляющих интерес для широкого круга специалистов.

Научная дискуссия – материалы, освещающие различные точки зрения на ту или иную проблему.

Требования к оформлению текста

1. Первая страница должна содержать следующую информацию: заголовок, Ф.И.О. авторов, место работы авторов, резюме (краткое изложение) статьи, список из 3-8 ключевых слов, контактную информацию одного из авторов (телефон; e-mail). Резюме должно быть структурированным и содержать следующие подразделы: цель, материалы и методы, результаты, выводы (заключение). Желательно присылать также английскую версию заголовка статьи, резюме, ключевых слов.

2. Для выделения отдельных пунктов в тексте или графическом материале необходимо использовать только арабскую нумерацию. Все аббревиатуры при первом упоминании должны быть раскрыты, кроме общепринятых сокращений.

3. В конце приводится список литературы, использованной при ее написании. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008. Список составляется в алфавитном порядке (сначала русскоязычные, затем – англоязычные издания). Ссылки на литературу в тексте указываются соответствующей цифрой в квадратных скобках. Не принятые к печати материалы и личные сообщения в списке литературы не приводятся.

4. Текст необходимо печатать на бумаге формата А4 с одной стороны, с полуторным межстрочным интервалом. Поля текста следующие: верхнее – 4,3 см, нижнее – 6,4 см, левое – 2,7 см, правое – 4,3 см. Страницы должны быть целиком заполнены текстом и пронумерованы.

5. При наборе текста необходимо использовать программу Microsoft Word (не выше Word 2003), шрифт «Times New Roman». Размер шрифта для заголовков статей – 14, Ф.И.О. авторов – 12, резюме и ключевых слов – 10, текста – 12, подписей к рисункам и таблицам – 12 пунктов.

6. Таблицы, диаграммы, рисунки и другие иллюстрации должны быть размещены каждая на отдельных страницах и пронумерованы арабскими цифрами в соответствии с их упоминанием в тексте. Номера иллюстраций должны соответствовать порядку размещения в тексте. Непосредственно под каждой иллюстрацией должна быть подпись, а также пояснения, раскрывающие смысл иллюстрации.

7. Таблицы, диаграммы должны быть представлены в формате Microsoft Excel без использования сканирования, без цветного фона. В названиях таблиц и рисунков не допускается использование аббревиатур, за исключением общепринятых сокращений.

8. Рисунки, фотографии представляются в файлах графических электронных форматов .jpeg; .jpg; .gif; .tiff; .png; .psd с разрешением, позволяющим масштабирование.

9. Все физические величины и единицы приводятся в СИ, термины – согласно анатомической и гистологической номенклатурам, диагностика – по действующей Международной классификации болезней (МКБ-10), лекарственные препараты – по коммерческим названиям с указанием действующего вещества; тест-системы, реактивы, оборудование, приборы – с указанием названия, модели, производителя и страны изготовления.

Статьи следует направлять по электронному адресу: info@irbis-1.ru

Новое в диагностике эпилепсии

Биомедицинские инженеры из Миннесоты совместно с учеными из Клиники Майо (США). Они описали неинвазивное сканирование головного мозга, которое позволит получить новые, дополнительные данные о причинах эпилепсии, а следовательно, и выбрать оптимальный метод лечения.

Важные данные о работе головного мозга, которые собраны путем неинвазивных исследований, можно получать не только во время приступа, но и после того, как он прошел. Ведь уже известно, что лобные доли больше остальных вовлечены в тяжелые припадки, а височные доли наиболее часто задействованы в приступах у взрослых людей.

Новая методика позволяет определить те области головного мозга, в которых происходят припадки. Первые неинвазивные методы исследования использовались не во время приступа, а уже после него. «Это смена парадигмы в исследованиях эпилепсии» — говорит Бин Он, — один из авторов научной работы.

В этом исследовании использовалось сразу несколько инноваций. Первое — ЭЭГ пациентам снимали после случившегося припадка; второе — использовался специальный тип ЭЭГ с 76 электродами, в отличие от предыдущих исследований, когда использовались 36 электродов. Также были использованы специальные методы визуализации.

Полученные данные помогли получить картину того, в какой части головного мозга локализуется очаг эпилептического возбуждения.

Благодаря этому исследованию улучшить свое качество жизни путем подбора адекватной терапии смогут практически три миллиона американцев и около 50 млн людей по всему свету, которые страдают от эпилепсии. Лекарственная терапия на сегодняшний день помогает далеко не всем болеющим людям, и заболевание значительно снижает уровень и качество их жизни.

По материалам neurology.com

26 марта — День больных эпилепсией

К настоящему времени установлены две даты в году, когда в средствах массовой информации говорят об эпилепсии: Международный день борьбы против эпилепсии и Европейский день эпилепсии, или Фиолетовый день.

Международный день борьбы против эпилепсии стали официально отмечать во второй понедельник февраля — 8 февраля в 2016 г., Фиолетовый день — 26 марта. Символ Дня эпилепсии — бабочка.

В девятилетнем возрасте Кессиди Меган из Шотландии, к тому возрасту уже испытывавшая на себе пренебрежительное отношение окружающих, придумала отмечать «Фиолетовый день», чтобы большее количество людей узнали об этой болезни, перестали относиться к ней настороженно и смогли выражать поддержку больным эпилепсией.

С 26 марта 2008 г. при содействии сначала Ассоциации эпилепсии Новой Шотландии, а на следующий год с участием свыше 100 общественных организаций, стало принято отмечать Фиолетовый день, или Европейский день эпилепсии. В этот знаменательный день все желающие могут оказать помощь и поговорить о проблемах пациентов.

В феврале медицинские и общественные организации отмечают Фиолетовый день акциями, цель которых повысить осведомленность общественности об эпилепсии, и, кроме того, научить большее количество граждан оказанию первой доврачебной помощи при эпилептическом припадке.

День эпилепсии называли Фиолетовым днем, поскольку фиолетовый цвет благоприятно влияет на нервную систему, снижает уровень тревоги. Фиолетовый, или цвет лаванды, стал международным цветом эпилепсии.

По материалам neuronews.ru

Противосудорожный препарат ламотриджин не обладает тератогенным эффектом

Применение противосудорожного препарата ламотриджина для лечения эпилепсии у беременных женщин не повышает риск врожденных аномалий развития челюстей и полости рта у новорожденного. Об этом заявили авторы исследования, опубликованного в журнале Американской академии неврологии.

В рамках исследования ученые изучили данные о 10,1 млн детях, рожденных с 1995 по 2011 г. Всего было выявлено 226806 новорожденных с врожденными аномалиями развития. Еще 147 детей были рождены матерями, принимавшими во время первого триместра беременности ламотриджин.

Анализ собранной информации показал, что противосудорожный препарат не повышает риск развития врожденных аномалий плода. Так, в общей популяции один из 700 новорожденных имеет врожденную аномалию развития челюстей и полости рта (0,14%), а риск рождения ребенка с аномалиями развития у матерей, принимавших ламотриджин, составляет менее одного на 550 новорожденных.

В 2013 г. была опубликована статья о том, что противосудорожные ЛС обладают тератогенным эффектом. К такому выводу авторы работы пришли, проанализировав Систему отчетов о нежелательных побочных эффектах FDA, и обнаружив, что на фоне приема вальпроевой кислоты, габапентина и ламотриджина беременными женщинами возможно повышение риска врожденных нарушений развития плода.

По материалам remedium.ru

Помощь при мигрени — электронный прибор

В Европе и США были начаты клинические исследования прибора, который за небольшое время сможет уменьшить тяжесть клинических болевых проявлений мигрени и даже предотвратить атаки сильной головной боли. Новый гаджет разработан американскими учеными совсем недавно. Он портативен и внешне напоминает электронную бритву.

Прибор прост в своей эксплуатации. На полторы минуты его следует приложить к шее, в месте прохождения сонной артерии. Приспособление генерирует электрические импульсы, их сила регулируется колесиком. Эффек-

тивность обусловлена тем, что такое воздействие увеличивает уровни норадреналина и серотонина — нейромедиаторов, которые уменьшают восприятие боли человеком. Планируется, что данное приспособление будет доступно как для использования врачами, так и для домашнего использования после консультации с лечащим доктором.

Мигрень в последнее время стала настоящей напастью для общества. По недавним подсчетам от нее страдают 11 % населения Земли. Причины ее возникновения — множество, поэтому и лечение затруднено. И если ранее считалось, что

сильные головные боли и другие проявления (тошнота, головокружение, слабость, разбитость и т.д.) проходят бесследно, то теперь стало известно, что любой приступ мигрени, вне зависимости от его силы, влияет на когнитивные (познавательные) способности человека. Более того, существует предположение, что приступы мигрени могут провоцировать раннее развитие инсультов и структурных поражений головного мозга. Поэтому наличие такого прибора на вооружении докторов и пациентов, страдающих мигренью, — настоящее спасение.

По материалам neurology.com

Восстановление поврежденных нервов

Английские ученые заявили, что метод, который сможет восстановить поврежденные нервы, находится в активной разработке. Более того, уже отмечаются некоторые успехи.

Данный метод сможет помочь людям вернуть двигательную и чувствительную активность в поврежденных частях тела после перенесенных травм.

Исследователи из Шеффилдского университета совместно со своими немецкими коллегами опубликовали метод изготовления специального медицинского устройства — нервного руководящего блока (NGCs). Этот метод основан на работе графического редактора для построения чертежей. Суть работы та же самая, просто более усовершенствована. Детальная информация об этом приборе, а также результаты клинических испытаний должны скоро быть опубликованы.

На сегодняшний день, людям, которые перенесли травму, назначается «классический» курс лечения, который включает в себя хирургическое лечение со сшиванием поврежденных нервов. Данная методика не дает достаточно хорошего эффекта и не приводит к полному выздоровлению, тогда как новый метод, по смелым заявлениям авторов исследования, должен давать гораздо более высокий процент выздоровления и восстановления функций.

По материалам Biofabrication

Мигрень. Неврологи страдают чаще

Ученые из Норвегии обнаружили, что среди врачей больше всего от мигрени страдают невропатологи.

В городской больнице г. Бодо прошло небольшое исследование, в ходе которого выяснилось, что из 250 докторов-неврологов 35% страдали мигренью хотя бы раз или постоянно.

Приступы, которые включают в себя головную боль, тошноту, нередко рвоту, повышенную чувствительность к звуковым и световым раздражителям, неврологи испытывают в два раза чаще, чем остальное население страны.

Исследователи не знают, как можно объяснить то, что мигрень чаще «атакует» докторов, которые ее лечат. Одна из версий достаточно проста — среднестатистический человек попросту не понимает, что у него случился приступ мигрени, считая, что это просто головная боль. А неврологи прекрасно осведомлены о симптомах этого заболевания.

Другая версия — смещение отбора, так как около трети неврологов не откликнулись на письма авторов проекта. Хотя, даже если так, то процент болеющих неврологов все равно достаточно велик.

Третья версия — работа невролога полна стрессов, требует сильного нервного напряжения, а это факторы, которые могут провоцировать приступы мигрени.

Также ученые задавали испытуемым вопрос, не была ли их мигрень причиной выбора профессии, но на него утвердительно ответил только один доктор из добровольцев.

При этом неврологи испытывали мигрень как с аурой, так и без нее. Приступы у каждого были разные по частоте и продолжительности.

По материалам neurology.com

ОЦЕНКА КОМПЛАЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЯМИ В СМОЛЕНСКОМ РЕГИОНЕ

Маслова Н. Н., Юрьева Н. В.

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Резюме

Основной целью лечения эпилепсии является полное прекращение приступов или максимальное снижение их числа с минимальными побочными эффектами от лечения. Одной из причин неэффективности лечения является низкая комплаентность пациента. Цель. Провести анализ комплаентности больных эпилепсией в Смоленской области в зависимости от возраста пациента. Материалы и методы. Выделены группы больных, в которых проведен подсчет использованных или оставшихся таблеток, анкетирование пациентов и их родственников, проверка дневников приступов и дневника приема АЭП. Результаты. Выявлены группы пациентов с наиболее высокой и наиболее низкой комплаентностью. Заключение. Срыв медикаментозной ремиссии при переходе на препараты-аналоги явился причиной нарушения терапевтического взаимодействия врач — пациент во всех возрастных группах.

Ключевые слова

Эпилепсия, комплаентность пациента.

Статья поступила: 03.11.2015 г.; в доработанном виде: 15.01.2016 г.; принята к печати: 19.02.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Маслова Н. Н., Юрьева Н. В. Оценка комплаентности у пациентов с эпилепсиями в Смоленском регионе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 8-11.

COMPLIANCE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH EPILEPSY IN SMOLENSK REGION

Maslova N. N., Yurieva N. V.

Smolensk State Medical Academy of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

The purpose of epilepsy treatment is complete termination of seizures or maximum reduction of their number with minimal side effects from treatment. One of the reasons of treatment failure is low patient compliance. The objective of our study was the analysis of compliance of patients with epilepsy in the Smolensk region, depending on patient's age. Objective: the analysis of compliance of patients with epilepsy in the Smolensk region, depending on the age of the patient. Materials and methods: a selected group of patients, where there is used or counting the remaining pills, questioning patients and their relatives, check diaries episodes and the diary of taking AEDs. Results: the patient groups with the highest and lowest compliance. Conclusion: the failure of drug-free remission, when clicking on some analogues caused the violation of the therapeutic interaction doctor — patient in all age groups.

Key words

Epilepsy, patient compliance.

Received: 03.11.2015; in the revised form: 15.01.2016; accepted: 19.02.2016.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Maslova N. N., Yurieva N. V. Compliance assessment in patients with epilepsy in Smolensk region. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 1: 8-11 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Krupskoi, 28, Smolensk, Russia, 214019.

E-mail address: neuro_smolensk@mail.ru (Maslova N. N.).

Целью лечения эпилепсии является полное прекращение приступов или максимальное снижение их количества, но при этом побочные эффекты от принимаемых антиэпилептических препаратов (АЭП) должны быть минимальны, что позволит пациенту сохранить оптимальное для него качество жизни [1,2,5].

Однако достичь поставленной цели удается не всегда, несмотря на правильный выбор препаратов, достаточность дозы и стабильность концентрации лекарственного вещества в крови в течение суток. Одной из причин неэффективности лечения является низкая комплаентность пациента.

Термин «комплаентность» (от англ. — *patient compliance*) означает «соблюдение больным режима и схемы лечения» или терапевтическое сотрудничество между пациентом и врачом. Этот вид сотрудничества зависит от многих позиций: пациента с его личностными особенностями, отношением к своему окружению, заболеванию, назначенному лечению, кратностью приема лекарственных препаратов, а также к врачу, назначившему терапию; от профессионального уровня врача, его отношения к пациенту, стиля общения с пациентом и его родственниками и доступности объяснения им рекомендаций [3,4,6].

В зависимости от степени выполнения врачебных рекомендаций комплаентность можно разделить на высокую (80% и выше), среднюю (20-80%) и низкую (менее 20%) [7]. По данным исследований, низкий уровень комплаентности наблюдается у пожилых пациентов, а также у подростков.

Для оценки комплаентности используют прямые и непрямые методы. Прямой метод — измерение концентрации антиэпилептического препарата (АЭП) в крови и специальные приспособления, которые позволяют считать принятые таблетки («электронная крышка»). К непрямым методам относятся: подсчет использованных или оставшихся таблеток, анкетирование пациентов с использованием специализированных опросников, проверка дневников приступов и дневника приема АЭП [2,8].

Целью исследования явился анализ комплаентности пациентов с эпилепсиями в Смоленском регионе в зависимости от возраста.

Материалы и методы

Исследуемые группы были сопоставимы по частоте и тяжести приступов, а также по количеству принимаемых препаратов и формам их выпуска. Отдельно оценка комплаенса проведена в группе пациентов молодого, среднего и пожилого возраста, где был произведен переход на дженерики в рамках программы льготного обеспечения АЭП. Использованы не прямые методы оценки: подсчет использованных или оставшихся таблеток, анкетирование пациентов и их родственников, проверка дневников приступов и дневника приема АЭП.

Результаты

Установлено, что наиболее комплаентной группой были группы пациентов детского возраста ($n=36$), молодого ($n=47$, 89%) и среднего возрастов ($n=49$, 80%) и составили соответственно 91, 89 и 80%.

Высокий уровень терапевтического взаимодействия в группе пациентов детского возраста связан с тем, что контроль за лечением осуществляли родители пациента. Заинтересованные в достижении ремиссии, они четко исполняли все рекомендации по приему АЭП, суточному распределению дозы, заполнению дневников приступов. На рисунке 1 представлены причины нарушения комплаенса у пациентов этой группы.

В группах молодого и среднего возраста высокая комплаентность, по данным анкетирования, связана с социальной активностью пациентов, боязнью потерять работу, семью. Причинами нарушения лекарственного режима в этой группе были: пропуск приема дозы в связи с графиком работы (64%), отсутствие препарата в аптечной сети (16,4%), нежелательные лекарственные реакции (14,7%), нежелание принимать препарат по предложенной врачом схеме (4,9%).

Самый низкий уровень комплаентности в обследуемой популяции был выявлен в группе пациентов подросткового возраста, он составил 36%. Причинами этого стали: отрицание диагноза (37,9%), отказ от приема АЭП по рекомендованной схеме (36,4%), развитие нежелательных лекарственных реакций (13%), нежелание лечиться без обоснования причин (6,6%), нежелание отказаться от алкоголя и, как следствие, — отказ от препаратов (3,1%), нарушение режима сна, отдыха и других рекомендаций (3%).

Отдельно проведена оценка комплаентности у группы пациентов, получивших по льготному обеспечению препараты-дженерики вместо оригинальных препаратов, назначенных при старт-терапии (n=167).

На рисунке 2 представлены данные частоты срывов медикаментозной ремиссии при переводе на дженерики в зависимости от группы АЭП.

Установлено, что в этой группе пациентов, независимо от возраста, произошло снижение показателей комплаентности от высокой (89,3%) до средней (56,8%) в связи с переходом на препараты-ана-

логи. В большем проценте случаев (85,5%) причиной снижения комплаентности стало учащение приступов или их появления после ремиссии. Причем только в этой группе пациенты самостоятельно повышали дозы АЭП, а не снижали их. Кроме этого, у 36,8% пациентов появились нежелательные лекарственные реакции, что также стало причиной нарушения рекомендаций врача. В 19,3% случаев пациенты вынуждены были купить оригинальные препараты самостоятельно, в результате они начали «экономить» препарат, снижая дозу или пропуская один из приемов АЭП.

Заключение

Таким образом, данные нашего исследования принципиально не отличаются от данных многочисленных исследований комплаентности у пациентов с эпилепсиями. Наиболее высокими эти показатели были у пациентов детского, молодого и среднего возрастов. Срыв медикаментозной ремиссии при переходе на препараты-дженерики явился причиной нарушения терапевтического взаимодействия врач — пациент во всех возрастных группах.

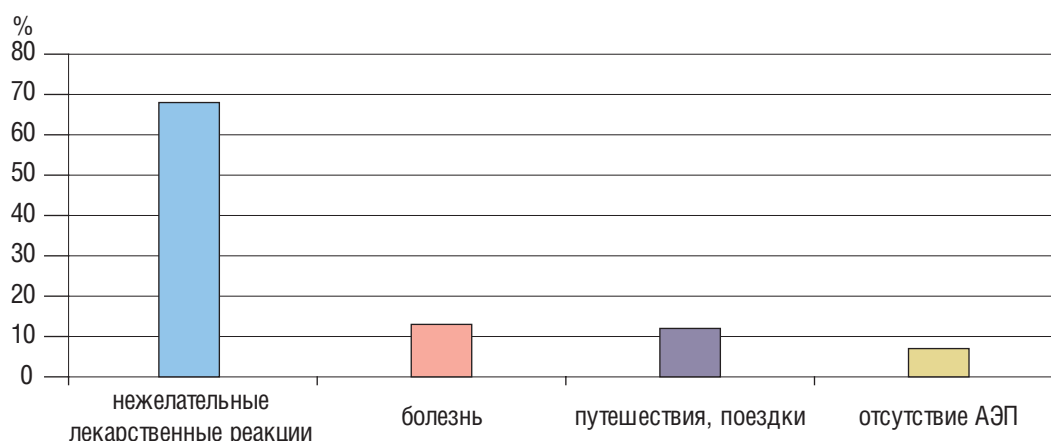


Рисунок 1. Причины некомплаентности у пациентов детского возраста.

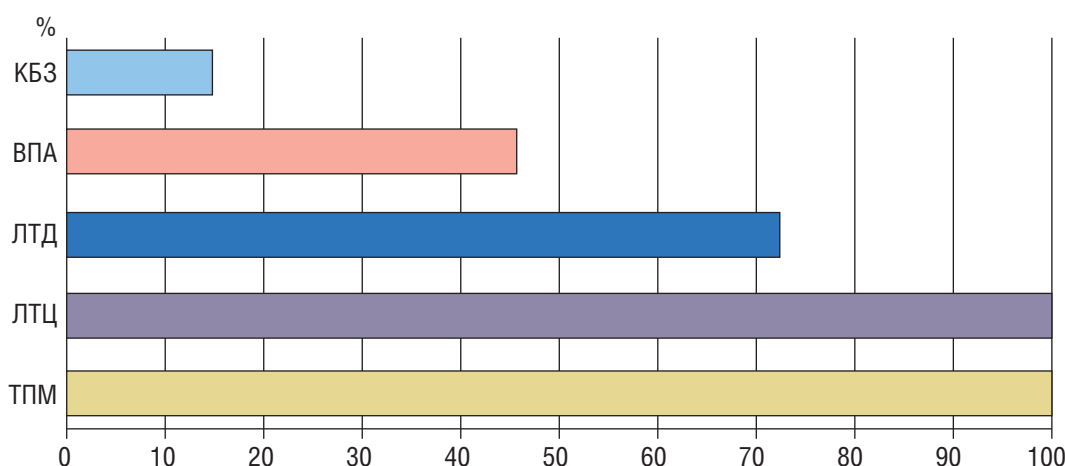


Рисунок 2. Срыв медикаментозной ремиссии при переводе на препараты-дженерики у пациентов с эпилепсиями в Смоленском регионе.

Примечание. ЛТЦ — леветирацетам; ТПМ — топирамат; ЛТД — ламотриджин; КБЗ — карбамазепин; ВПА — вальпроовая кислота.

Литература:

1. Белоусова Е. Д. Проблема комплаентности у пациентов, страдающих эпилепсией. Российский медицинский журнал. 2015; 17: 35-37.
2. Власова Я. Ф. Особенности внутренней картины болезни при артериальной гипертензии в зависимости от приверженности к антигипертензивному лечению. Ульяновск. 2001; 3-5.

References:

1. Belousova E. D. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2015; 17: 35-37.
2. Vlasova Ya. F. Features of the internal picture of the disease in patients with arterial hypertension depending on adherence to antihypertensive treatment [*Osobennosti vnutrennei kartiny bolezni pri arterial'noi gipertenzii v zavisimosti ot priverzhennosti k*

3. Галанкин Т. Л., Колбин А. С. Роль рандомизированных исследований в фармакоэпидемиологии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 4-8.
4. Данилов Д. С. Механизмы формирования комплаенса и современные подходы к его оптимизации. Российские медицинские вести. 2008; 3: 11-20.
5. Котов А. С. Комплаентность у больных

antigipertenzivnomu lecheniyu (in russian)]. Ul'yanovsk. 2001; 3-5.

3. Galankin T. L., Kolbin A. S. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014; 7 (1): 4-8.
4. Danilov D. S. *Rossiiskie meditsinskie vesti*. 2008; 3: 11-20.

эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии. 2010; 11: 46-48.

6. Михаловска-Карлова Е. П. Современные парадигмы взаимоотношений эпилептолога и пациента. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 4: 19-22.
7. Insull W. J. The problem of compliance to cholesterol altering therapy. *Int Med*. 1997; 241: 317-25.
8. Leppik I. E. Compliance during treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 1988; 29 (2): 79-84.

5. Kotov A. S. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii*. 2010; 11: 46-48.

6. Mikhlovskaya-Karlova E. P. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 4: 19-22.
7. Insull W. J. The problem of compliance to cholesterol altering therapy. *Int Med*. 1997; 241: 317-25.
8. Leppik I. E. Compliance during treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 1988; 29 (2): 79-84.

Сведения об авторах:

Маслова Наталья Николаевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, Смоленский государственный медицинский университет. Адрес: ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, Россия, 214019. Тел.: +7(4812)552426.

Юрьева Наталья Вячеславовна — к.м.н., ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, Смоленский государственный медицинский университет. Адрес: ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, Россия, 214019. Тел.: +7(4812)552426.

About the authors:

Maslova Natalia Nikolaevna — MD, Professor, head of Department of neurology and neurosurgery, Smolensk State Medical Academy of the Ministry of Health Russian Federation. Address: ul. Krupskoi, 28, Smolensk, Russia, 214019. Tel.: +7(4812)552426.

Yurieva Natalia Vacheslavovna — PhD, assistant of Department of neurology and neurosurgery, Smolensk State Medical Academy of the Ministry of Health Russian Federation. Address: ul. Krupskoi, 28, Smolensk, Russia, 214019. Tel.: +7(4812)552426.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ЭЭГ И КОГНИТИВНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С АФАЗИЕЙ И ЭПИЛЕПСИЕЙ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Гнездицкий В. В.¹, Корепина О. С.¹, Карлов В. А.², Кошурникова Е. Е.¹,
Чацкая А. В.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава РФ

Резюме

Цель работы — проанализировать паттерны ЭЭГ и когнитивные вызванные потенциалы (Р300) у больных с постинсультной афазией и эпилепсией. **Материалы и методы.** Исследованы 57 больных с последствиями перенесенного НМК головного мозга с наличием афазии. Кортикальная афазия наблюдалась у 47 больных, подкорковая — у 10. Группа сравнения — пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и здоровые испытуемые. Возраст пациентов — 55–79 лет. **Результаты.** Очаговая медленно-волновая активность чаще обнаруживалась у больных с кортикальной афазией — в 78%, с подкорковой — в 20%. На этом фоне регистрировались эпилептиформные знаки в виде классической спайковой активности, комплексов спайк (или острая) медленная волна; ритмической медленной активности, особенно выраженной в височной области (темпоральная ритмическая дельта активность — ТИРДА); сочетание отчетливых эпилептиформных знаков и ТИРДА. При этом у двух больных в ЭЭГ регистрировались также периодические латерализованные эпилептиформные разряды (ПЛЭРы) в левом полушарии. Расстройства в когнитивной сфере, по данным Р300, в целом у больных с постинсультной афазией были умеренно выражены в сравнении с возрастной нормой, наибольшие изменения отмечались в группе с ДЭ. **Заключение.** При наличии устойчивой фокальной пароксизмальной и эпилептиформной активности в левой лобно-височной области, которая может усугублять речевые и когнитивные расстройства, показано назначение антиэпилептических препаратов. С помощью эндогенных вызванных потенциалов (Р300) возможно верифицировать наличие когнитивных нарушений у больных с афазией, в том числе при наличии грубого речевого дефицита, когда нейропсихологические тесты не могут быть выполнены больным.

Ключевые слова

Пожилые пациенты, ЭЭГ, Р300, инсульт, постинсультная эпилепсия, афазия, когнитивные нарушения.

Статья поступила: 09.11.2015 г.; **в доработанном виде:** 25.01.2016 г.; **принята к печати:** 25.02.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Гнездицкий В. В., Корепина О. С., Карлов В. А., Кошурникова Е. Е., Чацкая А. В. Компьютерная ЭЭГ и когнитивные вызванные потенциалы у пожилых больных с афазией и эпилепсией сосудистого генеза. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 12–21.

EEG AND EVENT-RELATED POTENTIAL (P300) IN ELDERLY PATIENTS WITH APHASIA AND EPILEPSY AFTER STROKE

Gnezditskiy V. V.¹, Korepina O. S.¹, Karlov V. A.², Koshynnikova E. E.¹, Chatskaya A. V.¹

¹ Research Center of Neurology, Moscow

² Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary

Objective. We assessed the changes in EEG and event-related potential (P300) in elderly patients with poststroke aphasia and epilepsy. **Materials and Methods.** We examined 57 patients with poststroke aphasia (age 55-79 years). Cortical aphasia was revealed in 47 cases, and 10 patients had subcortical aphasia. Control group consisted patients with chronic brain ischemia and healthy persons. **Results.** Local slow activity in the left hemisphere in EEG were revealed in 78% of patients with cortical aphasia, and in 20% of cases with subcortical aphasia. Local epileptic activity along with slow activity was spike-and-slow-wave complexes and sharp waves; temporal intermittent delta activity (TIRDA); both spike-and-wave complexes and TIRDA. In two cases epileptic activity was revealed as periodic lateralizing epileptiform discharges (PLEDs) besides local slow waves, and may deteriorate the aphasia. According to P300 data patients with poststroke aphasia hadn't severe cognitive impairment, and the worst changes were noted in the group with chronic brain ischemia. In some patients with heavy aphasia it was possible to recorded P300 in passive perception of stimuli. **Conclusion.** In cases with PLEDs and persistent epileptic activity antiepileptic treatment probably reduces the aphasia. P300 is important in diagnostic of cognitive decline in patients with poststroke aphasia, especially when aphasia is heavy and neuropsychological tests can't be done.

Key words:

EEG, P300, elderly patients, stroke, poststroke epilepsy, aphasia, cognitive impairment.

Received: 09.11.2015; **in the revised form:** 25.01.2016; **accepted:** 25.02.2016.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Gnezditskiy V. V., Korepina O. S., Karlov V. A., Koshynnikova E. E., Chatskaya A. V. Computer eeg and cognitive evoked potential in elderly patients with aphasia and epilepsy after stroke. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 1: 12-21 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Delegatskaya, 20, Moscow, Russia, 127473.

E-mail address: gnezdvv@mail.ru (Gnezditskiy V. V.).

Введение

Проблема реабилитации и прогноза пациентов, перенесших инсульт, остается чрезвычайно актуальной. Большая часть лиц, перенесших нарушение мозгового кровообращения (НМК), страдают от тяжелых неврологических дефицитов, в т.ч. связанных с нарушением речи, наличием эпилептических приступов [5,7,8,16]. При этом стоит вопрос не только восстановления утраченных функций мозга, но и объективизации этого восстановления [3,13,14,16]. В связи с этим важна количественная оценка изменений функционального состояния мозга, в т.ч. состояния речевых зон у больных с афазией [1,4,13,16].

У больных с последствиями перенесенного НМК в электроэнцефалографии (ЭЭГ) помимо очаговой дельта-активности могут возникать зоны пароксизмальной активности и фокальные эпилептиформные знаки, также влияющие, по мнению ряда авторов, на появление и ухудшение афатических нарушений и когнитивного дефицита [4,5,7,8]. Однако под-

робно влияние регистрируемой пароксизмальной и эпилептиформной активности на выраженность афатических нарушений у постинсультных больных не рассматривалось.

Целью исследования было уточнение возможностей компьютерной ЭЭГ и когнитивных вызванных потенциалов (P300) в исследовании функционального состояния мозга у больных с постинсультной эпилепсией с очаговыми нарушениями и с афазией, а также определение степени влияния пароксизмальной и эпилептиформной активности на выраженность функциональных нарушений.

Материалы и методы

В основу настоящей работы положены результаты обследования ЭЭГ у 57 больных постинсультным очаговым поражением, наличием речевого дефицита (афазии) различной выраженности и с различными нарушениями памяти. У 47 больных отмечена корковая афазия, у 10 больных — подкорковая. Основное число больных

приходится на возраст 55-79 лет (67,6 %), из них мужчин — 73%, а женщин — 27%. У всех 57 больных с афатическими расстройствами было зафиксировано нарушение мозгового кровообращения в левом полушарии головного мозга, преимущественно — в бассейне левой средней мозговой артерии. Пациенты были обследованы в условиях неврологического стационара. По данным КТ (МРТ), выявлены односторонние супратенториальные гипотензивные очаги.

В качестве контрольной была взята группа с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) без афатических расстройств и без очагов на МРТ (КТ) (23 больных) и группа из 20 здоровых испытуемых сходного возраста. Исследование ЭЭГ и Р300 проводилось в восстановительном периоде от 3 мес. до 2 лет после инсульта. Выраженность и тип афатических расстройств у больных был различный: моторная афазия, сенсорная, сенсо-моторная и подкорковая.

Компьютерная ЭЭГ проводилась на 20-канальном цифровом электроэнцефалографе-нейрокартографе (фирма МБН, Москва) в фоне и при функциональных нагрузках. Полоса записываемых частот — от 0,5 до 70 Гц. Визуальный анализ ЭЭГ включал определение межполушарной асимметрии, наличие патологической медленно-волновой активности и пароксизмальной активности. При спектральном анализе оценивалась выраженность дельта-очага по соотношению дельта-активности в интактном и пораженном полушарии. Проводилась также многошаговая дипольная локализация (МДЛ) источников патологической активности (медленно-волновой и пароксизмальной) [13,14,16] в программе «BrainLoc» (Москва).

Сущность метода Р300 заключается в выделении ответов в условиях опознания значимого редкого стимула — тонового щелчка (с частотой заполнения 2000 Гц) среди частых незначимых слуховых стимулов (1000 Гц) [2,9,15]. Выделение слуховых когнитив-

ных ВП проводилось на системе Нейро-МВП (фирма Нейрософт, Иваново) [4,13]. Регистрация когнитивных ВП проводилось по двум каналам в отведении Cz-M1, Cz-M2. Выделение проводилось в условиях простого счета значимых стимулов и запоминания ответа, а также в условиях пассивного восприятия щелчков или нажатия кнопки контакта на значимый стимул с определением времени простой двигательной реакции. Стимулы подавались бинаурально и появлялись в псевдослучайной последовательности в соотношении 7:3. Число усреднений было отдельно для значимых и незначимых стимулов и устанавливалось равным от 15 до 30 для значимых стимулов [2,4]. Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ Excel и Statistica 8 (StatSoft Inc, США).

Результаты и их обсуждение

Исследования компьютерной ЭЭГ при постинсультной афазии, в т.ч. и осложненной эпилепсией, представлена на таблице 1. При визуальной оценке ЭЭГ у больных с афатическими расстройствами отмечаются различные изменения ЭЭГ с наличием патологических изменений как локальных, так и диффузных.

Как видно из таблицы 1, для больных этой группы характерно наличие межполушарной асимметрии различной выраженности с наличием патологической активности: дельта- или тета-волны, пароксизмальная активность или их сочетание. Отчетливая очаговая дельта-активность проявляется больше при корковой афазии, чем при подкорковой: 78 и 40% соответственно. При подкорковой афазии чаще отмечались нерезкие проявления очаговой медленной активности (в 60% случаев, при корковой — только в 22% случаев). Кроме дельта-активности, локальные нарушения могли проявляться в виде ирритатив-

Признаки ЭЭГ	Корковая афазия n=47	Подкорковая афазия n=10	ДЭ n=22	Норма n=20
Очаговая дельта-активность: <u>отчетливая</u>	78%	20%	0	0
Очаговая дельта-активность: <u>нерезкая</u>	22%	80%	2%	1%
Локальная пароксизмальная активность	63%	18 %	3%	0
Локальные эпилептиформные комплексы	18 %	20%	0	0
При ГВ — нарастание патологических знаков	37%	80%	10%	1%
При ГВ — нарастание эпилептиформных знаков	15%	20%	0	0
Частота α -ритма замедлена (менее 8,5 Гц)	37%	50%	11%	0
Нормальный α -ритм (9-11,5 Гц)	48%	40%	77%	98%
Полиритмия или учащенный α -ритм	15%	10%	2%	2%
Низкоамплитудная корковая активность (α -ритм до 25 мкВ)	26%	10%	18%	2%

Таблица 1. Изменения ЭЭГ у больных с афазией коркового и подкоркового генеза.

Примечание. ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия; ГВ – гипервентиляция.

ных изменений с наличием негрубой пароксизмальной активности или в сочетании пароксизмальной и медленноволновой активности, чаще при корковой афазии (63%), в то время как при подкорковой — только в 18% случаев.

В некоторых наблюдениях у больных с афазией были зарегистрированы эпилептиформные знаки, примерно в равном числе случаев при корковой и подкорковой афазии — 18 и 20% соответственно. В пробе с гипервентиляцией (ГВ) отмечалось нарастание патологических знаков больше при подкорковой афазии — до 80%, чем при корковой — только в 37 % случаев; также нарастали эпилептиформные знаки в виде комплексов спайк-волна несколько чаще при подкорковой форме афазии. Частота основного коркового ритма в большей степени была замедлена у больных с подкорковой афазией в сравнении с корковой (50 и 37% соответственно). Низкоамплитудная корковая активность встречалась при корковой афазии в 26%, при подкорковой — в 10%.

Анализ электрических процессов в головном мозге у больных с постинсультной афазией показал, что выпадение функции может быть по двум причинам. Основная причина — возникновение ишемического очага вследствие уменьшения мозгового кровотока в этой зоне, что на ЭЭГ проявляется очаговой медленнo-волновой активностью (дельта очаг) как отражение минус-функции [7,8,11,13,14,16]. Вторая возможная причина — выпадение функции вследствие непроизвольного устойчивого разряда нейронов мозга в эпилептогенном фокусе, в речевой зоне, так называемый синдром афазии — эпилепсии [4,5,8]. В детской практике известен синдром Ландау — Клефнера (эпилептической афазии) [4]. Чаще всего устойчивые пароксизмы проявляются в виде периодических латерализованных эпилептиформных разрядов (ПЛЭРы) (см. рис 3 А). Локальная пароксизмальная активность, наряду с медленнo-волновой активностью, часто встречалась у исследованных больных с афатическими расстройствами (см. табл. 2).

Эпилептиформные знаки могут выявляться не только в виде спайков, комплексов спайк (или острая) медленная волна, но и в виде ритмической медленной активности, чаще выраженной в височной области. В литературе данный феномен ЭЭГ обозначен как темпоральная интермиттирующая ритми-

ческая дельта активность (ТИРДА). Эта активность была вывлена у 10 из 57 исследованных больных с афазией. Хотя ТИРДА относится по диапазону и топографии к очаговой медленной активности, но по мнению ряда авторов является скрытым, редуцированным вариантом эпилептиформной активности, когда спайк не виден [4,7,8,10]. Таким образом, эпилептиформные знаки довольно часто встречались у больных с постинсультной афазией.

Все это доказывает, что для адекватного ведения больных с афатическими расстройствами и подбора терапии необходимо проведение ЭЭГ, даже если у больного не было приступов [4,5,8]. При наличии устойчивой эпилептиформной активности (спайков, ПЛЭРов, ТИРДА) назначение антиэпилептических препаратов (АЭП) может улучшать когнитивные функции (например, леветирацетам). Последнее отмечалось и в других работах [4,5,8].

Далее представлены примеры феноменов ЭЭГ и трехмерной локализации источников патологической активности (пароксизмальной и медленноволновой) методом МДЛ у больных с различными формами афазии [13,15].

Наблюдение 1. Больной А., 61 год, диагноз: «последствия перенесенного НМК с развитием инфаркта в левом полушарии головного мозга, умеренная моторная афазия. Синкопальные состояния или эпилепсия (?)».

На рисунке 1 представлена эпоха ЭЭГ больного с наличием очаговых медленных волн, являющихся признаком структурного поражения головного мозга в речевой зоне. Область генерации медленных волн по данным МДЛ находится в лобно-височных отделах левого полушария.

Наблюдение 2. Больной К., 57 лет, диагноз: «последствия НМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии, моторная афазия легкой степени, приступы с потерей сознания неясного генеза».

В ЭЭГ наряду с очаговой дельта активностью регистрировались ТИРДА — преходящие ритмические дельта-волны, которые, как уже было сказано, потенциально эпилептогенны и могут обуславливать приступы потери сознания, имеющиеся в клинической

Группа	Очаговая медленная активность	Локальная пароксизмальная активность	Эпиприазряды	Наличие приступов
Все больные с афазией, n=57	40	37	12	7
Корковая афазия, n=47	28	25	10	7
Моторная афазия, n=17	10	7	3	1
Сенсорная афазия, n=10	6	6	2	2
Сенсомоторная афазия, n=20	12	12	5	3
Подкорковая афазия, n=10	5	6	2	1

Таблица 2. Частота встречаемости локальной патологической и эпилептиформной активности у больных с постинсультной афазией (число наблюдений).

картине у больного (см. рис. 2) [5,8,11]. Максимальная выраженность пароксизмальной активности, по данным ЭЭГ и дипольной локализации, представлена в заднелобно-височной области левого полушария.

Наблюдение 3. Больной З., 66 лет, диагноз: «последствия перенесенного НМК с развитием инфаркта в левом полушарии головного мозга, грубая сенсомоторная афазия. Постинсультная эпилепсия».

В данном наблюдении показана ЭЭГ больного с наличием периодических латерализованных эпилептиформных разрядов (ПЛЭРы) в лобно-височных отделах левого полушария (см. рис. 3 А) и локализация с помощью программы «BrainLoc» источника фокальных эпилептиформных знаков (ПЛЭРов, спайков) (см. рис. 3 Б), которая совпадает с перифокальной областью постинфарктных изменений на МРТ (см. рис. 3 В). Таким образом, в программе

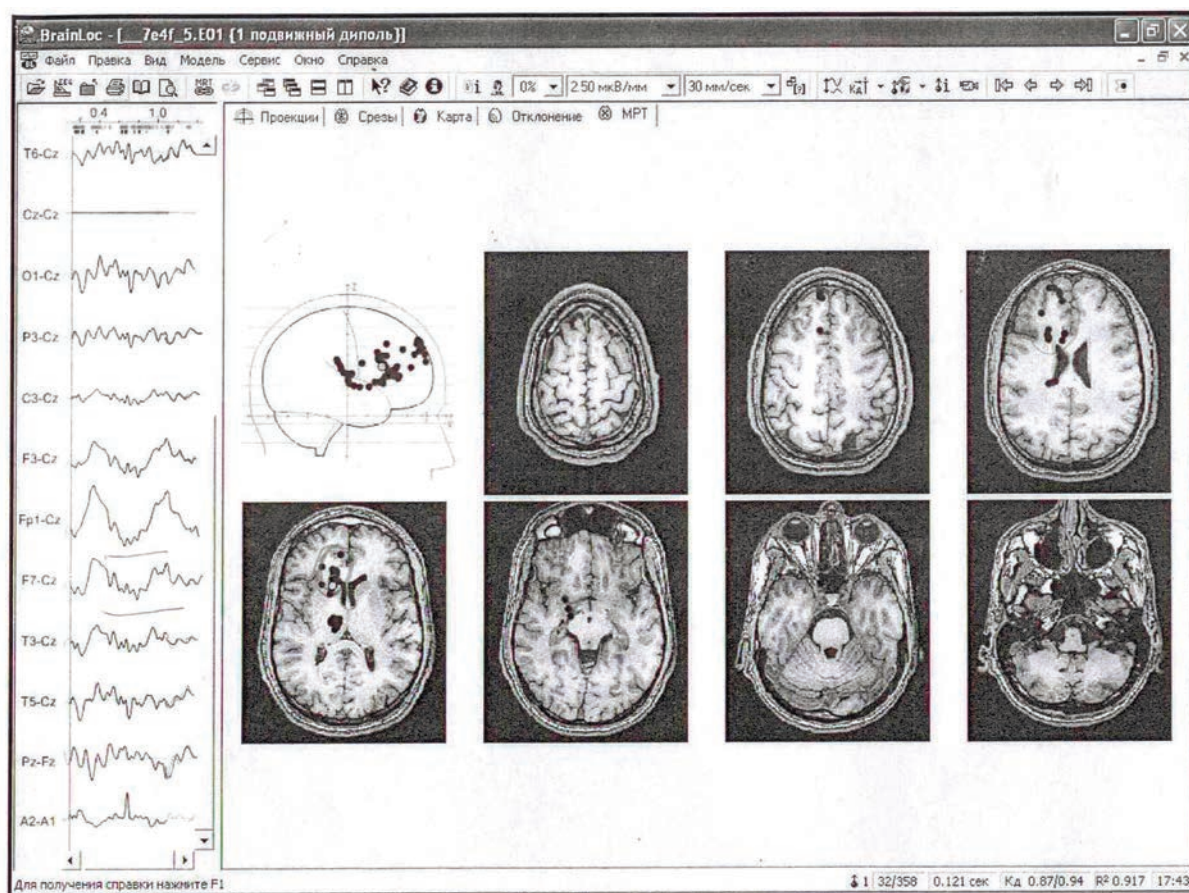


Рисунок 1. Фрагмент ЭЭГ и локализация очаговой дельта-активности в левых лобных отделах у больного А., 61 год, в программе МДЛ «Brain Loc».

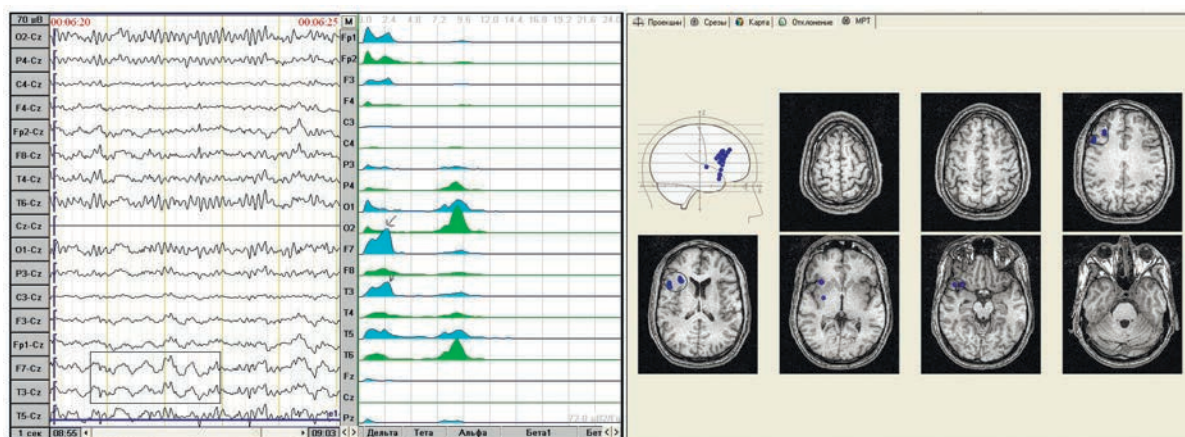


Рисунок 2. Спектральный анализ ЭЭГ и локализация очаговой дельта-активности, по данным «BrainLoc», у больного К., 57 лет.

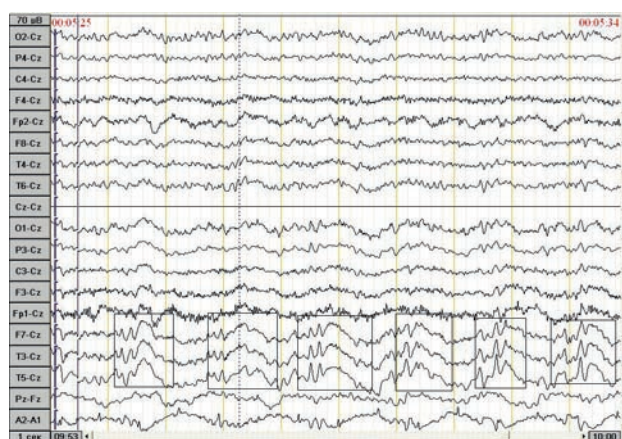


Рисунок 3А. Фрагмент ЭЭГ с эпилептиформной активностью – ПЛЭРы (обведены прямоугольниками) у больного 3., 66 лет.

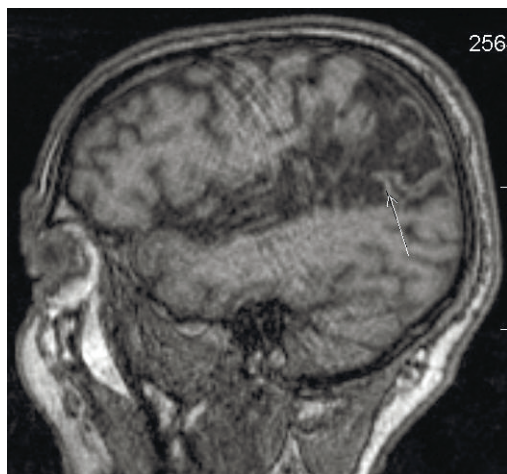


Рисунок 3В. МРТ головного мозга (режим T1, сагиттальная проекция): в проекции верхней височной извилины с переходом на теменную долю определяется обширная зона постинфарктных изменений (стрелка на срезе МРТ).

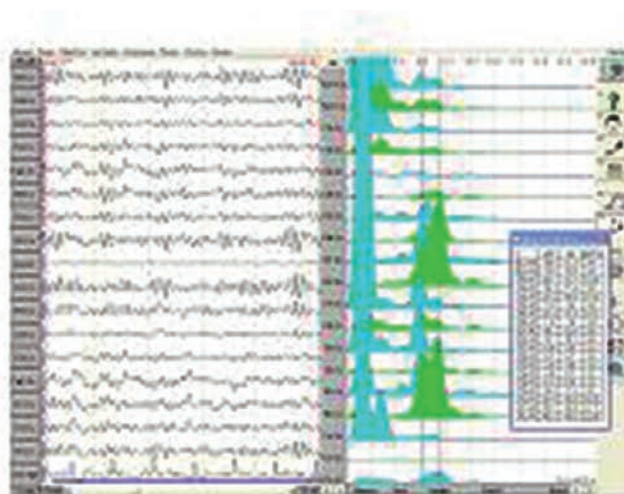


Рисунок 4А. У больной Т., 65 лет, на ЭЭГ в фоне и при фотостимуляции на фоне сохранного α -ритма отмечаются всплески ритмических дельта- и тета-волн в левом полушарии в лобно-височной области (ТИРДА). Спектральный анализ показан на рисунке слева.

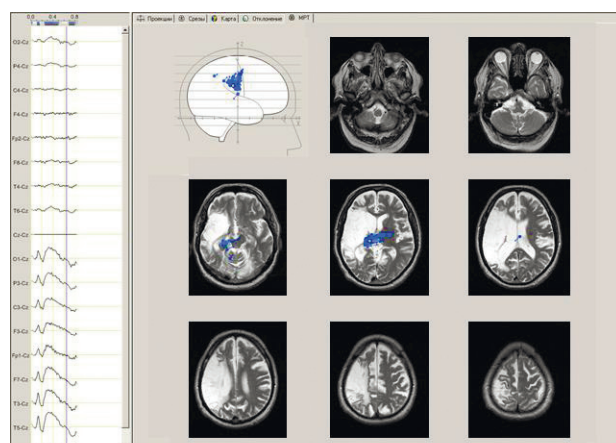
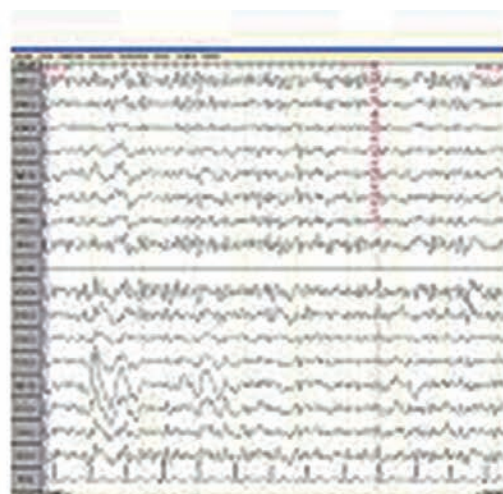


Рисунок 3Б. Пример трехмерной локализации источников спайк-волновой активности у больного 3., 66 лет.

МДЛ источников патологической активности в ЭЭГ можно определить локализацию спайка и медленной волны и, тем самым, расширить возможность анализа причин функциональной дисфункции у больных [13,14,16].

Наблюдение 4. Больная Т., 65 лет, диагноз: «последствия перенесенного НМК от 22.11.2014, моторная афазия». 16.09.15 развился приступ с нарушением чувствительности и судорогами в правой руке, лице. При МРТ данных за наличие острых ишемических очагов не было выявлено, постинфарктные изменения в лобно-височных отделах левого полушария. Больной была назначена антиэпилептическая терапия (карбамазепин). При записи ЭЭГ гипервентиляция не проводилась по тяжести состояния.

По данным ЭЭГ и МДЛ, у больной Т. были выявлены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга с сохранным основным корковым ритмом. На этом фоне регистрировалась очаговая



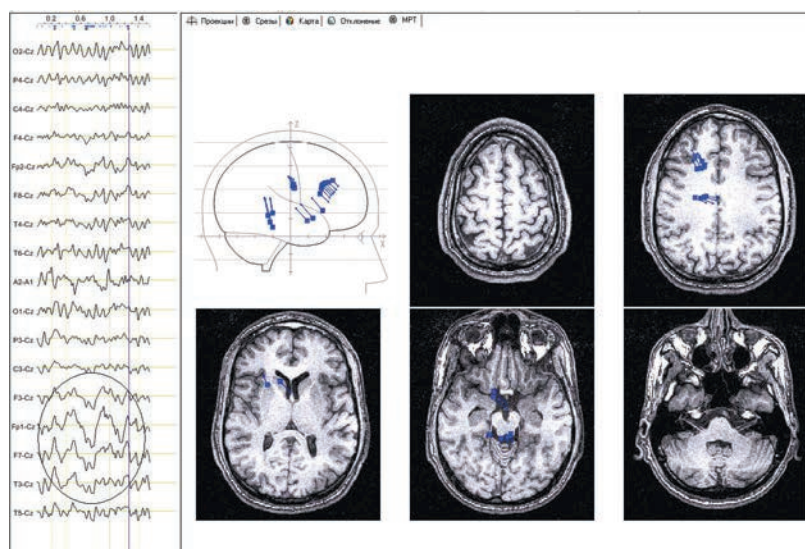


Рисунок 4 Б. Трехмерная локализация источников эпилептиформной активности у больной Т., 65 лет, преимущественно в лобной и передне-височной областях левого полушария.

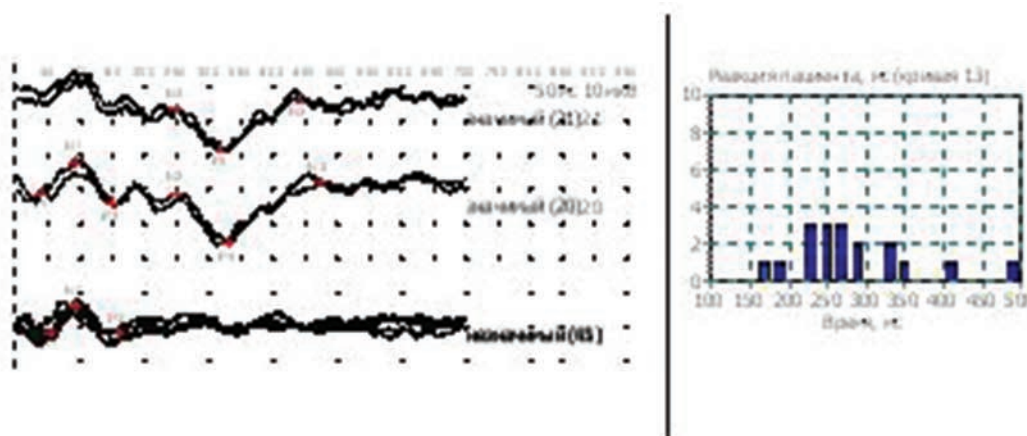


Рисунок 5. Когнитивные ВП (P300) в условиях опознания и счета значимых стимулов у здорового добровольца Т., 47 лет. Счет правильный. Латентность пика P3 – 320 мс и 343 мс при повторных усреднениях. Среднее время реакции нажатия на кнопку – 328 мс при 100% правильных нажатий (гистограмма справа).

Группы	Частота α -ритма	Амплитуда α -ритма	Выраженность очаговых нарушений (дельта + пароксизм. активность)	Выраженность общемозговых нарушений
Все группы с афазией	–0,18	–0,04	0,66**	0,20
Моторная	–0,46*	–0,55*	0,42	–0,13
Сенсорная	–0,17	–0,45	0,23	0,30
Сенсо-моторная	0,02	–0,28,	0,63*	0,25
Подкорковая	–0,42*	0,37	0,81**	0,30

Таблица 3. Корреляция выраженности речевых нарушений с визуальными и количественными параметрами ЭЭГ.

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$

медленная полиморфная активность в лобно-височных отделах левого полушария, а также ритмическая дельта активность — ТИРДА (см. рис. 4 А).

Резюмируя данные ЭЭГ у больных с постинсультной афазией, можно заключить, что регистрировались следующие виды эпилептиформной и пароксизмальной активности:

1. Эпилептиформные знаки в виде классической спайковой активности, комплексов спайк (или острая)-медленная волна;
2. Ритмичная преходящая медленная активности, особенно выраженная в височной области (темпоральная интермиттирующая ритмическая дельта-активность — ТИРДА);

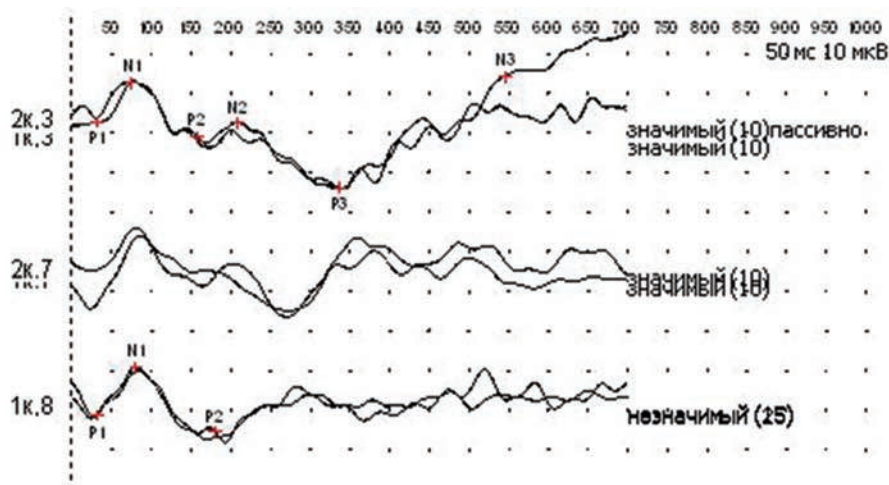


Рисунок 6. Результаты обследования Р300 у больного М., 68 лет. В условиях пассивного восприятия стимулов выделяется отчетливый когнитивный ответ на значимый стимул. Латентность пика Р3 – 330 мс (в пределах возрастной нормы).

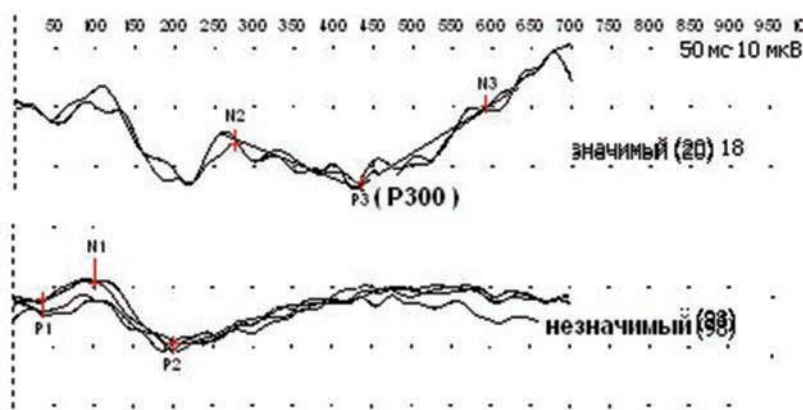


Рисунок 7. Р300 у больного Ш., 78 лет. При счете значимых стимулов выделялся пик Р300 с увеличенной латентностью до 433 мс при нормальной амплитуде ответа.

Группа	Возраст, годы	Латентный период пика Р300, мс	Амплитуда Р300, мкВ (N2/Р3)	Амплитуда сенсорного ответа, мкВ (N1/ P2)
Афазия корковая, n=47	57	384	8,4*	9,4
Афазия подкорковая, n=10	56	378	7,6	12
ДЭ (без очаговых нарушений), n=23	56	426 **	6,8*	15 *
Норма, n=20	51	330	11,4	10.6

Таблица 4. Сравнение значений некоторых основных показателей Р300 в исследуемых группах.

Примечание: ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия; * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$.

3. Сочетание отчетливых эпилептиформных знаков и ТИРДА.

В таблице 3 представлена корреляция афатических нарушений с изменениями на ЭЭГ, из которой видно, что наиболее значимая корреляция выявлялась с очаговыми и/или пароксизмальными (эпилептиформными) знаками, менее значимая корреляция — с выраженностью общемозговых изменений и параметрами α -ритма.

Когнитивные ВП (Р300) у больных с афазией

Для оценки когнитивной сферы у пожилых больных с симптоматической эпилепсией используется нейрофизиологическая методика Р300 [2,9,14]. Этот метод позволяет оценить степень выраженности когнитивных нарушений, в т.ч. при недоступности психологического тестирования для больного (например, у больных с афазией) [2]. Методика представляет собой выделение корковых ответов

мозга в условиях опознания значимых слуховых стимулов [2,15].

В качестве примера представлены результаты исследования Р300 и оперативной памяти у здорового испытуемого (см. рис. 5). При психологическом тестировании нарушений выявлено не было, объем оперативной памяти сохранен — 8 слов (тест 10 слов по методу Лурия). При исследовании Р300 выделяются отчетливые сенсорные и когнитивные составляющие ответа, параметры которых — в пределах нормы.

В таблице 4 приведено сравнение основных параметров Р300 в исследованных группах больных и здоровых лиц. Средняя латентность пика Р3 в группе здоровых испытуемых, не отличающихся по возрасту от пациентов основной группы, составила 330 мс. Во всех группах больных отмечалось увеличение латентности когнитивного комплекса, а также снижение его амплитуды, причем более выраженные изменения выявлялись в группе больных с ДЭ, где средняя латентность Р3 составила 426 мс ($p < 0,05$), в меньшей степени при афазии. В целом у больных с афазией нарушения в когнитивной сфере были выражены умеренно в сравнении с возрастной нормой.

Далее приведены два наблюдения больных с афазией, у которых возникали трудности диагностики когнитивных нарушений с использованием нейропсихологического тестирования [2,10,15].

Наблюдение 5. Больной М., 68 лет, диагноз: «последствие перенесенного НМК, моторная афазия, правосторонний гемипарез».

В связи с выраженной афазией и тяжелым моторным дефицитом больной не мог выполнять нейропсихологические тесты, проведение Р300 в условиях опознания, счета и нажатия кнопки на значимый стимул также было невозможно. Тем не менее, даже при пассивном восприятии отчетливо регистрировался когнитивный ответ с латентностью пика Р3330 мс (возрастная норма) (см. рис. 6). Было проведено определение объема оперативной (рабочей) памяти по значению латентности пика Р300, что соответствовало 7,8 слов — норма [2,6,12].

Наблюдение 6. Больной Ш., 78 лет, диагноз: «последствия перенесенного НМК по геморрагическому типу в левой гемисфере головного мозга, выраженная сенсорная афазия. Единичный эпилептический приступ».

Проведение нейропсихологического тестирования у больного было затруднено из-за речевого дефицита. Оценка когнитивных функций проводилась с помощью Р300 (см. рис. 7). При счете значимого стимула выделялся пик Р300 с увеличенной латентностью до 433 мс, что свидетельствует о наличии когнитивного дефицита. Амплитуда ответа была в пределах нормы. Объем оперативной памяти, определенный по значению латентности пика Р300, был снижен и составил в среднем 5,8 слов (при норме до 7 слов) [2,6,12].

Таким образом, наблюдения 5 и 6 показывают возможность дифференциальной диагностики когнитивных (мнестических) нарушений у пациентов с афазией, в то время как нейропсихологическое тестирование недостаточно объективно в силу наличия речевых нарушений, что очень важно не только в оценке утраченных функций после инсульта, но и в определении реабилитационного потенциала.

Выводы

1. У больных с корковой постинсультной афазией в 78% случаев на ЭЭГ выявляется отчетливый очаг патологической медленной активности (дельта, пароксизмальная активность) различной выраженности в левом полушарии по сравнению с подкорковой афазией, где очаговые изменения выявлены только в 20% случаев.
2. Показана отчетливая корреляция выраженности очаговой медленной активности в ЭЭГ со степенью афатических нарушений ($R=0,65$). Меньшая корреляция отмечена с выраженностью общемозговых изменений ($R=0,2$) и слабая отрицательная корреляция — с частотой и амплитудой основного коркового ритма ($R=-0,18$ и $R=-0,04$ соответственно).
3. Наряду с дельта-активностью у 63% больных с корковой афазией и у 18% с подкорковой афазией отмечалась пароксизмальная активность или эпилептиформные знаки. У двух больных доминирующей в ЭЭГ была периодическая латерализованная эпилептиформная активность (ПЛЭРы), а не дельта-активность, и имела место скорее эпилептическая афазия. Метод МДЛ позволяет определить локализацию генератора пароксизмальной (или эпилептиформной) активности и оценить степень его функциональной значимости в генезе речевых нарушений.
4. При наличии устойчивой фокальной пароксизмальной и эпилептиформной активности в левой височной области для уменьшения афатических и когнитивных расстройств показано назначение антиэпилептических препаратов (например, левитирацетам), обладающих дополнительно и ноотропным действием.
5. С помощью когнитивных ВП (Р300) у больных с афазией можно объективизировать наличие и степень когнитивных нарушений с учетом возраста. В ряде случаев из-за плохого понимания инструкции или трудностей проговаривания ответа Р300 выделялись в условиях пассивного восприятия стимулов.
6. В целом у больных с афазией нарушения в когнитивной сфере были выражены умеренно в сравнении с возрастной нормой, наибольшие изменения отмечались в группе с моторной афазией и в группе больных с ДЭ.

Литература:

1. Блинов Д. В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 40-45.
2. Гнездицкий В. В., Корепина О. С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново. 2011; 532 с.
3. Домбровский В. С., Омеляновский В. В. Проблемы выбора исходов для оценки эффективности программ реабилитации больных после инсульта и ЧМТ. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2014; 7 (3): 20-25.
4. Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2007; 75-106.

References:

1. Blinov D. V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014; 7 (1): 40-45.
2. Gnezditskii V. V., Korepina O. S. Atlas of evoked potentials (a practical guide, based on the analysis of specific clinical observations). Ivanovo. 2011; 532 s.
3. Dombrovskii V. S., Omelyanovskiy V. V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014; 7 (3): 20-25.
4. Zenkov L. R. Non-paroxysmal epileptic disorders [Neparoksizmal'nye epilepticheskie rasstroistva (In Russian)]. Moscow. 2007; 75-106.

5. Карлов В. А., Калашников И. Д., Шмырев В. И. Диагностика припадков ишемической природы в клинической практике. Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. 1987; 87: 1288-1292.
6. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека. СПб. 2008; 624 с.
7. Майорчик В. Е. Природа очага патологической электрической активности (клинико-электроэнцефалографические и экспериментальные данные). Клиническая электроэнцефалография. Под ред. В. С. Русинова. М. 1973; 73-102.
8. Тонконогий И. М. Инсульт и афазия. Ленинград. 1968; 268 с.
9. Шахпаронова Н. В., Кашина Е. М., Кадыхов А. С. Когнитивные нарушения у постинсультных больных с глубокой локализацией полушарного очага. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2010; 4 (3): 4-9.
10. Daly D. D., Pedley T. A. Current practice of clinical electroencephalography. 2nd ed. New York. 1999.

5. Karlov V. A., Kalashnikov I. D., Shmyrev V. I. Diagnostika pripadkov ishemicheskoi prirody v klinicheskoi praktike. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im S. S. Korsakova*. 1987; 87: 1288-1292.
6. Luriya A. R. Higher cortical functions of man [Vysshie korkovye funktsii cheloveka (In Russian)]. SPb. 2008; 624 s.
7. Maiorchik V. E. *Klinicheskaya elektroentsefalografiya*. Pod red. V. S. Rusinova. M. 1973; 73-102.
8. Tonkonogii I. M. Stroke and Aphasia [Insul't i afaziya (In Russian)]. Leningrad. 1968; 268 s.
9. Shakhparonova N. V., Kashina E. M., Kadykov A. S. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2010; 4 (3): 4-9.
10. Daly D. D., Pedley T. A. Current practice of clinical electroencephalography. 2nd ed. New York. 1999.

11. Gloor P., Ball G., Schaul J. Brain lesion that produce delta waves in the EEG. *Neurology*. 1977; 27: 326-333.
12. Miller G. F. The magical number seven, plus or minus two, some limits on our capacity for processing information. *Psychol. Rev.* 1956; 63: 81-83.
13. Nagata K. Studying EEG topography in patients with brain ischemia with aphasia. Brain Ischemia: Quantitative EEG and imaging techniques progress in brain research. Edd. Pfurtgheller, Lopes da Silva. Elsevier. 1984; 62: 271.
14. Nakajima Y., Homma S., Musha T. Dipole-tracing of abnormal slow brain potentials after cerebral stroke — EEG, PET, MRI correlations. *Neuroscience Let.* 1999; 112: 59-64.
15. Polich J., Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology*. 1995; 41: 103-146.
16. Ueno S., Matsuoka J. Topographic display of slow wave types of EEG abnormality in patients with brain lesions. *Jpn. Med. Electr. Eng.* 1986; 14 (12): 118-124.

12. Miller G. F. The magical number seven, plus or minus two, some limits on our capacity for processing information. *Psychol. Rev.* 1956; 63: 81-83.
13. Nagata K. Studying EEG topography in patients with brain ischemia with aphasia. Brain Ischemia: Quantitative EEG and imaging techniques progress in brain research. Edd. Pfurtgheller, Lopes da Silva. Elsevier. 1984; 62: 271.
14. Nakajima Y., Homma S., Musha T. Dipole-tracing of abnormal slow brain potentials after cerebral stroke — EEG, PET, MRI correlations. *Neuroscience Let.* 1999; 112: 59-64.
15. Polich J., Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology*. 1995; 41: 103-146.
16. Ueno S., Matsuoka J. Topographic display of slow wave types of EEG abnormality in patients with brain lesions. *Jpn. Med. Electr. Eng.* 1986; 14 (12): 118-124.

Сведения об авторах:

Гнездицкий Виктор Васильевич — профессор, лаборатория клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии». Адрес: Волоколамское шоссе, 80, Москва, Россия, 125367. Тел.: 8(495)4902224. E-mail: gnezdvv@mail.ru.

Корепина Ольга Станиславовна — старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии». Адрес: Волоколамское шоссе, 80, Москва, Россия, 125367.

Карлов Владимир Алексеевич — профессор кафедры неврологии Московского Государственного Медико-стоматологического Университета. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473.

Кошурникова Елена Евгеньевна — младший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии». Адрес: Волоколамское шоссе, 80, Москва, Россия, 125367.

Чацкая Анна Викторовна — младший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии, врач-невролог ФГБНУ «Научный центр неврологии». Адрес: Волоколамское шоссе, 80, Москва, Россия, 125367.

About the authors:

Gnezditskii Viktor Vasil'evich — professor, Research Center of Neurology. Address: Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, Russia, 125367. Tel.: 8(495)4902224. E-mail: gnezdvv@mail.ru.

Korepina Olga Stanislavovna — clinical neurophysiologist, Research Center of Neurology. Address: Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, Russia, 125367.

Karlov Vladimir Alekseevich — professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473.

Koshurnikova Elena Evgenyevna — neurologist, Research Center of Neurology. Address: Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, Russia, 125367.

Chatskaya Anna Viktorovna — neurologist, Research Center of Neurology. Address: Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, Russia, 125367.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ, ДОСТУПНЫЕ В РФ

Айвазян С. О.^{1,2}, Ширяев Ю. С.¹

¹ Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы ДЗ г. Москвы

² Медицинский центр «Невромед», Москва

Резюме

Лечение фармакорезистентной эпилепсии является крайне сложной задачей. К сожалению, в РФ отсутствуют нормативные документы, содержащие алгоритм действий, помогающий практическому неврологу в ведении фармакорезистентных больных. Очевидно, что назрела острая необходимость создания сети специализированных эпилептологических центров 4-го уровня (классификация национальной ассоциации эпилептологических центров США, NAEC) на территории РФ, объединенных общей идеологией и методологией. Цель исследования: повышение качества медицинской помощи пациентам с резистентными формами эпилепсии путем комплексного применения таких немедикаментозных методов лечения, как хирургия, кетогенная диета и хроническая стимуляция блуждающего нерва (VNS-терапия). Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 168 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет, страдающих рефрактерной эпилепсией. Хирургическое лечение проведено 63 пациентам, кетогенная диета — 73, VNS-терапия — 32 пациентам. Результаты. Анализ совокупной эффективности немедикаментозных методов лечения в исследуемой группе показал следующие результаты: полный контроль над приступами наблюдался у 59 (35,1%) пациентов; сокращение количества приступов более чем на 75% — у 19 (11,3%), на 50% — у 53 (31,5%), отсутствие эффекта — у 37 (22%). Таким образом, значимый положительный эффект отмечался в целом у 131 (78%) пациента. Выводы. Применение комплексного подхода, предполагающего дифференцированный выбор того или иного метода немедикаментозного лечения, позволяет добиться значительных положительных результатов, несмотря на стойкую резистентность эпилепсии к медикаментозной терапии.

Ключевые слова

Фармакорезистентная эпилепсия у детей, хирургическое лечение эпилепсии, кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва, VNS-терапия.

Статья поступила: 10.11.2015 г.; в доработанном виде: 27.01.2016 г.; принята к печати: 25.02.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Айвазян С. О., Ширяев Ю. С. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, доступные в РФ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 22-28.

MODERN TREATMENT OF DRUG-RESISTANT EPILEPSY, AVAILABLE IN RUSSIAN

Ayvazyan S. O.^{1,2}, Shiryayev Yu. S.¹

¹ Scientific-Practical Center of Medical Care of Children, Moscow Health Department

² Medical Center «Nevromed», Moscow

Summary

*Treatment of drug-resistant epilepsy is an extremely difficult task. Unfortunately, in Russia there are no regulations containing the algorithm of actions to help the practical neurologist in management of drug-resistant patients. It is obvious that there is an urgent need to establish a network of specialized epilepsy centers of level 4 (classification of the National Association of Epilepsy Centers, USA) in the territory of the Russian Federation, united by a common ideology and methodology. **Objective:** to increase the quality of care for patients with refractory forms of epilepsy, by combined use of non-drug treatments such as surgery, ketogenic diet and chronic vagus nerve stimulation (VNS Therapy). **Material and methods.** We observed 168 patients aged 1 to 18 years with refractory epilepsy. **Results.** Surgical treatment was performed in 63 patients, ketogenic diet — 73, VNS therapy — 32 patients. Analysis of the combined effectiveness showed the following results: complete seizure control was observed in 59 (35.1%) patients; reducing the number of seizures of more than 75% — in 19 (11.3%), 50% — and 53 (31.5%), no effect, — 37 (22%). Thus, the significant improvement was observed on the whole in 131 (78%) patients of 168. **Conclusions.** An integrated approach, involving a differentiated choice of a non-drug treatment allows to achieve significant positive results, despite the resistance of epilepsy to drug therapy.*

Key words

Drug-resistant epilepsy in children, epilepsy surgery, ketogenic diet, vagus nerve stimulation

Received: 10.11.2015; **in the revised form:** 27.01.2016; **accepted:** 25.02.2016.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Ayvazyan S. O., Shiryayev Yu. S. Modern treatment of drug-resistant epilepsy, available in Russian. *Epileptsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 1: 22-28 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Aviatorov, 38, Moscow, Russia, 119620.

E-mail address: soayvaz@gmail.com (Aivazyan S. O.).

Введение

Как известно, эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний. По данным ВОЗ и Всемирной противозепилептической лиги (ILAE), в мире эпилепсией страдают около 50 млн человек. Распространенность заболевания составляет 4-10 человек на 1000 населения, а в странах со средним и низким уровнем экономики — 7-14 на 1000 населения [4].

Численность населения России в 2015 г., по данным Росстата, составила 146 270 033 человек (с учетом населения Крыма). Несмотря на отсутствие полноценных эпидемиологических данных, несложно подсчитать, что количество больных эпилепсией в РФ соответствует почти 1,5 млн человек (1 462 700) исходя из распространенности 10 человек на 1000 населения. Среди них 30% страдают фармакорезистентной эпилепсией, что составляет 438 810 человек. Возникает вопрос, что происходит с этими пациентами в РФ?

Мы попытались найти нормативные документы, утвержденные МЗ РФ, содержащие алгоритм действий, помогающий практическому неврологу в ведении фармакорезистентных больных. В настоящее время существуют «Стандарты специализированной медицинской помощи при эпилепсии» для детей и взрослых от 21.03.2013 (№ 27822) и 05.03.2013 (№ 27456) соответственно. Стандарты строго регламентируют объемы медицинской помощи, которые могут быть предоставлены больным эпилепсией, но не содержат ключевой информации, интересующей любого практического врача: «Как лечить больного в тех или иных случаях?». Помимо «стандартов» существует устаревший документ «Протокол ведения больных. Эпилепсия», утвержденный МЗ РФ, от 14.01.2005. Также мы обнаружили «Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения» под редакцией А. Б. Гехт, вероятно, пока не утвержденные МЗ РФ, но, в отличие от вышеупомянутых документов, содержащие отно-

сительно полную информацию о тактике лечения тех или иных форм эпилепсии.

При анализе перечисленных документов, утвержденных МЗ РФ, наибольшее удивление вызывало отсутствие упоминаний о существовании огромной группы фармакорезистентных пациентов, число которых в РФ, как указывалось выше, должно составлять 438 810 человек. Складывается впечатление, что МЗ РФ не информировано о существовании тяжелейших инвалидов с резистентной эпилепсией, особенно многочисленных в детской популяции. Справедливости ради необходимо отметить, что только в «Современных стандартах...» под редакцией А. Б. Гехт указывается: «У больных, резистентных к консервативному лечению (не более 10-15% всех больных), рассматривается вопрос о хирургическом лечении эпилепсии», а также «Согласно стандартам Всемирной противоэпилептической лиги, больные эпилепсией должны быть обеспечены... доступом к центрам эпилептической хирургии». Ни в одном документе не упоминается о существовании в РФ таких методов лечения фармакорезистентных больных, как кетогенная диета (КД) и хроническая стимуляция блуждающего нерва (VNS-терапия). Таким образом, нет единого, систематизированного подхода в ведении пациентов с судорогами и эпилепсией; подавляющее большинство врачей слабо информированы о современных методах лечения тех или иных форм эпилепсии, особенно в случае фармакорезистентного течения болезни.

К сожалению, низкий уровень медицинской помощи пациентам с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) сохраняется в России уже много лет. Очевидно, что назрела острая необходимость создания сети специализированных эпилептологических центров 4-го уровня на территории РФ, объединенных общей идеологией и методологией, — учреждений, владеющих всеми современными методами диагностики и лечения эпилепсии.

Уровни центров, оказывающих медицинскую помощь при эпилепсии, были разработаны Северо-Американским эпилептологическим обществом и являются полезным инструментом для оценки качества специализированной противоэпилептической помощи. Руководство, впервые определившее требования к эпилептологическим центрам (ЭЦ), было опубликовано в 1990 г. в журнале *Epilepsia*. Третья редакция руководства по основным видам обследований и лечения в специализированных противоэпилептических центрах в США была утверждена советом Национальной ассоциации эпилептологических центров США (NAEC) в январе 2010 г. [3].

Обычно противоэпилептическая помощь начинается в отделении интенсивной терапии или на первичном приеме у врача общей практики. Это считается первым уровнем противоэпилептической помощи. Затем, чаще всего, пациент направляется на второй уровень помощи, на консультацию к неврологу или,

при необходимости, в местный специализированный эпилептологический центр. Возможно, большинство пациентов с судорогами могут быть первоначально обследованы и далее находиться под наблюдением на 1-м или 2-м уровнях противоэпилептической помощи у врача общей практики или невролога по месту жительства. Если контроль над приступами достигнут, дополнительных обследований может не потребоваться. В случае если приступы продолжают персистировать в течение трех месяцев, необходимо проведение дополнительного неврологического обследования на более высоком уровне. Последние данные свидетельствуют о возможности полного медикаментозного контроля над приступами у 70% пациентов. В случае достижения ремиссии пациент может быть опять передан под наблюдение в первичное звено. Эпилептологический центр 3-го уровня должен располагать основным спектром медицинской, нейропсихологической и психосоциальной помощи, требуемой при лечении пациентов с рефрактерной эпилепсией. Центр 3-го уровня включает основные виды нейродиагностического обследования, так же как основные медицинские, нейропсихологические и психосоциальные службы. Здесь не проводятся инвазивные интракраниальные исследования и резективные хирургические вмешательства, хотя доступно неинвазивное предхирургическое обследование. Из оперативных вмешательств выполняются имплантация стимулятора *n. Vagus*; «простые» («straight-forward») резекции — рутинное удаление простых анатомических субстратов, удаленных от функционально значимых зон коры; передняя височная лобэктомия с предварительным проведением теста Wada, подтверждающего безопасность операции для речевых функций. Эпилептологические центры 4-го уровня владеют более сложными формами интенсивного нейродиагностического мониторинга, так же как и более обширными возможностями медицинской, нейропсихологической и психосоциальной помощи. Центры 4-го уровня предлагают полное, наиболее совершенное обследование по поводу эпилепсии и хирургии эпилепсии, включающее имплантацию интракраниальных электродов и широкий спектр хирургических процедур любой степени сложности, необходимых для лечения некурабельной эпилепсии. Спектр обследований и медицинской помощи в ЭЦ 4-го уровня включает в себя:

- Фармакотерапию, в т.ч. клинические исследования новых АЭП;
- Психиатрическое и нейропсихологическое обследование;
- Неограниченный по времени неинвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГ);
- МРТ структурный, не менее 1,5 Т (специализированный эпилептологический протокол);
- ФМРТ;
- Функциональную нейровизуализацию (ПЭТ, ОФЭКТ);

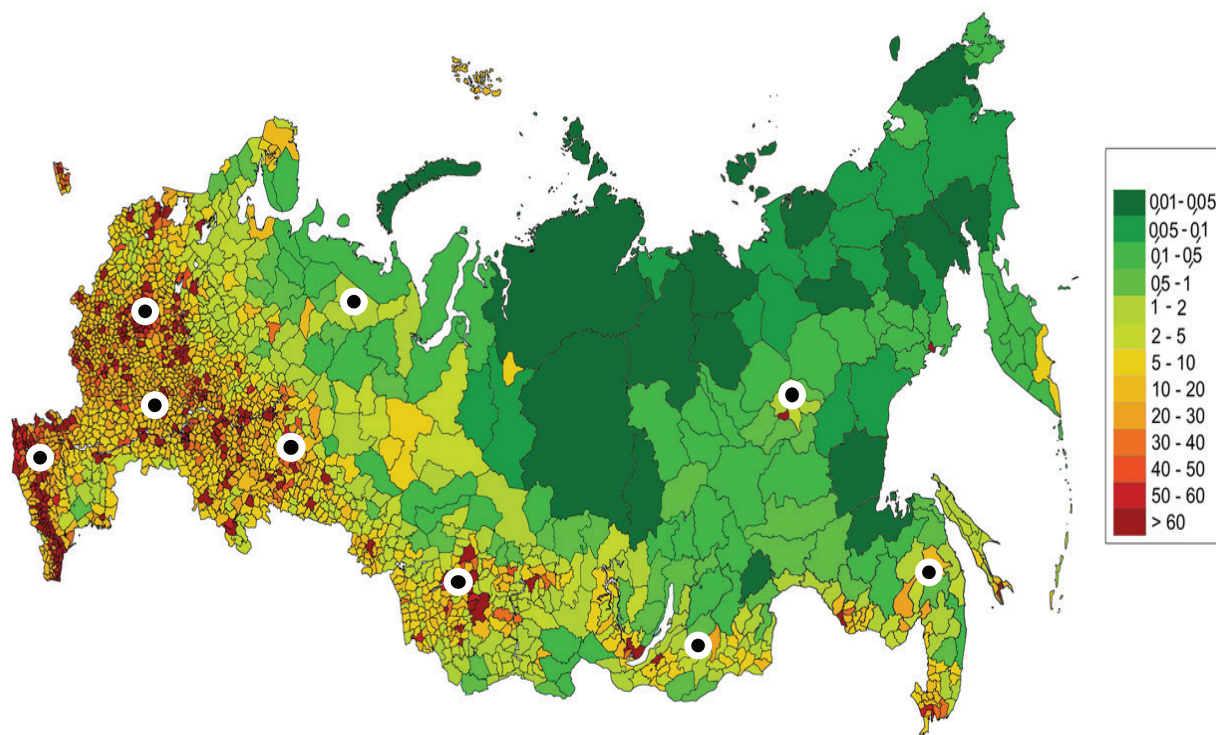


Рисунок 1. Возможное распределение эпилептологических центров 4-го уровня на территории РФ в зависимости от плотности населения (отмечено черными точками).

- МЭГ (желательно, при наличии возможности);
- Тест Wada;
- Инвазивные методы исследования с интракраниальными электродами:
 - субдуральный мониторинг;
 - имплантация глубинных электродов с последующим мониторингом;
 - картирование функционально значимых зон коры;
- Нейрохирургические вмешательства любой категории сложности;
- Имплантация стимуляторов *n. Vagus*;
- Кетогенная диета;
- Генетические исследования;
- Научные исследования.

В США с населением 325 711 355 человек в настоящее время существует 176 эпилептологических центров 4-го уровня [1].

В России отсутствуют эпилептологические центры 3-4-го уровня, объединяющие в рамках одного учреждения и предхирургическое обследование, и хирургические процедуры. Существуют единичные учреждения, проводящие неинвазивное предхирургическое обследование и единичные нейрохирургические учреждения/отделения, способные выполнять хирургические операции при эпилепсии на должном уровне. Нет ни одной государственной клиники, способной выполнять многосуточный неинвазивный ВЭЭГ-мониторинг (возможно, кроме НПЦ мед. помощи детям ДЗ г. Москвы). Эту нишу заполнили многочисленные коммерческие центры, проводящие короткие ВЭЭГ-исследования, до 6 ч, зачастую с сомнительным качеством.

Необходимость кардинальных перемен в области эпилептологии в России очевидна. С этой целью предлагается создать на территории РФ сеть ЭЦ 4-го уровня, распределив их местоположение в зависимости от плотности населения в регионах, как, например, показано на рисунке 1.

Целью нашего исследования является повышение качества медицинской помощи пациентам с резистентными формами эпилепсии путем комплексного применения таких немедикаментозных методов лечения, как хирургия, кетогенная диета и хроническая стимуляция блуждающего нерва (VNS-терапия).

В качестве доказательства целесообразности создания сети ЭЦ 4-го уровня, объединяющих в своих стенах широкий спектр современных методов обследования и лечения ФРЭ, мы приводим собственный опыт лечения фармакорезистентных больных, включающий вышеперечисленные методы немедикаментозного лечения.

Материалы и методы

В исследование входили 63 пациента в возрасте от 0 до 18 лет, получивших хирургическое лечение; 83 пациента в возрасте от 0 до 18 лет, находившихся или находящихся на кетогенной диете; 32 пациента в возрасте от 4 до 18 лет, которым был имплантирован стимулятор блуждающего нерва.

Применялись следующие методы обследования: неинвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг продолжительностью от 1 до 14 суток, МРТ головного мозга, позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ), имплантация сфеноидальных электродов, инвазивные методы исследования с имплантацией ин-

Этиология	Исход по Angel				
	I	II	III	IV	Всего
1. Кортикальная дисплазия (КД)					31
а. Гемимегалэнцефалия	1				1
б. Гемисферная КД	4				4
с. Мультилобарная КД	7		2	4	13
д. Лобарная КД	9	1	3		13
2. Тumor					10
а. ДНЭТ	1		1		2
б. Ганглиоглиома				1	1
с. Другие	4	1		2	7
3. Атрофия/инсульт					8
а. Инсульт	2				2
б. Неспецифическая атрофия	1		4		5
с. Травма	1				1
4. Гиппокампальный склероз	3				3
5. Глиоз	3	1		1	5
6. Туберозный склероз	1				1
7. Гамартома гипоталамуса	1		1	1	3
8. Синдром Штурге-Вебера	1				1
9. Синдром Расмуссена	1				1
Всего	40 (63,5%)	3 (4,8%)	11 (17,4%)	9 (14,3%)	63 (100%)

Таблица 1. Эффективность хирургии эпилепсии в зависимости от этиологии.

Кетогенная диета прекращена	Сокращение количества приступов >50%	Сокращение количества приступов >75%	Сокращение количества приступов 100%
35 (42%)	21 (26%)	11 (13%)	16 (19%)

Таблица 2. Эффективность кетогенной диеты (n=83).

Сокращение количества приступов >50%	Сокращение количества приступов >50%	Сокращение количества приступов >75%	Сокращение количества приступов 100%
3 (9,3%)	21 (65,6%)	5 (15,6%)	3 (9,3%)

Таблица 3. Эффективность VNS-терапии (n=32).

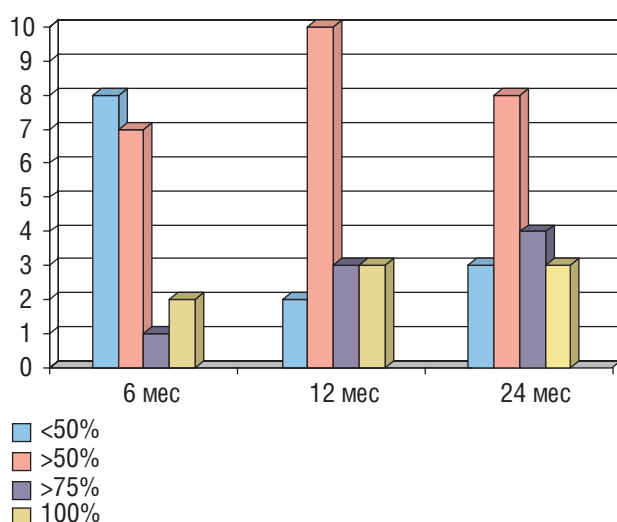


Рисунок 2. Эффективность VNS-стимуляции в зависимости от продолжительности лечения (n=18).

тракраниальных электродов (субдуральный мониторинг), интраоперационная электрокортикография, лабораторные исследования, УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ.

Результаты

Результаты хирургического лечения 63 пациентов приведены в таблице 1. Эффективность оценивалась в соответствии с классификацией послеоперационных исходов по Angel. Сроки катamnестического наблюдения составили не менее 6 мес.

Полный контроль над приступами достигнут у 40 (63,5%) пациентов из 63 (исход по Angel: класс I). Отсутствие эффекта после хирургического вмешательства наблюдалось у 9 пациентов (14,3%).

Кетогенная диета (КД) применялась у 83 пациентов с различными формами ФРЭ. Эффективность КД представлена в таблице 2.

Прекращение кетогенной диеты было связано с неэффективностью у 25 (30%) пациентов,

Метод	n	Эффективность			
		<50%	>50%	>75%	100%
Хирургия	63	9 (14,3%)	11 (17,4%)	3 (4,8%)	40 (63,5%)
Кетогенная диета*	73	25 (34%)	21 (26%)	11 (13%)	16 (19%)
VNS-терапия	32	3 (9,3%)	21 (65,6%)	5 (15,6%)	3 (9,3%)
Всего	168	37 (22%)	53 (31,5%)	19 (11,3%)	59 (35,1%)
Суммарная эффективность		—		131 (78%)	

Таблица 4. Совокупная эффективность немедикаментозных методов лечения у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (n=168).

*В таблицу не вошли 10 пациентов, снятых с диеты: трое – в связи с несоблюдением рекомендаций, семеро – в связи с побочными эффектами.

а у остальных — с побочными эффектами или низкой комплаентностью. В общей сложности положительный эффект наблюдался у 48 (58%) пациентов, а полный контроль над приступами — у 16 (19%). Процент пациентов с ремиссией на КД, по нашим данным, не меняется по мере увеличения количества больных и составляет приблизительно 20% от общего количества [2].

Имплантация стимулятора блуждающего нерва была проведена 32 пациентам.

Как видно из таблицы 3, у большинства пациентов (65,6%) не наблюдалось выраженной положительной динамики, однако сокращение числа приступов более чем на 50%, снижение продолжительности, глубины и интенсивности припадков значительно повышало их качество жизни. Ремиссия была достигнута всего у 3 (9,3%) пациентов. Эффективность во многом зависела от продолжительности хронической стимуляции, максимальный эффект наблюдался в случае непрерывного лечения в течение 12-24 мес. (см. рис. 2).

Таким образом, при назначении VNS-терапии и врач, и пациент должны запастись терпением и не рассчитывать на быстрое купирование приступов сразу после включения стимулятора. Тем не менее, после достижения эффекта, а он наблю-

дался у 29 (90,6%) из 32 пациентов, качество жизни, безусловно, значительно изменялось в лучшую сторону. Нельзя также не учитывать антидепрессивный эффект стимуляции, приводивший к повышению общего фона настроения, снижению негативизма и облегчению контакта с окружающими, на что указывало подавляющее большинство семей пациентов.

Совокупная эффективность немедикаментозных методов лечения, применяемых нами в случае фармакорезистентного течения эпилепсии, приведена в таблице 4.

Полный контроль над приступами был достигнут у 35,1% пациентов, а в целом положительный эффект наблюдался у 78% больных.

Таким образом, применение комплексного подхода, предполагающего дифференцированный выбор того или иного метода немедикаментозного лечения, позволяет добиться значительных положительных результатов, несмотря на стойкую резистентность эпилепсии к медикаментозной терапии.

Важным обстоятельством является то, что весь спектр современных методов обследования и лечения должен быть доступен в рамках одного медицинского учреждения, объединенного общей идеологией и методологией.

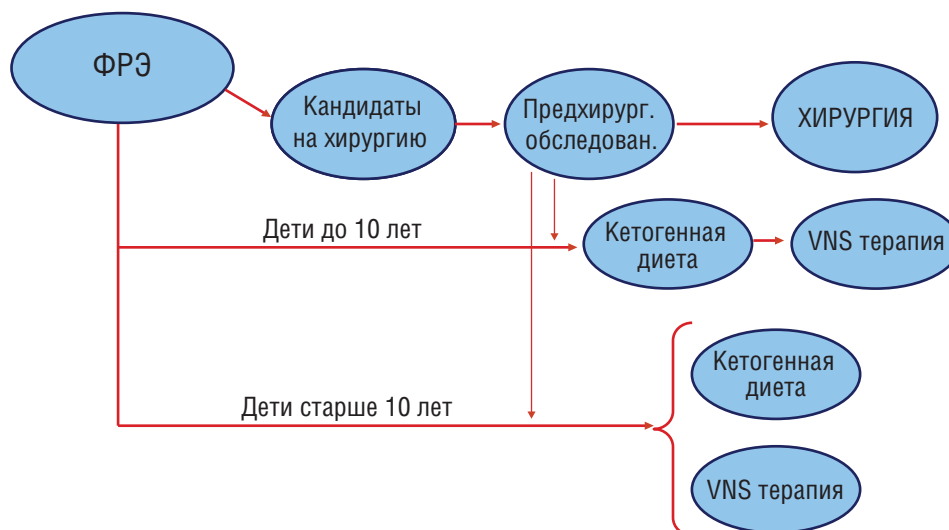


Рисунок 3. Алгоритм немедикаментозного лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей.

С учетом нашего опыта мы предлагаем следующий алгоритм действий в случае резистентного течения эпилепсии (см. рис. 3):

1. Первый шагом является определение возможности хирургического лечения. В случае фокальных симптоматических/криптогенных эпилепсий проводится предхирургическое обследование. Если по результатам обследования пациент признается кандидатом на хирургию, проводится оперативное вмешательство.

2. В случае отсутствия показаний к хирургическому лечению алгоритм действий зависит от возраста пациента. Пациентам в возрасте до 10 лет в первую очередь следует назначать кетогенную диету, которая является, во-первых, неинвазивным методом лечения, а во вторых, в отличие от VNS-терапии, позволяет быстро оценить эффективность (в течение трех месяцев). Пациенты старше 10 лет требуют обсуждения возможности проведения КД с семьей, так как обеспечение комплаентности может быть значительно затруднено, в зависимости от социального статуса пациента.

3. При неэффективности кетогенной диеты или невозможности ее проведения рекомендуется имплантация стимулятора блуждающего нерва.

В некоторых случаях, при недостаточной эффективности, возможно сочетание двух методов медикаментозного лечения, например, кетогенной диеты и VNS-терапии.

Выводы

Назрела острая необходимость создания сети эпилептологических центров 4-го уровня на территории РФ, владеющих широким спектром обследований и методов лечения эпилепсии, включая фармакорезистентную.

С учетом высокого уровня заболеваемости и распространенности эпилепсии указанная инициатива должна осуществляться в рамках государственной программы, разработанной МЗ РФ.

Разработка и реализация указанной государственной программы гарантирует:

- повышение качества обследования и лечения пациентов с эпилепсией;
- снижение уровня инвалидизации;
- увеличение числа работоспособных граждан;
- значительную экономию государственных средств, выделяемых на бессмысленное пожизненное медикаментозное обеспечение, периодическую интенсивную терапию, а также другие льготы, гарантированные государством.

Литература:

1. Национальная ассоциация эпилептологических центров США (NAEC) URL: <http://www.naeclocator.org/locator/resultsall.asp>. Дата обращения: 24.09.2015.

2. Усачева Е. Л., Айвазян С. О., Сорвачева Т. Н., Пыр'ева Е. А., Шорина М. Ю. Применение кетогенной диеты в лечении фармакорезистентных эпилепсий. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2004; 7: 29-34.
3. National Association of Epilepsy Centers,

Minneapolis, Minnesota, U.S.A. Guidelines for essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers. 2010.

4. World Health Organization. URL: <http://www.who.int/ru/>. Дата обращения: 24.09.2015.

References:

1. The National Association of epilepsy centers in the USA (NAEC). URL: <http://www.naeclocator.org/locator/resultsall.asp>. Accessed: 24.09.2015.

2. Usacheva E. L., Aivazyan S. O., Sorvacheva T. N., Pyr'eva E. A., Shorina M. Yu. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2004; 7: 29-34.
3. National Association of Epilepsy Centers, Minneapolis, Minnesota, U.S.A. Guidelines

for essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers. 2010.

4. World Health Organization. URL: <http://www.who.int/ru/>. Accessed: 24.09.2015.

Сведения об авторах:

Айвазян Сергей Оганесович — к.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-Практический центр медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы. Адрес: ул. Авиаторов, 38, Москва, Россия, 119620. Тел.: +7(495)4392710; заведующий отделением эпилептологии медицинского центра «Невромед». Адрес: ул. Шаболовка, 34, Москва, 115419. Тел.: +7(495)6019004. E-mail: soayvaz@gmail.com.

Ширяев Юрий Станиславович — к.м.н., научный сотрудник, Научно-Практический центр медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы. Адрес: ул. Авиаторов, 38, Москва, Россия, 119620. Тел.: +7(495)4392710. E-mail: pristupovnet@yandex.ru

About the authors:

Aivazyan Sergei Oganessovich — PhD, leading researcher, Scientific-Practical Center of Medical Care of Children, Moscow Health Department. Address: Str. Aviators, 38, Moscow, Russia, 119620. Tel.: +7(495)4392710; head of the Epileptology Department, Medical Center «Nevromed». Address: Ul. Shabolovka, 34, Moscow, 115419. Tel.: +7(495)6019004. E-mail: soayvaz@gmail.com

Shiryayev Yuri Stanislavovich — PhD, researcher, Scientific-Practical Center of Medical Care of Children, Moscow Health Department. Address: ul. Aviatorov, 38, Moscow, Russia, 119620. Tel.: +7(495)4392710. E-mail: pristupovnet@yandex.ru

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ЭПИЛЕПСИИ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Михайлов В. А.¹, Дружинин А. К.¹, Киссин М. Я.², Горелик А. Л.¹,
Бочаров В. В.¹

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В. М. Бехтерева» Минздрава РФ

² ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова» Минздрава России

Резюме

В течение последних десятилетий отмечается рост заболеваемости и распространенности эпилепсии в старших возрастных группах. Нейрофизиологические константы привычного анализа ЭЭГ этой возрастной группы пациентов достаточно разноречивы и малоинформативны. Цель исследования — определить наиболее специфические ЭЭГ-паттерны, по данным спектрального анализа когерентности и мощности у больных эпилепсией пожилого возраста, выявить корреляционные связи нейрофизиологических данных и эмоционально-аффективных нарушений. Материалы и методы. Исследовано 182 пациента пожилого возраста, из них 142 соответственно с последствиями органического поражения головного мозга, у 101 пациента течение заболевания осложнилось симптоматической локальной эпилепсией. Всем пациентам выполнена ЭЭГ с последующей обработкой методом когерентного анализа. 142 пациентам с органической и сосудистой патологией проведено клинико-психологическое тестирование с применением шкал и опросников (SF-36, QOLIE-31, SCL-90-R, BDI, HRDS, STAI). Результаты. У больных с эпилепсией пожилого возраста, по данным пространственного временного анализа, формируются стойкие «патологические», когерентные связи в дельта- и тета-диапазонах ЭЭГ, с формированием межполушарных контактов (T6-P3, T4-T3, P4-O1), происходит увеличение количества этих связей в задней височной области, передней лобной области справа, теменной области слева (T6, T5, F8, P3). Данные нейрофизиологического анализа подтверждают наличие депрессивных и тревожных расстройств в этой группе пациентов: депрессия — у 56,3% больных эпилепсией; тревожное расстройство — у 8,7%; легкое когнитивное расстройство — у 11,7%. Значения показателей депрессии по шкале BDI составили $34,81 \pm 2,73$ балла, HRDS — $21,84 \pm 1,50$. Заключение. Материалы, полученные в ходе исследования, позволяют сделать заключение о некоторых особенностях пространственной временной организации биопотенциалов головного мозга у больных с эпилепсией пожилого возраста в сравнении с группами пациентов пожилого возраста без этой патологии и их взаимной связи с выраженностью психопатологической симптоматики.

Ключевые слова

Эпилепсия у пожилых, когерентный анализ ЭЭГ, депрессия, пространственно-временная организация, эмоционально-аффективные расстройства.

Статья поступила: 02.11.2015 г.; в доработанном виде: 13.01.2016 г.; принята к печати: 18.02.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Михайлов В. А., Дружинин А. К., Киссин М. Я., Горелик А. Л., Бочаров В. В. Нейрофизиологические и психопатологические аспекты эпилепсии пожилого возраста. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 29-36.

NEUROPHYSIOLOGICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL ASPECTS OF EPILEPSY IN ELDERLY

Mikhailov V. A.¹, Druzhinin A. K.¹, Gorelik A. L.¹, Kissin M. Ya.², Bocharov V. V.¹¹ St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute² The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov**Summary**

*In the past decades, an increasing incidence and prevalence of epilepsy in older age groups. Neurophysiological constants of the usual analysis of the EEG in this age group of patients is quite contradictory and inconclusive. **Objective:** to determine the most specific EEG-patterns, according to the spectral analysis of coherence and capacity in patients with epilepsy elderly, to identify correlations and neurophysiological data of emotional-affective disorders. **Materials and methods:** we studied 182 patients older, and of these, 142 respectively with the effects of organic lesions of the brain, in 101 patients the disease was complicated by symptomatic epilepsy local. All patients underwent EEG with subsequent processing by the method of coherent analysis. 142 patients with organic and vascular pathology clinical and psychological testing with the use of scales and questionnaires (SF-36, QOLIE-31, SCL-90-R, BDI, HRDS, STAI). **Results:** In patients with epilepsy elderly according to the spatial temporal analysis formed persistent «pathological», coherent communication in the Delta and theta bands of the EEG interhemispheric formation of contacts (T6-P3, T4-T3, P4-O1), the increase in the number of these links in the rear temporal region, the anterior frontal right, parietal left (T6, T5, F8, P3). Neurophysiological value analysis confirm the presence of depressive and anxiety disorders in this group of patients (depression in 56,3% of patients with epilepsy, anxiety disorder in 8.7% of MCI — 11.7%. Values of indicators of depression on the BDI scale amounted 34.81±2.73 points, HRDS — of 21.84±1.50). **Conclusion:** the materials obtained during the study allow to make a conclusion about some features of spatial-temporal organization of brain biopotentials in patients with epilepsy elderly in comparison with groups of elderly patients without this pathology, and their mutual relation with the severity of psychopathological symptoms.*

Key words

Epilepsy, elderly, coherent analysis EEG, depression, spatial-temporal organization, emotional-affective disorders.

Received: 02.11.2015; **in the revised form:** 13.01.2016; **accepted:** 18.02.2016.**Conflict of interests**

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mikhailov V. A., Druzhinin A. K., Gorelik A. L., Kissin M. Ya., Bocharov V. V. Neurophysiological and psychopathological aspects of epilepsy in elderly. Epileptiya i paroksizmal'nyesostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 1: 29-36 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Bekhtereva, 3, Saint-Petersburg, Russia, 192019.

E-mail address: guru-ronyn@yandex.ru (Druzhinin A. K.).

Введение

Актуальность исследований по различным аспектам патологии позднего возраста обусловлена многими факторами, но прежде всего ростом доли пожилых в общей популяции населения многих стран мира [2,4,5,11,13]. В связи с этим проблема возникновения эпилептических припадков у взрослых и пожилых людей приобретает особое значение [5,11,13,18,19,22]. В России в возрасте старше 60 лет эпилепсией страдают более 100 россиян на каждые 100 тыс. населения [2,7,24,25]. Удельный вес пациентов с «поздней эпилепсией» среди всех больных эпилепсией составляет 11% [4,5,9,19,22]. Несмотря на активное изучение эпилепсии пожилого возраста (ЭПВ), в настоящий момент исследования нейрофизиологии

эпилепсии этой группы занимают скромное место в оценке деятельности мозга при данной патологии как в начале заболевания, так и в динамике реабилитационного процесса [3,7,16,24].

Современное состояние проблем нейрофизиологии диктует новые концепции рассмотрения биоэлектрической активности головного мозга и решения обратной задачи ЭЭГ при эпилепсии, в т.ч. и в пожилом возрасте. В оценке показателей ЭЭГ, кроме оценки данных привычной визуальной картины, в настоящее время придается большое значение методам математической обработки и локализации источников патологической активности коры головного мозга и нижележащих структур, как одному из направлений анализа патофизиологии нейронных сетей

и их взаимосвязи с клинической картиной эпилепсии, степенью выраженности психопатологических проявлений заболевания [6,8,14,24].

На смену топической, описательной системе локальных и межполушарных проявлений активности различных диапазонов частот приходит методология пространственно-временной организации патологических состояний головного мозга и ее составляющих, в т.ч. при анализе непсихотических психических расстройств при эпилепсии [3,6,24]. Результаты исследований различных авторов доказывают, — в структуре заболевания отмечается увеличение форм эпилепсии с непсихотическими аффективными расстройствами, количества больных эпилепсией с пограничными тревожными и аффективными расстройствами с 11% до 66% [1,4,5,10,13].

Проведенное нами катamnестическое исследование 1283 пациентов с ЭПВ (старше 60 лет), состоявших на учете в городском эпилептологическом центре Санкт-Петербурга и СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, позволило выявить у 98,13% больных наличие различных эмоционально-аффективных расстройств в структуре коморбидной психопатологической симптоматики. Мы бы хотели добавить к этому концепцию синергетического анализа процессов изменения соматических, нейрофизиологических, нейрохимических процессов и взаимодействие этих факторов с высшими психическими функциями индивида, учитывая «поперечный» срез особенностей психологических характеристик личности больного эпилепсией.

Одним из методов, представляющих интерес для анализа ЭЭГ, является когерентный анализ данных по каналам, оценка средней когерентности и средней спектральной мощности [3,7,24]. Когерентность электрических сигналов мозга (КОГ) является количественным показателем синхронности вовлечения различных корковых зон при их функциональном взаимодействии, обеспечивающим интегративную деятельность мозга [7]. Значения коэффициентов КОГ варьируют от 0 до 1: чем выше значение КОГ, тем согласованнее активность данной области с другой активностью, выбранной для измерения, как в норме, так и при патологии. Многие исследователи приводят данные когерентного анализа при непсихотических и психотических психических расстройствах, иногда с полярными заключениями и выводами [9,10,15,21,23]. Авторы утверждают, что при высокой прогрессивности пароксизмального синдрома у больных с правополушарной асимметрией (ППА) страдают функции лобных отделов мозга, в связи с этим возникают когнитивные нарушения и снижение исполнительских функций. Напротив, у больных с левополушарной асимметрией (ЛПА) прогрессивность припадков связана с расстройствами аффективного круга и другими психопатологическими признаками [6,8]. Это говорит о вовлечении в процесс в большей степени височных структур, в частности, лимбической системы, отвечающей за аффективную сферу. Другие авторы утверждают, что леволатеральный и симметричный типы сопряжены с высоким уровнем интроверсии, тре-

возности, ипохондрическими жалобами, боязливостью, низким уровнем самоконтроля [3,13].

Исследований, посвященных оценке пространственной временной организации биопотенциалов головного мозга у больных с эпилепсией пожилого возраста, в доступной литературе нами не было найдено, что диктует своевременность таких наблюдений.

Цели исследования — определить наиболее общие и специфические ЭЭГ-характеристики, по данным спектрального анализа когерентности и мощности у больных эпилепсией пожилого возраста, выявить возможные корреляционные связи с частотой и степенью проявления эмоционально-аффективных нарушений, оказывающих влияние на качество жизни пациентов.

Материалы и методы

Исследованы три группы пациентов (182 человека), из них 142 больных, которые в течение последних 3-5 лет перенесли различные органические поражения головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения, травмы и опухоли головного мозга, последствия нейроинфекций, эндогенных метаболических интоксикаций). У 101 пациента течение заболевания осложнилось симптоматической локальной эпилепсией. В 1-й контрольной группе наблюдений 40 обследований (20 мужчин, 20 женщин) — без грубых неврологических заболеваний. Во 2-й группе (101 пациент) последствия поражений головного мозга осложнились развитием симптоматической, локально обусловленной эпилепсией. В 3-й группе пациентов с последствиями инсульта 41 обследованный (20 мужчин, 21 женщина) пароксизмальных состояний эпилептической природы не отмечалось. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $63,00 \pm 2,5$ года, 2-й группы — $62,5 \pm 2,25$ года, 3-й группы — $62,5 \pm 2,7$ года. Характеристика этиологии симптоматической эпилепсии во 2-й группе: последствия ОНМК-61,5%, черепно-мозговые травмы — 19,2%, опухоли — 4%, нейроинфекции — 11,5%, метаболические эндогенные интоксикации — 3,8%. Время от перенесенного этиологического заболевания до развития симптоматической эпилепсии составило: до 1 мес. — 15,4 %, от 1 мес. до 1 года — 61,60%, от 1 года до 5 лет — 11,50%, больше 5 лет — 11,50%.

Структура эпилептических приступов представляет следующую картину: сложные парциальные припадки — 48%, комплексные парциальные сложные припадки — 24%, простые парциальные припадки — 20%, генерализованные припадки — 4%, полиморфные генерализованные припадки — 4%.

Всем пациентам было проведено стандартное неврологическое, нейровизуализационное, нейрофизиологическое обследование. Психологическое тестирование осуществлялось с использованием опросников КЖ: SF-36, QOLIE-31, опросник SCL-90-R (Derogatis с соавт., 1974), шкал депрессии Бека (Beck Depression Inventory, A. T. Beck, 1961), Гамильтоновской шкалы депрессии (HRDS), шкалы тревоги Спилбергера (STAI,

адаптация Ю.Л. Ханина, 1976). ЭЭГ регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса «Телепат» (Россия) с частотой дискретизации 200 Гц и полосой пропускания от 0 до 45 Гц. Запись осуществляли монополярно по схеме «10-20».

В ходе исследований анализировали показатели ЭЭГ по средней когерентности (СРКОГ), спектральной мощности (СМ), когерентности по каналам (КОГК), учитывались средние (0,45-0,649) и сильные (0,65-1,00) индексы когерентности при обработке КОГК, с использованием программы WinEEG.

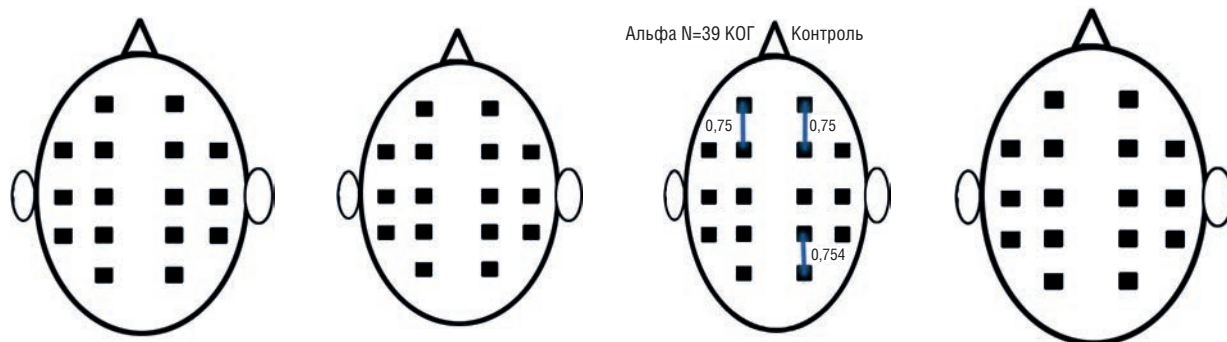
Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 2012,

с применением методов Уитни-Манна, критерия Стьюдента, коэффициента тау-Кендалла.

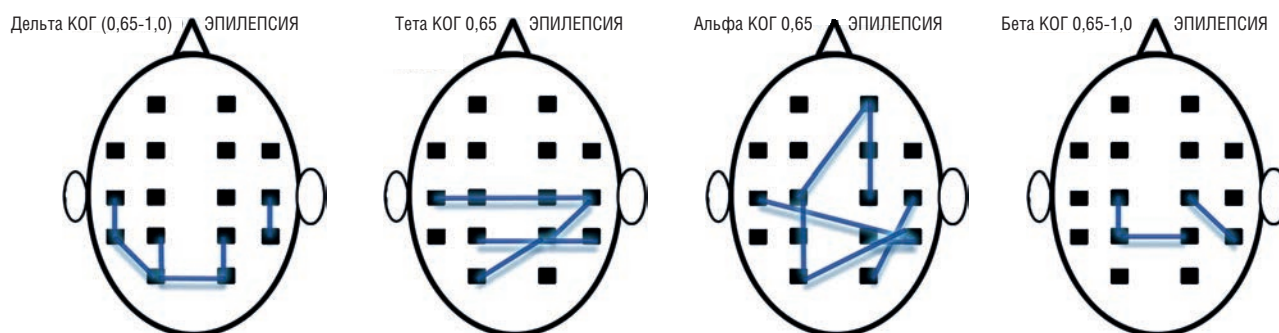
Результаты

При анализе нейрофизиологических данных ЭЭГ методом кросс-корреляционных сравнений в трех группах пациентов получены следующие данные. При сравнении показателей средней когерентности (СКОГ) у всех трех групп пациентов статистической значимой разницы выявлено не было. При сравнении результатов ЭЭГ с применением оценки когерентности по каналам получены следующие данные: в 1-й контрольной группе (N=40) наблюдались сильные когерентные ин-

Группа 1. Контрольная группа пациентов, N=40



Группа 2. Симптоматическая эпилепсия, N=101



Группа 3. Последствия ОНМК. N=41

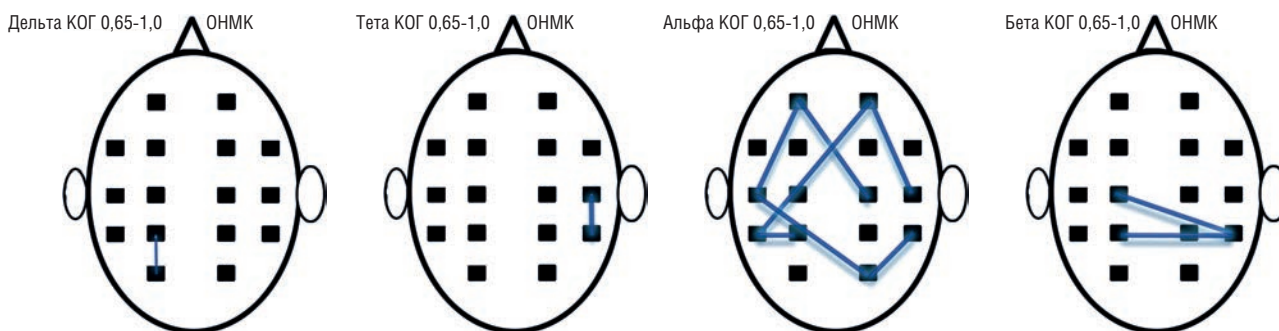


Рисунок 1. Сравнительный анализ когерентностей по каналам, с сильным индексом коэффициента когерентности (0,65-1,0) ЭЭГ.

Примечание. Очередность анализируемых когерентных связей (КОГ), слева направо: дельта-ритм, тета-ритм, альфа-ритм, бета-1-ритм.

дексы КИ (больше 0,65) только в альфа-диапазоне, с локализацией в лобных областях (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8) и правой затылочно-теменной (O2, P4). Количество сильных когерентных связей нарастает в 3-й группе (последствия ОНМК) во всех диапазонах, особенно альфа, с преимущественной локальностью в передне-лобных, височных и затылочно-височных областях (Fp1, Fp2, T3, T5, P3, O2), со смещением активности в левую гемисферу, то есть наличием межполушарной асимметрии. Наибольшее количество «новых» патологических связей во всех диапазонах наблюдается во 2-й группе пациентов: значимые различия в дельта- и тета-диапазонах с формированием межполушарных связей (T6-P3, T4-T3, P4-O1), с последующим увеличением количества этих связей в задней височной области, передней лобной справа, теменной области слева (T6, T5, F8, P3) (см. рис. 1).

Анализ средних когерентных индексов (0,45-0,65) также говорит о неоднородности БЭА коры во всех трех группах исследованных пациентов. Наименьшее количество средних связей выявлено в 1-й контрольной группе, для которой характерно равномерное распределение по корковым образованиям и относительная симметрия, с большей активностью в альфа-диа-

пазоне, что, по-видимому, характерно для пациентов пожилого возраста и является их возрастной нормой. Наибольшее количество средних связей отмечено у пациентов 2-й группы, особенно в альфа- и тета-диапазонах, с относительной симметричностью распределения, но с элементами сдвига правополушарной активности медленно-волновой характеристики, особенно выражен компонент межполушарных взаимодействий, нарастающий с увеличением частотного ритма (от дельта до бета). 3-я группа наблюдений характеризуется повышенной активностью по сравнению с контрольной группой, но имеет отличия от группы пациентов с эпилепсией: меньше когерентных связей в тета-ритме, альфа и бета-диапазонах, выраженное снижение показателей медленной волновой активности, симметричное распределение БЭА когерентности в альфа-диапазоне. Таким образом, у больных с эпилепсией отмечена гораздо более выраженная медленно-волновая активность сильных и средних когерентных связей по сравнению с 1-й и 3-й группой пациентов, имеются значимые различия ЭЭГ-картины биоэлектрической активности коры головного, с нарастанием межполушарной асимметрии справа и определенной локальностью процессов, затрагива-

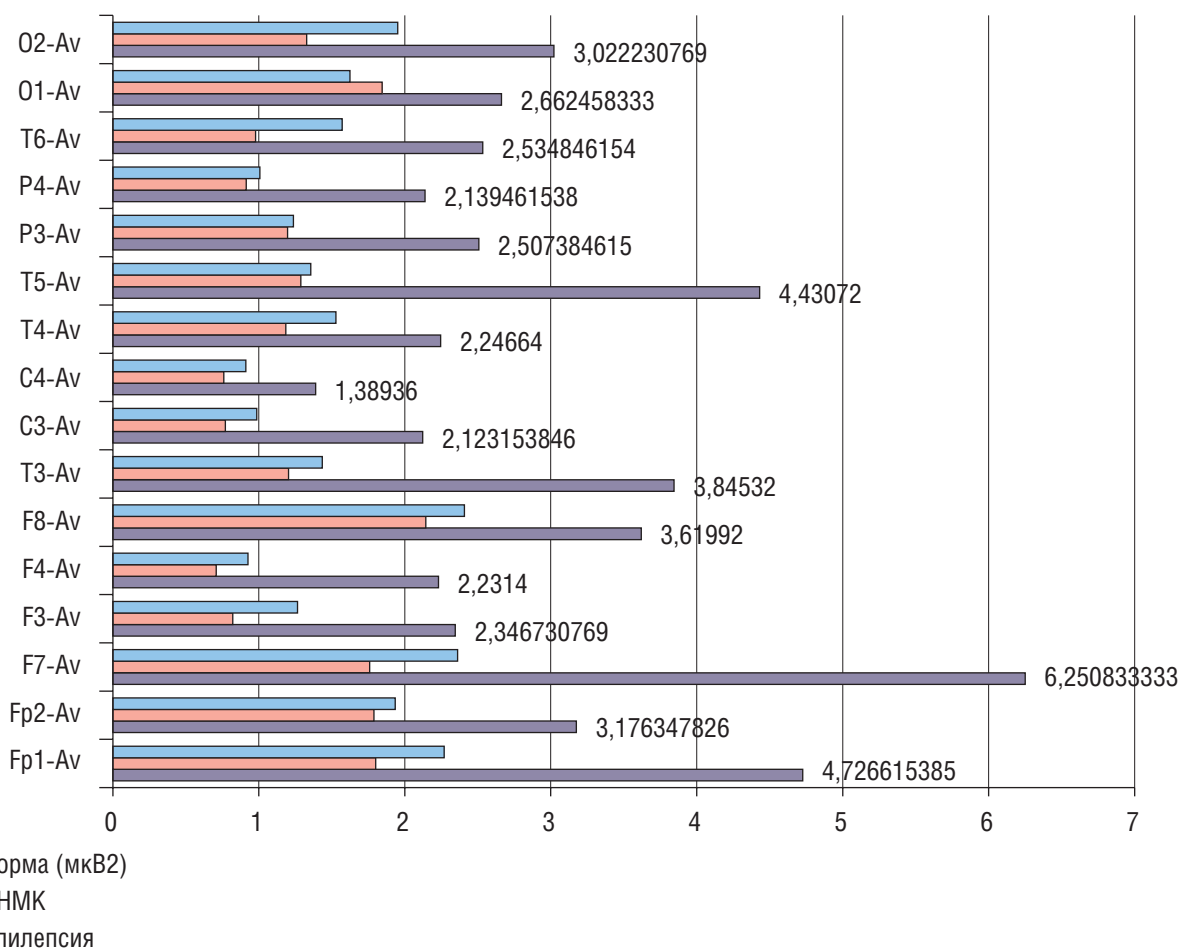


Рисунок 2. Спектральная мощность дельта-ритма в сравниваемых группах исследования, мкВ².

Примечание. Различия статистически значимые, *t*-критерий Стьюдента, $p < 0,04$.

ющих в основном передне-лобные и теменно-височные области с формированием стойких, патологических «новых» когерентных связей.

При исследовании спектральной мощности (СМ) ЭЭГ выявлена значимая статистическая разница между показателями нормы, 1-й группы (N=40 пациентов) и 2-й группы (N=101, симптоматическая эпилепсия). Отмечено нарастание спектральной мощности в дельта- и тета-диапазонах, особенно в лобных и височных областях (Fp1, F7, F8, T3, T5), с сохранением этих показателей в бета-диапазоне в лобных и центральных областях при сравнительно однородной картине этого показателя в альфа-диапазоне. Такая же выраженная разница спектральной мощности прослеживается при сравнении 2-й и 3-й групп пациентов (см. рис. 2).

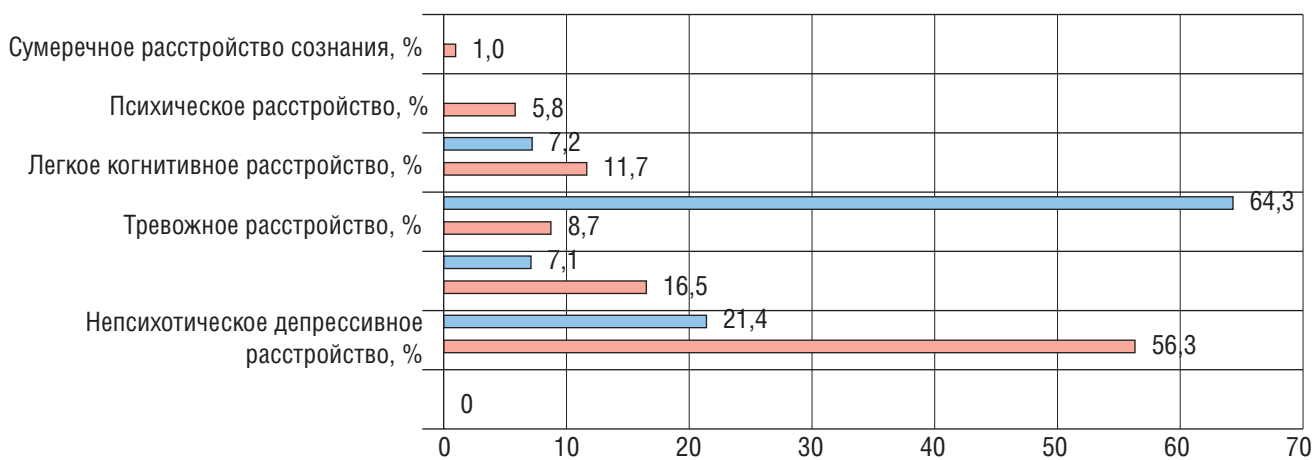
Ведущее место в структуре непсихотических психических нарушений (НПР) у исследованных нами больных занимало депрессивное и тревожное расстройство, однако соотношение этих выявленных НПР в сравниваемых группах было различным: депрессия была обнаружена у 56,3% больных эпилепсией и у 21,4% больных, перенесших только ОНМК, а тревожное расстройство — у 8,7% и 64,3% соответственно, легкое когнитивное расстройство — у 11,7% и 7,2% соответственно (см. рис. 3).

Средние значения показателей депрессии по шкале BDI в сравниваемых группах (2-я и 3-я группы) составили $34,81 \pm 2,73$ и $28,57 \pm 3,07$ баллов, а по шкале HRDS — $21,84 \pm 1,50$ и $13,79 \pm 1,36$ ($p \leq 0,01$) соответственно. При исследовании симптоматической психопатологии по методике SCL-90-R получены следующие результаты: общий индекс тяжести симптомов GSI (General index of the severity of the symptoms) составил 1,21 баллов во второй группе и 0,70 — в третьей. У больных 2-й группы (ЭПВ) установлена выраженная корреляционная связь между депрессией, тревожностью и общим индексом тяжести симптомов, а также рядом других

психопатологических факторов. В 3-й группе (последствия ОНМК) выявлены слабые корреляционные связи между тревожностью и общим индексом тяжести симптомов (GSI), которые значимо не влияли на другие факторы психопатологической симптоматики.

Выводы

1. Анализ нейрофизиологической картины пространственной временной организации биопотенциалов ЭЭГ у больных эпилепсией пожилого возраста позволяет сделать вывод о значимых различиях этой группы от других групп нозологических возрастных патологий.
2. При оценке ЭЭГ методом сравнения когерентности по каналам (КОГ) выделены значимые различия у больных с ЭПВ по всем частотным ритмам (дельта-, тета-, альфа-, бета-1), что подтверждает выраженное влияние эпилептического процесса на состояние нейронных связей различных областей головного мозга, в т.ч. и на усиление непсихотических психических расстройств в группе пациентов с симптоматической эпилепсией пожилого возраста.
3. Показатель спектральной мощности значимо различается в трех группах обследованных, наибольшие значения определяются у больных с эпилепсией пожилого возраста, что, возможно, является клинично-нейрофизиологическим предиктором степени активности эпилептического процесса.
4. Выявленные изменения медленно-волновой активности с межполушарными связями в задне-височных, теменных и затылочных долях, наличие патологических изменений в альфа-диапазоне у пациентов с эпилепсией являются специфическим характерным «маркером» ЭПВ.
5. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных ЭПВ статистически



■ III группа – последствия ОНМК, N=41 (%);

■ II группа – эпилепсия, N=101 (%).

Рисунок 3. Распределение непсихотических психических расстройств в сравниваемых группах.

Примечание. p – коэффициент Стьюдента, $p \leq 0,01$.

значимо повышены показатели эмоционально-аффективных расстройств, с акцентом на усиление депрессии, по сравнению с пациентами, перенесшими только инсульт.

6. Степень выраженности депрессии и тревоги находится в прямой корреляционной связи с другими психопатологическими проявлениями эпилепсии (соматизацией, фобией, психотизмом, межличностной сенситивностью, враждебностью, обсессивностью, компульсией) по сравнению

с группой пациентов только с последствиями ОНМК.

7. Нейрофизиологическая картина активности головного мозга, полученная методом пространственной временной ориентации биопотенциалов, позволяет предположить наличие взаимовлияний степени локальных нарушений БЭА и выраженности психопатологических проявлений, особенно депрессии у пациентов с симптоматической эпилепсией пожилого возраста.

Литература:

1. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г. Депрессия и эпилепсия: две стороны одной медали. Рус. мед. журн. 2008; 16 (12): 1653-1658.
2. Бурд Г.С., Гехт А.Б., Лебедева А.В. и соавт. Эпилепсия у больных ишемической болезнью головного мозга. Журн. неврол. и психиатрии. 1998; 2: 4-8.
3. Гриндель О.М., Коптелов Ю.М., Машеров Е.Л. и др. Очаги патологической активности в головном мозге человека и их влияние на пространственно-временные отношения ЭЭГ. Журн. выс. нервн. деят. 1998; 48 (4): 671-686.
4. Дружинин А.К., Михайлов В.А., Липатова Л.В., Киссин М.Я., Бочаров В.В. Эпилепсия пожилого возраста: качество жизни и аффективные нарушения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (3): 66-68.
5. Дружинин А.К., Михайлов В.А., Липатова Л.В., Киссин М.Я., Бочаров В.В. Качество жизни и аффективные нарушения у больных эпилепсией пожилого возраста. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: Миф или реальность». Санкт-Петербург. 14-17 мая 2014; 675-677.
6. Земляная А.А., Калинин В.В., Ковязина М.С., Крылов О.Е. Психические расстройства и сенсомоторная асимметрия головного мозга у больных эпилепсией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 2: 70-76.

7. Зенков Л.Р., Елкин М.Н., Медведев Г.А. Клиническая нейрофизиология нейрогерiatricеских расстройств. Достижения в нейрогерiatricии. М. 1995; 167-173.
8. Калинин В.В. Мозговая асимметрия и психопатологическая симптоматика. Нейропсихиатрический подход. Функциональная межполушарная асимметрия. Под ред. Н.Н. Боголепова и В.Ф. Фокина. М. 2004; 594-609.
9. Карлов В.А. Эпилепсия и структурно-функциональная организация головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003; 9: 4-8.
10. Киссин М.Я. Структура и динамика психических расстройств у больных эпилепсией. Психиатрия. 2006; 7: 361-371.
11. Липатова Л.В. Принципы лечения эпилепсии у пожилых пациентов. Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113 (4): 52-58.
12. Михайлов В.А., Липатова Л.В., Дружинин А.К. Влияние аффективных расстройств на качество жизни больных постинсультной эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (8): 148-149.
13. Незнанов Н.Г., Громов С.А., Михайлов В.А. Эпилепсия, качество жизни, лечение. СПб. 2005; 294 с.
14. Семенович А.В. Межполушарная организация психических процессов у левшей. Межполушарное взаимодействие. М. 2009; 400 с.
15. Barry J., Lembeke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy. Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment. Philadelphia. 2001; 45-71.

16. Carlson C.E., St Louis E.D., Granner M.A. Yield of video EEG monitoring in patients over the age of 50. Program and abstract of the American Epilepsy Society 58th Annual Meeting. 3-7 December 2004; Abstract 2. 226 p.
17. Cheung C.M., Tsoi T.H., Au-Yeung M., Tang A.S. Epileptic seizures after stroke in Chinese patients. J. Neurol. 2003; 250 (7): 839-843.
18. Hauser A. Epidemiology of newly diagnosed epilepsy. Epilepsia. 2004; 45 (3): 3.
19. Hauser W.A., Kurland L.T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota. 1935 through 1967. Epilepsia. 1975; 16: 1-66.
20. Jallon P. Electroencephalogram and epilepsy. Europ. Neurol. 1994; 34 (1): 18-23.
21. Kanner A. Depression in neurological disorders. Lundbeck Institute, Cambridge Medical Communication Ltd. 2005; 161 p.
22. La Roche S.M., Halmers S.L. Epilepsy in elderly. Neurologist. 2003; 9: 241-249.
23. Quigg M., Broshek D.K., Heidal-Schiltz S. et al. Depression in intractable partial epilepsy varies by laterality of focus and surgery. Epilepsia. 2003; 44 (3): 419-424.
24. Thatcher R.W., Krause P.J., Hrybyk M. Cortico-cortical association fibers and EEG coherence: A two-compartmental model. Clin. Neurophysiol. 1986; 64 (3): 123-143.
25. Van Cott A.C. Epilepsy and EEG in the Elderly. Epilepsia. 2002; 43 (3): 94-102.
26. Yamada M., Kimura M., Mori T. et al. EEG power and coherence in presenile and senile depression. Characteristic findings related to differences between anxiety type and retardation type. Nippon Ika Daigaku Zasshi. 1995; 62 (2): 176-185.

References:

1. Avakyan G.N., Badalyan O.L., Burd S.G. Rus. med. zhurn. 2008; 16 (12): 1653-1658.
2. Burd G.S., Gekht A.B., Lebedeva A.V. Zhurn. nevrol. i psikiatrii. 1998; 2: 4-8.
3. Grindel' O.M., Koptelov Yu.M., Masherov E.L. i dr. Zhurn. vys. nervn. deyat. 1998; 48 (4): 671-686.
4. Druzhinin A.K., Mikhailov V.A., Lipatova L.V., Kissin M. Ya., Bocharov V.V. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2014; 6 (3): 66-68.
5. Druzhinin A.K., Mikhailov V.A., Lipatova L.V., Kissin M. Ya.,

- Bocharov V.V. Quality of life and affective disorders in patients with epilepsy elderly. Collected materials of All-Russian scientific-practical conference with international participation «An interdisciplinary approach to the understanding and treatment of mental disorders: Myth or Reality (in Russian). Sankt-Peterburg. 14-17 may 2014; 675-677.
6. Zemlyanaya A.A., Kalinin V.V., Kovyazina M.S., Krylov O.E. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2010; 2: 70-76.
7. Zenkov L.R., Elkin M.N., Medvedev G.A. Clinical Neurophysiology Neuro geriatric disorders. Advances in

- Neurogeriatrics. Moscow. 1995; 167-173.
8. Kalinin V.V. Brain asymmetry and psychopathology. Neuropsychiatric approach. Functional hemispheric asymmetry. Ed. NN Bogolepova and VF Fokina (in Russian). Moscow. 2004; 594-609.
9. Karlov V.A. Epilepsiya i strukturno-funktsional'naya organizatsiya golovnogo mozga. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2003; 9: 4-8.
10. Kissin M. Ya. Psikiatriya. 2006; 7: 361-371.
11. Lipatova L.V. Zh. Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013; 113 (4): 52-58.
12. Mikhailov V.A., Lipatova L.V., Druzhinin A.K. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2014; 114 (8): 148-149.

13. Neznanov N. G., Gromov S. A., Mikhailov V. A. Epilepsy, quality of life, treatment (in Russian). SPb. 2005; 294 s.
14. Semenov A. V. Hemispheric organization of mental processes in left-handers. Hemispheric interaction (in Russian). Moscow. 2009; 400 s.
15. Barry J., Lembke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy. Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment. Philadelphia. 2001; 45-71.
16. Carlson C. E., St Louis E. D., Granner M. A. Yield of video EEG monitoring in patients over the age of 50. Program and abstract of the American Epilepsy Society 58th Annual Meeting. 3-7 December 2004; Abstract 2. 226 p.
17. Cheung C. M., Tsoi T. H., Au-Yeung M., Tang A. S. Epileptic seizures after stroke in Chinese patients. J. Neurol. 2003; 250 (7): 839-843.
18. Hauser A. Epidemiology of newly diagnosed epilepsy. Epilepsia. 2004; 45 (3): 3.
19. Hauser W. A., Kurland L. T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota. 1935 through 1967. Epilepsia. 1975; 16: 1-66.
20. Jallon P. Electroencephalogram and epilepsy. Europ. Neurol. 1994; 34 (1): 18-23.
21. Kanner A. Depression in neurological disorders. Lundbeck Institute, Cambridge Medical Communication Ltd. 2005; 161 p.
22. La Roche S. M., Helmers S. L. Epilepsy in elderly. Neurologist. 2003; 9: 241-249.
23. Quigg M., Broshek D. K., Heidal-Schiltz S. et al. Depression in intractable partial epilepsy varies by laterality of focus and surgery. Epilepsia. 2003; 44 (3): 419-424.
24. Thatcher R. W., Krause P. J., Hrybyk M. Cortico-cortical association fibers and EEG coherence: A two-compartmental model. Clin. Neurophysiol. 1986; 64 (3): 123-143.
25. Van Cott A. C. Epilepsy and EEG in the Elderly. Epilepsia. 2002; 43 (3): 94-102.
26. Yamada M., Kimura M., Mori T. et al. EEG power and coherence in presenile and senile depression. Characteristic findings related to differences between anxiety type and retardation type. Nippon Ika Daigaku Zasshi. 1995; 62 (2): 176-185.

Сведения об авторах:

Михайлов Владимир Алексеевич — д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию и международному сотрудничеству, руководитель международного отдела, главный научный сотрудник и научный руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими расстройствами, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. E-mail: vladmikh@yandex.ru.

Дружинин Андрей Константинович — младший научный сотрудник отделения реабилитации больных с психосоматическими расстройствами, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. E-mail: ankod63@mail.ru.

Горелик Александр Леонидович — к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики, старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. E-mail: gorelik_a@mail.ru.

Киссин Михаил Яковлевич — д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии с курсами общей и медицинской психологии, психосоматической медицины с основами психотерапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Адрес: Набережная Обводного канала, 19, Санкт-Петербург, Россия, 191167; руководитель городского эпилептологического центра СПб. Адрес: Набережная Обводного канала, 13, Санкт-Петербург, Россия, 191167. E-mail: kissin.spbgmu@gmail.com

Бочаров Виктор Викторович — к.м.н., Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019; руководитель лаборатории клинической психологии и психодиагностики, доцент кафедры психологии экстремальных и кризисных состояний психологического факультета Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Адрес: Набережная Обводного канала, 19, Санкт-Петербург, Россия, 191167. E-mail: bochvikvik@gmail.com.

About the authors:

Mikhailov Vladimir Alekseevich — MD, deputy director of innovative scientific development and international cooperation, the head of the international department, chief researcher and scientific director of department of rehabilitation of patients with psychosomatic disorders, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019. E-mail: vladmikh@yandex.ru.

Druzhinin Andrei Konstantinovich — Junior Researcher at the Department of rehabilitation of patients with psychosomatic disorders, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019. E-mail: ankod63@mail.ru.

Gorelik Aleksandr Leonidovich — PhD, head of the department of functional diagnostics, Senior Researcher, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019. E-mail: gorelik_a@mail.ru.

Kissin Mikhail Yakovlevich — MD, Professor of the Department of Psychiatry and Addiction with the rate of general and medical psychology, psychosomatic medicine psychotherapy basics, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019; head of epilepsy centers of St. Petersburg. Address: Naberezhnaya Obvodnogo kanala, 13, St. Petersburg, Russia, 192019. E-mail: kissin.spbgmu@gmail.com.

Bocharov Viktor Viktorovich — PhD, St. Petersburg V. M. Bekhterev. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019; head of the laboratory of clinical psychology and psycho-diagnostics, an assistant professor of psychology and extreme states of crisis psychology department. Address: Naberezhnaya Obvodnogo kanala, 13, St. Petersburg, Russia, 192019. E-mail: bochvikvik@gmail.com.

КОГНИТИВНЫЕ И МОТОРНЫЕ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЕ

Лукьянова Е. Г.^{1,2}, Айвазян С. О.^{1,2}, Осипова К. В.^{1,2}, Сорвачева Т. Н.³,
Пырьева Е. А.^{2,3}

¹ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям
имени В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы

² Медицинский центр «Невромед», Москва

³ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России,
Москва

Резюме

Цель. В работе изложен опыт применения кетогенной диеты (КД) в лечении фармакорезистентной (ФР) эпилепсии. Некурабельная эпилепсия наносит непоправимый ущерб здоровью пациентов, особенно в детском возрасте, вызывая так называемую эпилептическую энцефалопатию, приводящую к регрессу когнитивных и двигательных функций. **Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 95 пациентов (дети от 1 года до 14 лет, страдающие рефрактерной эпилепсией с частыми, многократными приступами). **Результаты.** Применение КД совместно с противосудорожной терапией или без нее у 20% детей с ФР эпилепсией приводит к полному купированию эпилептических приступов, позволяет улучшить качество жизни пациентов, что подтверждается балльной оценкой с использованием шкал Нагие и ШОКЖ. Также получены объективные данные о положительных сдвигах в психомоторном развитии пациентов на фоне применения КД, установленные с помощью шкал Griffiths 1, Griffiths 2 и GMFM. **Выводы.** КД является эффективным методом лечения рефрактерной эпилепсии. Суммарная эффективность в виде сокращения количества приступов более чем на 50% отмечалась у 46 пациентов, что составило 48% от общего количества. Применение КД позволит улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова

Кетогенная диета, фармакорезистентная эпилепсия, дети.

Статья поступила: 12.11.2015 г.; в доработанном виде: 28.12.2015 г.; принята к печати: 27.01.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Лукьянова Е. Г., Айвазян С. О., Осипова К. В., Сорвачева Т. Н., Пырьева Е. А. Когнитивные и моторные функции у детей с фармакорезистентными формами эпилепсии, находящихся на кетогенной диете. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1 37-42.

EFFECT OF KETOGENIC DIET ON COGNITIVE AND MOTOR FUNCTIONS IN CHILDREN WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSYLukyanova E. G.^{1,2}, Ayvazyan S. O.^{1,2}, Osipova K. V.^{1,2}, Sorvacheva T. N.³, Pyreva E. A.^{2,3}¹ Scientific-Practical Center of specialized medical care for children named after V. F. Voyno-Yasenetskogo, Moscow² Medical Center «Nevromed», Moscow³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow**Summary**

Objective. We describe our experience of using the ketogenic diet (KD) for the treatment of drug-resistant epilepsy. Refractory epilepsy causing irreparable damage to the health of patients giving an epileptic encephalopathy with regression of cognitive and motor functions especially in childhood. **Materials and methods.** We observed 95 patients, the children from 1 year to 14 years old with refractory epilepsy with frequent seizures. **Results.** For 20% of children with drug-resistant epilepsy using KD with or without anticonvulsant therapy resulted to treating and prevention of all types of seizures. The improvement of the quality of life for them we estimated by Hague and QLS scales. Using the KD we have achieved the reliable positive changes in the psychomotor development of patients tested by Griffiths 1, Griffiths 2, and GMFM scales. **Conclusions.** KD is an effective treatment for refractory epilepsy. The overall efficiency (seizure reducing more than 50%) was observed in 48 patients, representing 48% of the total. The use of the KD will improve the quality of life of patients.

Key words

Ketogenic diet, drug-resistant epilepsy, children.

Received: 12.11.2015; **in the revised form:** 28.12.2015; **accepted:** 27.01.2016.**Conflict of interests**

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Lukyanova E. G., Ayvazyan S. O., Osipova K. V., Sorvacheva T. N., Pyreva E. A. Effect of ketogenic diet on cognitive and motor functions in children with drug-resistant epilepsy. *Epileptsiyaiparoksizmal'nyesostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 1: 37-42 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Aviatorov, 38, Moscow, Russia, 119620.

E-mail address: info@nevromed.ru (Lukyanova E. G.).

Введение

Распространенность эпилепсии среди детского населения достаточно высока и достигает 1% [6,12]. Несмотря на успехи современной эпилептологии и использование новейших антиэпилептических препаратов, в 30-40% случаев формируется фармако-резистентное (ФР) течение заболевания [9]. Некурабельная эпилепсия наносит непоправимый ущерб здоровью пациентов, особенно в детском возрасте, вызывая так называемую эпилептическую энцефалопатию, приводящую к регрессу когнитивных и двигательных функций. Применение кетогенной диеты (КД) — принципиально нового для России немедикаментозного метода лечения тяжелых эпилептических синдромов у детей — открывает большие терапевтические возможности, нередко приводящие к полному купированию эпилептических приступов. КД включена в стандарты лечения фармакорезистентных форм эпилепсии, рекомендованные Международной Противозэпилептической Лигой [7,13].

Установлено, что около 15-20% пациентов с ФР эпилепсией имеют показания для нейрохирургического лечения, однако и хирургическое лечение эпилепсии также остается неэффективным более чем у трети пациентов. В остальных 80-85% случаев заболевание приобретает прогрессивный характер, приводит к прогрессирующему когнитивному дефекту, глубокой инвалидизации, социальной дезадаптации [2,13].

Разработке диетотерапии предшествовали попытки лечения эпилепсии голодом, известные еще с библейских времен. Рафаэль в «Преображении» изобразил сцену изгнания Иисусом бесов «молитвой и постом» (Евангелие от Матфея 17: 14-21).

Кетогенная диета, уже десятки лет применяющаяся в большинстве развитых стран мира, к сожалению, не получила распространения в России и широко применяется только в Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы.

Кетогенный рацион предусматривает резкое снижение количества углеводов при увеличении содержания жиров. В этих условиях происходит переключение энергетического обмена с углеводного на липидный, что сопровождается накоплением кетоновых тел, которые, как полагают специалисты, и оказывают противосудорожный эффект. Механизм действия диеты до настоящего времени остается недостаточно изученным. Предполагается, что кетоновые тела запускают целую серию биохимических процессов, результатом которых является подавление судорожной активности мозга [3,4,5,10,11].

Эффективность метода, по различным данным, составляет от 15 до 25%. Известно, что помимо сокращения частоты и тяжести эпилептических приступов, КД вызывает позитивные сдвиги в когнитивном и моторном развитии пациентов, что значительно повышает уровень качества жизни и снижает инвалидизацию. Тем не менее, статистически достоверных данных, оценивающих когнитивные и моторные функции у детей, получающих КД, до настоящего времени в мировой литературе не представлено, а основное внимание исследователями уделяется частоте и тяжести эпилептических приступов.

Цель нашего исследования — провести комплексную, не только качественную, но и количественную оценку эволюции психомоторных функций пациентов на фоне лечения КД с помощью известных международных и отечественных шкал, а также провести анализ эффективности КД в отношении различных типов эпилептических приступов и электроэнцефалографических нарушений.

Материалы и методы

В исследование включено 95 пациентов в возрасте от 1 года до 14 лет с различными формами эпилепсии, резистентными к терапии противосудорожными средствами, не имеющих противопоказаний со стороны неврологического, соматического и нутритивного статусов, проходивших стационарное обследование и лечение в отделении психоневрологии НПЦ специализированной медицинской помощи детям. Из них 40 человек оценены ретроспективно, а 55 человек, находящихся на КД, — проспективно, для них проведена комплексная сравнительная оценка динамики психических и моторных функций с помощью международных и отечественных шкал.

Мы использовали шкалы Griffiths 1 (рассчитанная для детей первого года жизни) и Griffiths 2 (адаптированная для детей второго года жизни) для детей бо-

лее старшего возраста, так как у них отмечались выраженные психомоторные нарушения.

Исзуемая группа была разделена на подгруппы по ряду признаков:

— в зависимости от локализации и этиологии на следующие подгруппы: симптоматическая фокальная эпилепсия (СФЭ) — 37 (39%), криптогенная фокальная эпилепсия (КФЭ) — 17 (18%), идиопатическая фокальная эпилепсия (ИФЭ) — 4 (4%), всего фокальных эпилепсий — 58 (61%); симптоматическая генерализованная эпилепсия (СГЭ) — 9 (9,5%), криптогенная генерализованная эпилепсия (КГЭ) — 10 (10,5%), идиопатическая генерализованная эпилепсия (ИГЭ) — 16 (17%), всего генерализованных эпилепсий — 35 (37%); неклассифицируемая эпилепсия — 2 (2%);

— в зависимости от возраста: от 1 до 3 лет — 22 (40%), от 3 до 10 лет — 29 (53%) и старше 10 лет — 4 (7%);

— в зависимости от частоты и тяжести припадков в сутки: <50 — 39 (41%), 50-100 — 24 (26%), 100-150 — 11 (12%), 150-200 — 7 (7%), 200-250 — 5 (5%), более 250 — 9 (9%);

— в соответствии с типом приступа: генерализованные приступы (ГЭП) — 13 (14%), эпилептические спазмы (ЭС) — 47 (49%), простые фокальные приступы (ПФП) — 12 (13%), сложные фокальные приступы (СФП) — 18 (19%), вторично-генерализованные приступы (ВГП) — 5 (5%).

Контрольная группа — 60 пациентов с ФР эпилепсией.

Результаты

Эффективность КД в отношении эпилептических приступов представлена в таблице 1.

Наиболее выраженный эффект отмечался в случае миоклонических, атонических припадков и атипичных абсансов, их количественное снижение отмечалось у 57 пациентов (63%), а полное купирование — у 4 (4%). Также в отношении ЭС количественное снижение наблюдалось у 20 пациентов (22%), а полное купирование — у 5 (5%).

Объективная оценка эволюции тяжести припадков проводилась с помощью шкалы Hague, которая включает 13 вопросов, отражающих нарушение сознания во время приступа, тяжесть припадков, непроизвольное мочеиспускание во время приступа, травмы, прикусывание языка, головную и мышечную боль. Отмечалась следующая динамика тяжести эпилептических приступов (n=55): у 8 (14%) пациентов тяжесть приступов снизилась с тяжелой до средней степени тяжести

Количество пациентов	Эффективность				
	<50%	>50%	>75%	100%	без эффекта
95 (100%)	14 (15%)	11 (11%)	16 (17%)	19 (20%)	35 (37%)

Таблица 1. Эффективность кетогенной диеты в отношении эпилептических приступов.

(СФП эволюционировали в ПФП или продолжительность выключения сознания значительно снизилась, уменьшилась интенсивность и тяжесть приступов, исчезло мочеиспускание, снизилась травматизация); у 31 (57%) пациента — со средней степени до легкой (значительное сокращение продолжительности приступов, исчезли постприступные нарушения, сонливость и тошнота); у 5 (9%) пациентов характер приступов не изменился; у 11 (20%) пациентов наблюдалось полное купирование приступов.

Нейропсихологическое исследование в динамике с использованием шкал психомоторного развития Griffiths 1 и 2 позволяет определить уровень развития ребенка по таким параметрам, как моторика, социальная адаптация, слух и речь, зрительная функция и действия рук, способность к игре. Оценка крупных двигательных функций в динамике проводилась по шкале Gross Motor Function Measure (GMFM). Шкала содержит 88 тестов, каждый из которых оценивается по 4-бальной системе, с последующим вычислением общего балла развития моторных функций и отдельно баллов по каждому из предложенного положения в конце задания.

Оценка качества жизни (КЖ) проводилась в соответствии со шкалой оценки качества жизни пациентов с поражением центральной нервной системы [1].

Результаты комплексного применения перечисленных шкал с балльной оценкой динамики тех или иных функций представлены в таблице 2.

Шкала оценки качества жизни пациентов с поражением центральной нервной системы выявила отчетливое улучшение качества жизни в исследуемой группе пациентов: сумма баллов до КД соответствовала 30 баллам (плохое КЖ), через два года применения КД — 60 баллов (удовлетворительное КЖ), после снятия с КД — 45 баллов (удовлетворительное КЖ). В контрольной группе: до лечения — 25 баллов (плохое КЖ), через два года применения противосудорожной терапии — 30 баллов (плохое КЖ).

Наблюдалась положительная динамика со стороны психомоторного развития (шкала Griffiths 1; 21 пациент (38%)): до КД — 46 баллов (развитие в среднем по группе соответствует возрасту 4-месячного ребенка), через 3 мес. на КД — 73 балла (развитие в среднем по группе соответствует возрасту 6-месячного ребенка), после снятия с КД — 57 баллов (развитие в среднем по группе соответствует возрасту 4-месячного ребенка). Динамика психомоторного развития по шкале Griffiths 2 (34 пациента (62%)): до КД — 223 балла (развитие в среднем по группе соответствует возрасту 1 год 8 мес.), через 3 мес. на КД — 252 балла (развитие в среднем по группе соответствует возрасту 2-летнего ребенка), после снятия с КД — 242 балла (развитие в среднем по группе соответствует возрасту 1 года 11 мес.).

В контрольной группе: по шкале Griffiths 1 до лечения — 36 баллов (развитие соответствует возрасту 4-месячного ребенка), через два года применения антиэпилептических препаратов — 38 баллов (развитие соответствует возрасту 4-месячного ребенка); по шкале Griffiths 2 до лечения — 214 балла (развитие соответствует возрасту 1 год 7 мес.), через два года применения препаратов — 224 балла (развитие соответствует возрасту 1 год 8 мес.).

Необходимо отметить, что дети, которые находились на КД и в контрольной группе, имели выраженные неврологические нарушения в виде параличей, парезов и задержки интеллектуального развития. У детей на фоне диетотерапии через 3 мес. ее применения отмечались положительные сдвиги в когнитивном и моторном развитии, чего не наблюдалось в контрольной группе на фоне приема АЭП даже через два года.

Эволюция тяжести припадков прослежена с помощью шкалы Haage. Уровень тяжести приступов до КД соответствовал 38 баллам (тяжелая степень тяжести приступов), через два года применения КД — 24 балла (средняя степень тяжести приступов), после сня-

Дети на кетогенной диете (n=55)					
До КД	30	46	223	38	75
3 мес.	35	73	252	35	79
6 мес.	40	78	258	34	76
1 год КД	40	80	264	28	87
2 года КД	60	82	268	24	96
Снят с КД	45	57	242	27	89
Контрольная группа (n=60)					
до лечения	25	36	214	39	65
6 мес.	30	37	221	38	65
1 год	30	40	223	37	72
2 года	30	38	224	38	70

Таблица 2. Комплексная оценка динамики психомоторного развития, тяжести приступов и качества жизни у пациентов на кетогенной диете.

Примечание. ШОКЖ — шкала оценки качества жизни; G1 — шкала психомоторного развития по Griffiths 1; G2 — шкала психомоторного развития по Griffiths 2; Haage — шкала Haage; GMFM — шкала Gross Motor Function Measure.

тия с КД — 27 баллов (средняя степень тяжести приступов). В контрольной группе: до лечения — 39 баллов (тяжелая степень тяжести приступов), через два года применения противосудорожной терапии — 38 баллов (тяжелая степень тяжести приступов).

37 (67%) пациентов с двигательными нарушениями были исследованы с помощью шкалы GMFM для оценки динамики моторных функций на фоне применения КД: до КД — 75 баллов (независимое передвижение ограничено), два года КД — 96 баллов (ходят независимо, заметны затруднения при выполнении движений, требующих большой точности), после снятия с КД — 89 баллов (ходят с поддержкой, трудности при передвижении по неровной поверхности). В контрольной группе: до лечения — 65 баллов (независимое передвижение ограничено), через два года применения терапии — 70 баллов (независимое передвижение ограничено). Отмечались значительные улучшения моторики в виде уменьшения проявлений атонического синдрома, нарастания объема движений, улучшения координации, исчезновения атаксии при ходьбе, улучшения мелкой моторики.

Обсуждение

Оценка эволюции тяжести припадков в нашем исследовании проводилась с помощью шкалы Hauey, путем отслеживания эффективности диеты в отношении различных типов приступов. По данным E. Kossoff (2014), на фоне КД отмечалась значительная положительная динамика в отношении эпилептических спазмов: у 8% — полное купирование приступов, сокращение количества приступов >50% — у 54% пациентов; со стороны атонических приступов в 12% случаев отмечалось полное купирование, а сокращение числа приступов >50% — у 77% больных. По нашим данным, полная ликвидация эпилептических спазмов наблюдалась у 5% больных, а сокращение >50% — у 22%; атонические приступы купировались у 4%, а сокращение >50% наблюдалось у 63%. Разница показателей, по-видимому, связана с меньшей выборкой пациентов в нашем случае.

Мы изучили влияние КД на когнитивные и моторные функции у детей с ФР формами эпилепсии, используя количественные методы анализа, а именно международные и отечественные шкалы оценки психомоторных функций с последующей статистической обработкой полученных данных. Предметом

исследования стала не механическая оценка частоты и количества приступов, а когнитивные и двигательные функции, непосредственно влияющие на социальную адаптацию и качество жизни пациентов. У 95% пациентов отмечались улучшения нейропсихического развития на фоне диетотерапии. После отмены мы наблюдали некоторое ухудшение психомоторных функций, но без возврата на прежний уровень у 80% пациентов. В контрольной группе такой динамики не отмечено.

У некоторых пациентов с ФР эпилепсией не отмечалось какой-либо динамики в отношении эпилептических приступов, тем не менее мы наблюдали положительные сдвиги в отношении нейрокогнитивных функций: улучшилась память, счет, внимание и понимание, появилась усидчивость, увеличился словарный запас, праксис и гнозис, появился интерес к игрушкам и играм, учебе, дети начинали имитировать животных и их звуки, различали цвета; также отмечалась позитивная динамика в моторном развитии — улучшения в мелкой моторике, координации, стали менее выражены или исчезли явления атаксии. Некоторые пациенты стали посещать развивающие занятия в специализированном детском саду, что значительно повысило качество жизни семьи и пациента.

Предварительные результаты, полученные нами, свидетельствуют о перспективности этого направления и необходимости расширения применения КД у пациентов с резистентной эпилепсией в РФ.

Выводы:

1. Применение метода КД совместно с противосудорожной терапией или без нее позволит улучшить качество жизни пациентов.
2. Получены объективные данные о положительных сдвигах в психомоторном развитии пациентов на фоне применения КД, установленные с помощью шкал Griffiths 1 и 2 и GMFM.
3. Эффективность КД при ФР эпилепсии: <50% — 14 детей (15%), >50% — 11 детей (11%), >75% — 16 детей (17%), 100% — 19 детей (20%), без эффекта — 35 детей (37%).
4. Результаты, полученные авторами, свидетельствуют о перспективности этого направления и необходимости расширения применения КД у пациентов с резистентной эпилепсией в РФ.

Литература/References:

1. Орлов Ю. А. Оценка качества жизни пациентов с поражением центральной нервной системы. Украинский нейрохирургический журнал. 2001; 1: 89-94 / Ukrainskii neirokhirurgicheskii zhurnal. 2001; 1: 89-94
2. Bourgeois B. Establishment of pharmacoresistance, ch 58 in *Epileptic seizures and Syndroms*, edited by p. Wolf. 1994; 591-597.
3. Bough K. J., Rho J. M. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007; 48: 43-58.
4. Freeman J. M., Kossoff E. H., Freeman J. B., Kelly M. T. *The ketogenic diet: a treatment for epilepsy in children and others*. 4th ed. Demos, New York. 2006.
5. Freeman J., Veggioni P., Lanzi G., Tagliabue A., Perucca E. *The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects*. *Epilepsy Research*. 2006; 68: 145-180.
6. Hauser W. A., Annegers J. F., Rocca W. A. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71: 576-86.
7. Kossoff E. et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009 Feb; 50 (2): 304-17.

8. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G., Moshé S.L., Perucca E., Wiebe S., French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 6: 1069-1077.
9. Likhodii S.S., Musa K., Mendonca A., Dell C., Burnham W.M., Cunnane S.C. Dietary fat, ketosis, and seizure resistance in rats on the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2000; 41: 1400-1410.
10. Morris A.A. Cerebral ketone body metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2005; 28: 109-121.
11. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. 2010.
12. The official website of the International League Against (ILAE). URL: <http://www.ilae.org/SiteSearch/SearchResults> (accessed: 15.12.2015).
13. Willie E. Surgical treatment of epilepsy in pediatric patients. *Can J. Neurological Sci.* 2000 May; 27 (2): 106-10.

Сведения об авторах:

Лукьянова Екатерина Геннадьевна — врач-невролог, Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы. Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620. Тел.: +7(495)7309847 (48, 52, 54); Медицинский центр «Невромед». Адрес: Б. Овчинниковский пер., д.17/1 стр. 3, Москва, Россия, 115184. Тел.: +7(495)3746140. E-mail: info@nevromed.ru.

Айвазян Сергей Оганесович — к.м.н., доцент кафедры неврологии детского возраста ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ; Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы. Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620. Тел.: +7(495)7309847 (48, 52, 54); Медицинский центр «Невромед». Адрес: Б. Овчинниковский пер., д.17/1 стр. 3, Москва, Россия, 115184. Тел.: +7(495)3746140. E-mail: info@nevromed.ru.

Осипова Карина Вартаковна — врач-невролог, Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы. Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620. Тел.: +7(495)7309847 (48, 52, 54); Медицинский центр «Невромед». Адрес: Б. Овчинниковский пер., д.17/1 стр. 3, Москва, Россия, 115184. Тел.: +7(495)3746140. E-mail: info@nevromed.ru.

Сорвачева Татьяна Николаевна — д.м.н., заведующий кафедрой диетологии и нутрициологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: Баррикадная, д. 2/1, Москва, Россия, 125993. Тел.: +7(499)6131714. E-mail: dietologia.rmapo@gmail.com.

Пырьева Екатерина Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры диетологии и нутрициологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ. Адрес: Баррикадная, д. 2/1, Москва, Россия, 125993. Тел.: +7(499)6131714; Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы. Адрес: ул. Авиаторов, д. 38, Москва, Россия, 119620. Тел.: +7(495)7309847 (48, 52, 54). Медицинский центр «Невромед». Адрес: Б. Овчинниковский пер., д.17/1 стр. 3, Москва, Россия, 115184. Тел.: +7(495)3746140. E-mail: info@nevromed.ru.

About the authors:

Lukyanova Ekaterina Gennadievna — neurologist doctor, Scientific-Practical Center of specialized medical care for children named after V.F. Voyno-Yasenetskogo, Moscow Health Department. Address: Aviatorov str. 38, Moscow, Russia, 119620. Tel.: +7(495)7309847 (48, 52, 54); Medical Center «Nevromed». Address: Bol'shoi Ovchinnikovskii pereulok, 17-1-3, Moscow, Russia, 115184. Tel.: +7(495)3746140. E-mail: info@nevromed.ru.

Ayvazyan Sergey Oganessovich — MD, assistant chair of neurology childhood GBOU DPO RMAPO Health Ministry RF; Scientific-Practical Center of specialized medical care for children named after V.F. Voyno-Yasenetskogo, Moscow Health Department. Address: ul. Aviatorov, 38, Moscow, Russia, 119620. Tel.: +7(495)7309847 (48, 52, 54); Medical Center «Nevromed». Address: Bol'shoi Ovchinnikovskii pereulok, 17-1-3, Moscow, Russia, 115184. Tel.: +7(495)3746140. E-mail: info@nevromed.ru.

Osipova Karina Vartanovna — neurologist doctor, Scientific-Practical Center of specialized medical care for children named after V. F. Voyno-Yasenetskogo, Moscow Health Department. Address: Aviatorov str. 38, Moscow, Russia, 119620. Tel.: +7(495)7309847 (48, 52, 54); Medical Center «Nevromed». Address: Bol'shoi Ovchinnikovskii pereulok, 17-1-3, Moscow, Russia, 115184. Tel.: +7(495)3746140. E-mail: info@nevromed.ru.

Sorvacheva Tatyana Nikolaevna — MD, Head of Dietetics and Nutrition GBOU DPO RMAPO Health Ministry RF. Address: ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, Russia, 125993. Tel.: +7(499)6131714. E-mail: dietologia.rmapo@gmail.com.

Pyreva Ekaterina Anatolievna — PhD, assistant chair of Dietetics and Nutrition GBOU DPO RMAPO Health Ministry. Scientific-Practical Center of specialized medical care for children named after V.F. Voyno-Yasenetskogo, Moscow Health Department. Address: ul. Aviatorov, 38, Moscow, Russia, 119620. Tel.: +7(495)7309847 (48, 52, 54). Medical Center «Nevromed». Address: Bol'shoi Ovchinnikovskii pereulok, 17-1-3, Moscow, Russia, 115184. Tel.: +7(495)3746140. E-mail: info@nevromed.ru.

ЭПИЛЕПСИЯ У ВЗРОСЛЫХ: ГЕНДЕРНЫЕ КОМОРБИДНЫЕ РАССТРОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ ВАЛЬПРОАТОВ

Власов П. Н.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ

Резюме

Проанализированы основные соматические и репродуктивные коморбидные расстройства при эпилепсии у взрослых, а также роль вальпроатов в терапии эпилепсии на современном этапе. Индивидуальная терапия эпилепсии у взрослых наряду с формой эпилепсии/типами эпилептических припадков обязательно должна учитывать сопутствующую соматическую патологию, половую функцию и состояние эмоционально-волевой сферы. Вальпроевая кислота остается препаратом из первой группы выбора в лечении идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных/симптоматических фокальных и недифференцированных эпилепсий у пациентов различных возрастных групп, при широком спектре сопутствующей соматической патологии и у мужчин. Вальпроат является средством выбора при почечной недостаточности, операциях трансплантации почки, заболеваниях сердца, патологии легких, опухолях головного мозга, разнообразных психических расстройствах. Препарат не следует применять при заболеваниях печени с декомпенсацией ее функции, при трансплантации костного мозга и печени, порфирии, ожирении и во время беременности. У лиц женского пола вальпроевая кислота применяется с осторожностью в случаях неэффективности других ПЭП с обязательным информированием пациента о возможных последствиях применения препарата.

Ключевые слова

Эпилепсия у взрослых, мужчины, женщины, коморбидность, вальпроаты, вальпроевая кислота.

Статья поступила: 03.11.2015 г.; в доработанном виде: 25.12.2015 г.; принята к печати: 19.02.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Власов П. Н. Эпилепсия у взрослых: гендерные коморбидные расстройства, применение вальпроатов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 43-49.

EPILEPSY AT ADULTS: GENDER COMORBIDE DISORDERS, APPLICATION OF VALPROATES

Vlasov P. N.

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary

Was carried out the analysis of basic somatic and reproductive disorders at adults' epilepsy, as well as the role of valproates in the epilepsy therapy at the modern stage. The individual therapy of adults' epilepsy along with forms of epilepsy/types of epileptic attacks, should mandatory take into account such things as somatic pathology, sexual function and the condition of the emotional-volitional sphere. The valproic acid remains the substance, referred to the first choice group in the treatment of idiopathic (generalized/focal) cryptogenic/symptomatic focal and non-differentiated

epilepsies at patients from different age groups with broad spectrum of the accompanying somatic pathology and at men. The valproate is the selection choice at renal failures, kidney transplantation, heart diseases, pulmonary pathologies, brain tumors, different psychic disorders. The substance is not recommended in case of liver diseases with its decompensation, of the bone marrow and liver transplantation, porphyria, adiposity and during pregnancy. For women the valproic acid is applied with reserve in case of the inefficiency of other AED with mandatory information of the patient on possible consequences of the substance application.

Key words

Epilepsy at adults, men, women, comorbidity, valproates, valproic acid.

Received: 03.11.2015; **in the revised form:** 25.12.2015; **accepted:** 19.02.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Vlasov P. N. Epilepsy at adults: gender comorbide disorders, application of valproates. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 1: 43-49 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Delegatskaya, d. 20-1, Moscow, Russia, 127473.

E-mail address: vpn_neuro@mail.ru (Vlasov P. N.).

Фактор пола чрезвычайно важен в вопросах диагностики, прогноза и, особенно, терапии эпилепсии у взрослых. Если рассматривать проблему терапии эпилепсии максимально широко для данной категории пациентов, то практически все принципы назначения противозепилептических препаратов (ПЭП): преимущественное использование минимальной эффективной дозы в монотерапии, соответствие ПЭП форме эпилепсии (эпилептическому синдрому) и типам эпилептических припадков, приемственность, длительность, комплексность и др. применимы как к лицам мужского, так и женского пола. Вместе с тем существует определенная специфика терапии эпилепсии у лиц детородного возраста. Так, для мужчин — это прежде всего состояние мужского полового здоровья, а для женщин — комплекс мероприятий подготовки к беременности, ведение беременности и послеродового периода. На практике спектр вопросов, которые эпилептолог должен знать и обсуждать с пациентом, значительно более широк (см. рис. 1 и 2).

Обсуждение коморбидности при эпилепсии чаще всего происходит в рамках сопутствующих тревожных и депрессивных расстройств (см. рис. 3), существенно реже рассматриваются вопросы сопутствующей соматической патологии. Вместе с тем изучение коморбидных расстройств со стороны мужской и женской половой сферы является чрезвычайно актуальным. При рассмотрении патогенеза данных нарушений можно выделить два основных фактора: саму эпилепсию и проводимую терапию противозепилептическими препаратами (ПЭП). Поэтому нередко в обсуждении проблемы выявленная патология на-

прямую связывается с приемом того или иного ПЭП, а множеству других факторов придается второстепенное значение.

Эпилептические припадки и межприступная активность сами по себе могут вызывать дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы, изменяя амплитуду и частоту секреции гонадотропных гормонов, базальный уровень дофамина гипоталамо-гипофизарной системы с развитием гипогонадизма и гиперпролактинемии, которые приводят, в свою очередь, к гипосексуальности, снижению либидо, эректильной дисфункции и изменению качества спермы [10]. По данным автора, около 40% больных эпилепсией пациентов имеют пониженный уровень тестостерона. Другим патогенетическим механизмом, приводящим к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-половой системы, является структурное поражение преимущественно височной доли, характеризующееся главным образом понижением половой функции (еще за несколько месяцев до клинических проявлений опухоли височной доли страдала половая функция), очень редко регистрируется гиперсексуальность; также достаточно хорошо известен феномен нормализации половой функции после операции резекции височной доли, проведенной по поводу фармакорезистентной эпилепсии. Кроме того, пониженное настроение и депрессия, часто сопровождающие эпилепсию, приводят к половым расстройствам. Роль ПЭП в развитии расстройств со стороны мужской половой сферы обусловлено влиянием препаратов на зоны коры, формирующие половое поведение, опосредованное влияние на рилизинг-, тропные и стероидные половые гормоны.

Фермент-индуцирующие ПЭП, такие как карбамазепин, окскарбазепин, барбитураты, фенитоин, примидон, повышают метаболизм стероидных половых гормонов и уровень глобулина, связывающего половые стероиды, соответственно снижается уровень активной фракции тестостерона, что, в свою очередь, приводит к уменьшению общей активности, настроения, понижению либидо, изменению костной плотности и ухудшению течения эпилепсии.

Вместе с этим не стоит забывать о том, что наряду с «патогенетически-эпилептическим» и «лекарственным» механизмами существуют и другие. В частности проблемы эрекции более 60% имеют системную органическую природу (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия и сахарный диабет), в основе которой лежит патология сердечно-сосудистой системы и расстройство метаболизма; в 4-10% случаев причиной сексуальных расстройств является доброкачественная гиперплазия простаты и патология мочевыводящих путей, в т.ч. после оперативных вмешательств. Другими причинами сексуальных дисфункций являются: возраст, вредные привычки (злоупотребление алкоголем и никотином), ожирение и побочные действия

лекарств [9]. Резюмируя, следует отметить, что влияние ПЭП на развитие коморбидных расстройств со стороны мужской половой сферы, как правило, не является ведущим.

Диагностика сексуальных расстройств у мужчин с эпилепсией должна опираться на квалифицированное мультидисциплинарное обследование с целью выявления основной причины заболевания, а терапия при ее комплексности должна быть узконаправленной — на ведущее звено патогенеза. При проведении терапии ПЭП следует добиваться медикаментозной ремиссии на минимальных дозах и по возможности избегать назначения фермент-индуцирующих препаратов. Препаратами выбора являются фермент-ингибирующие и не оказывающие влияния на систему цитохрома Р 450 (см. 3 и 4 строки в рисунке 4). Также требуется дальнейшее изучение влияния новых ПЭП на гормональные концентрации стероидных половых гормонов.

При рассмотрении взаимосвязи патологии со стороны женской половой сферы исследователи часто напрямую связывают развитие того или иного синдрома с конкретным принимаемым ПЭП. В этой связи

- Повышен процент симптоматических посттравматических эпилепсий
- Алкогольная зависимость – чаще среди факторов риска (сопутствующие ЧМТ) и факторов провокации
- Другие симптоматические формы достоверно не отличаются по частоте
- (Тестостерон – противозепилептические свойства)**

Теоретические вопросы:

- Вклад в развитие сексуальных расстройств первичных эпилептических механизмов и ПЭП
- Влияние эпилепсии и ПЭП на концентрации тестостерона и сперматогенез

Практические аспекты:

- Влияет ли эпилепсия на половую функцию и на потомство?
- Передается ли заболевание по наследству?

Рисунок 1. Эпилепсия у мужчин [1].

- Пубертатный период, динамика заболевания и особенности ПЭП-терапии
- Синдром катамениальной эпилепсии
- Эпилепсия, ПЭП и патология со стороны женской половой сферы
- ПЭП и вопросы контрацепции
- Эпилепсия и беременность, роды, грудное вскармливание
- Эпилепсия и менопауза
- (Эстрадиол – проэпилептическое влияние, Прогестерон – антиэпилептическое)**

Рисунок 2. Эпилепсия у женщин [5].

Пациент с депрессией	Показатель	Подопытные животные с аудиогенными судорогами
Да	Дефицит серотонина	Да
Да	Дефицит норадреналина	Да
Да	Дефицитарность гормона роста	Да
Да	Повышение уровня глюкокортикостероидов	Да
Да	Дефицитарность функции щитовидной железы	Да
Да	Нарушения иммунитета	Да
Да	Ангедония	Да
Да	Безысходность	Да
Да	Нарушение сна	Да

Рисунок 3. Клинико-экспериментальные параллели (эпилепсия – депрессия) [11].

наиболее часто обсуждается вальпроат (ВК), как препарат высокоэффективный в отношении широкого спектра эпилептических припадков, в то же время ему приписывают свойство провоцировать развитие дисгормональных расстройств у женщин детородного возраста, в частности синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В 2010 г. на кафедре нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ

Индукторы и индуцируемые	КБЗ, ФБ, ФТ, ПМД
Индуктируемые, обычно не индукторы	ОКС*, ТПМ*, ЛТД, ЗНС, ТГБ, ЛКМ, ПЕР, ЭСЛ
Больше ингибиторы	ВК, ФБМ
Не взаимодействуют	ГБП, ЛТЦ, ПГБ

*ТПМ<200 мг/сут, ОКБЗ<600 мг/сут, в более высоких суточных дозах активируют систему цитохрома Р450 (дополнены все современные ПЭП, внедренные в практику после 2001 года)

Рисунок 4. Фармакокинетические группы ПЭП (по Faught E. 2001 с дополнениями).

Примечание. ВК – вальпроевая кислота, ЛТД – ламотриджин, ЛЕВ – леветирацетам, ТПМ – топирамат, ОКС – окскарбазетин, ФБ – фенobarбитал, ФТ – фенитоин, ФБМ – фелбамат, ГБП – габапентин, ЗНС – зонисамид, ЛКМ – лакосамид, ПЕР – перампанел, ЭСЛ – эсикарбазетин.

им. А. И. Евдокимова было закончено два независимых исследования, результаты которых свидетельствуют об отсутствии ведущей роли ВК в развитии дисфункции яичников и СПКЯ (см. рис. 5, 6). Еще более показательными являются результаты исследования, проведенного в Израиле [8]. По своему дизайну исследование было проспективным, двойным слепым, плацебо-контролируемым. Авторы наблюдали за здоровьем девочек в возрасте 3-16 лет на фоне проводимой монотерапии вальпроатами в сравнении с другими ПЭП (группа сравнения) и сделали заключение, что основные физикальные и лабораторные показатели в группе девочек, принимающих длительно вальпроаты, достоверно не различались от группы сравнения по росту, массе тела, индексу массы тела, уровню инсулина, глюкозы, липидов, эндокринному профилю. Частота выявления синдрома поликистозных яичников была сопоставима в группе пациенток, получавших вальпроаты (11%), с группой пациенток, принимавших другие ПЭП (5-10%). Основным выводом проспективного исследования — прием 3,2 года (средняя длительность наблюдения) препаратов вальпроевой кислоты — не влиял на массу тела, метаболический и эндокринный статус девочек. На этом основании авторы сделали соответствующий вывод о возможности применения вальпроатов у девочек.

Широкое применение вальпроевой кислоты в практической медицине на протяжении полувека основано на ряде его уникальных свойств. Препарат эффективен в отношении практически всего спек-

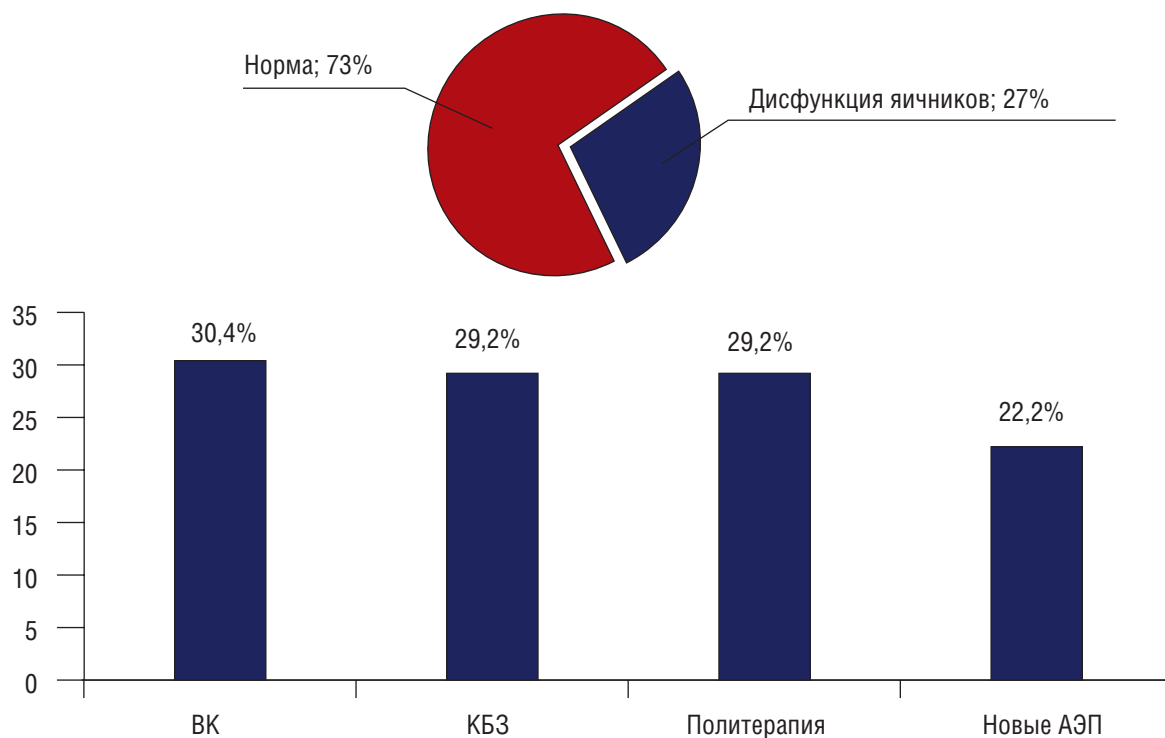


Рисунок 5. Дисфункция яичников на фоне приема ПЭП [3].

Примечание. ВК – вальпроевая кислота, КБЗ – карбамазетин.

тра эпилептических припадков и форм эпилепсии: идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных/симптоматических, недифференцированных у пациентов различных возрастных групп, включая эпилептические энцефалопатии [5]. Следует особо подчеркнуть, что наряду с идиопатическими эпилепсиями, где ВК является средством первой очереди выбора, показанием к ее назначению являются симптоматические фокальные эпилепсии после перенесенных мозговых катастроф (ЧМТ, инсульт, нейроинфекции), учитывая доказанные нейропротективные свойства препарата. Ограничением к его применению при эпилепсии являются митохондриальные энцефалопатии, беременность, заболевания

печени с декомпенсацией ее функции, трансплантация печени/костного мозга, порфирия, избыточная масса тела и ожирение [13]. Противозепилептические, нейропротекторные, и нейрорегуляторные свойства ВК реализуются подавлением икталной и межприступной нейрональной активности, предотвращением киндинга, патологического аксонального спрутинга и эпилептического нейрогенеза. Посредством блока Ca^{++} -каналов ВК препятствует эксайтотоксической гибели нейронов. Влияя на генную экспрессию через киназные каскады, ВК регулирует нейротрансмиссию, регулирует нейротрофические факторы и апоптоз. Под влиянием ВК дифференциация нейробластов человека идет преимущественно или

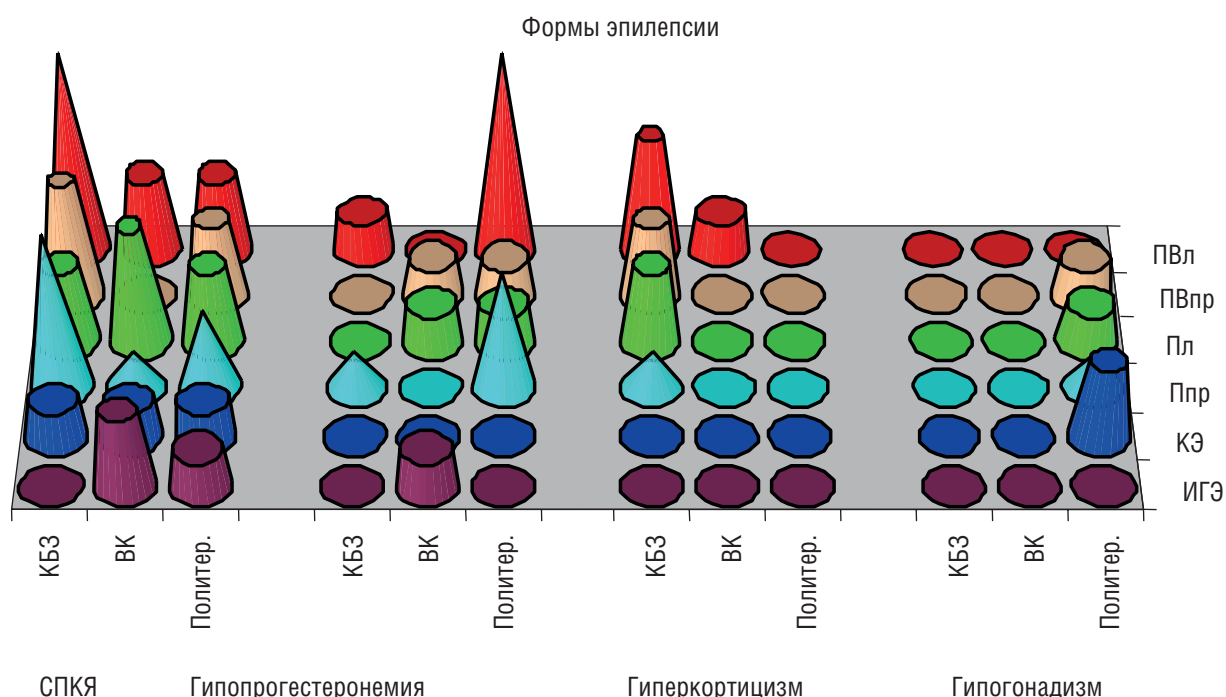


Рисунок 6. Синдромы в корреляции с принимаемым ПЭП и формой эпилепсии [2].

Примечание. ВК – вальпроевая кислота, КБЗ – карбамазепин.

Table 6
Recommendations for the use of AEDs in patients with epilepsy and other comorbidities.

	Most recommended AEDs	Less recommended AEDs	AEDs to be avoided
Heart disease	LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS, GBP*	CBZ, OXC, PGB, PHT	—
Lung disease	LEV, LTG, OXC, PGB, TPM, VPA, ZNS, GBP*	CBZ, PHT	BZD, PB, PRM
Hepatic impairment	LEV, OXC, PGB, TPM, GBP*	BZD, CBZ, ESM, PB, PHT, PRM, TGB, ZNS	LTG, VPA
Renal impairment	BZD, CBZ, ESM, PHT, TGB, VPA	GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PGB, PRM, TPM, ZNS	—
Porphyria	LEV, OXC, PGB, GBP*	BZD	CBZ, LTG, PB, PHT, PRM, TGB, TPM, VPA, ZNS
Liver transplantation	LEV, PGB, TPM, GBP*	CBZ, PB, PHT, PRM	VPA
Kidney transplantation	BZD, LTG, VPA	AEDs with renal excretion	—
Bone marrow transplantation	LEV, LTG, TPM, GBP*	—	CBZ, OXC, PB, PRM, VPA
Hypothyroidism	BZD, LEV, LTG, PGB, ZNS, GBP*	OXC, TPM, VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Osteoporosis	BZD, LEV, LTG, PGB, ZNS, GBP*	VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Obesity	TPM, ZNS	CBZ, CLB	GBP, PGB, VPA
HIV	LEV, PGB, TPM, GBP*	BZD, LTG, OXC, VPA, ZNS	CBZ, PB, PHT, PRM
Mental disability	LEV, LTG, OXC, VPA, GBP*	PGB, ZNS	BZD, CBZ, PB, PHT, PRM, TPM
Cognitive impairment	LEV, LTG, PGB, GBP*	CBZ, OXC, VPA, ZNS	BZD, PB, PHT, PRM, TPM
Stroke	LEV, LTG, GBP*	CBZ, OXC, PHT, TPM, VPA	BZD, PB, PRM
Brain tumour	LEV, VPA, GBP*, PGB*, ZNS*	CBZ, LTG, OXC, PHT, TPM	PB, PRM

(*) Useful as add-on therapy. (The medications are ordered alphabetically and not necessarily by order of recommendation.)

Рисунок 7. Рекомендации по применению ВК при сочетании эпилепсии и коморбидных расстройствах [13].

избирательно по линии нейрогенеза ГАМК-эргических тормозных нейронов [4]. Вальпроат обладает доказанным онкостатическим эффектом в отношении рецидивирования и метастазирования опухолей мозга [14]. Высокое сродство ВК к транспортным протеинам играет важную роль при почечной патологии, в связи с чем препарат является средством выбора при почечной недостаточности, так как при проведении гемодиализа препарат в 90% остается в организме и не выводится из кровеносного русла. ВК относится к фермент-ингибирующим ПЭП и может успешно применяться при широком спектре соматической патологии в связи с тем, что препарат не ускоряет метаболизм других лекарственных средств, принимаемых пациентом по поводу сопутствующих хронических/острых заболеваний (см. рис. 7). Препарат успешно применяется при сопутствующей кардиальной патологии, в связи с тем, что не влияет на проводимость по миокарду и не повышает риск внезапной смерти от кардиальной патологии [6].

Вальпроат также широко применяется при эпилепсии и сопутствующих тревожных расстройствах,

депрессии, психозе (см. рис. 8). По данным литературы, лечение препаратами ВК не приводило к развитию когнитивных нарушений [10], а другие авторы [12] указывают на то, что ВК обладает благоприятным профилем, нормотимическим влиянием, что особенно важно у пациентов с исходными и сопутствующими психическими отклонениями (см. рис. 9).

Таким образом, можно констатировать, что вальпроат, несмотря на почти 50-летнюю историю эффективного клинического применения, в настоящее время остается препаратом из первой группы выбора в лечении идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных, симптоматических фокальных и недифференцированных эпилепсий у пациентов различных возрастных групп, при широком спектре сопутствующей соматической патологии и у мужчин. Применение ВК у лиц женского пола во время (первого триместра) беременности нежелательно, поэтому при планировании беременности эпилептолог должен произвести попытку замены ВК на альтернативный ПЭП с более низким тератогенным потенциалом.

Психиатрическая коморбидность

	Antiepileptic treatment		Psychiatric treatment	
	Recommended	To be avoided	Recommended	To be avoided
Depression	CBZ, GBP, LTG, OXC, PGB, <u>VPA</u>	PB, PHT, PRM, TGB, TPM	Citalopram Escitalopram Sertraline Trazodone Venlafaxine BZD SSRIs	Amoxapine Maprotiline Bupropion
Anxiety	BZD, GBP, PGB, <u>VPA</u>	LEV		
Psychosis	LTG, OXC, <u>VPA</u>	ESM, LEV, TPM	Olanzapine Quetiapine Risperidone	Chlorpromazine Clozapine

Когнитивные расстройства при применении ПЭП

отсутствие	умеренные	выраженные
ЛЕВ, ЛТД, ГБП, ПГБ	ФТ, ТПМ	ФБ, ПМД, БЗД

Рисунок 8. Психиатрическая коморбидность и когнитивные расстройства при применении ПЭП [13].

Примечание. ЛТД – ламотриджин, ЛЕВ – леветирацетам, ТПМ – топирамат, ФБ – фенобарбитал, ФТ – фенитоин, ГБП – габапентин, БЗД – бензодиазепины.

Депрессия	Психоз	Раздражительность / эмоциональная лабильность
Барбитураты	Этосуксимид	Фелбамат
Тиагабин	Леветирацетам	Ламотриджин
Топирамат	Фенитоин (токсические уровни)	Леветирацетам
Вигабатрин	Топирамат	
Зонисамид	Вигабатрин	
	Зонисамид	

Рисунок 9. Психиатрические побочные эффекты у пациентов с эпилепсией при применении ПЭП [12].

Литература:

1. Власов П. Н. Гендерные аспекты эпилепсии. Глава 15. в кн. «Эпилепсия» под общей редакцией Н. Г. Незнанова. СПб. 2010: 408-451.
2. Власов П. Н., Филатова Н. В., Наумова Г. И. Эпилепсия у женщин, гормональный аспект. В кн.: Современная эпилептология. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2011; 269-276.
3. Жидкова И., Карлов В., Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Palmarium academic publishing. 2012. 278с.
4. Зенков Л. Р. Место вальпроатов (Депакин) в фармакотерапии эпилепсии XXI века. РМЖ. 2009; 17 (11): 726-733.
5. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М. 2010; 720 с.

References:

1. Vlasov P. N. Gender aspects of epilepsy. Chapter 15 in the book. «Epilepsy», edited by NG Neznanov [Gendernye aspekty epilepsii. Glava 15. v kn. «Epilepsiya» pod obshchei redaktsiei N. G. Neznanova (in Russian)]. SPb. 2010: 408-451.
2. Vlasov P. N., Filatova N. V., Naumova G. I. Epilepsy in women, hormonal aspect. In the book : Modern Epileptology. Ed. El Gusev, AB Hecht [Epilepsiya u zhenshchin, gormonal'nyi aspekt. V kn.: Sovremennaya epileptologiya. Pod red. E. I. Guseva, A. B. Gekht (in Russian)]. Moscow. 2011; 269-276.
3. Zhidkova I., Karlov V., Adamyan L. Epilepsy and women's reproductive health [Epilepsiya i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny (in Russian)]. Palmarium academic publishing. 2012. 278s.
4. Zenkov L. R. RМЖ. 2009; 17 (11): 726-733.

6. Bardai A., Blom M. T., van Noord C., Verhamme K. M., Sturkenboom M. C. J. M., Tan H. L. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. Heart. 2015; 101 (1): 17-22.
7. Faught E. Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. Epilepsia. 2001; 42 (4): 19-23.
8. 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): 759-765.
9. Hellmis E. Sexual problems in males with epilepsy — an interdisciplinary challenge! Seizure. 2008; 17 (2): 136-140.
10. Herzog A. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. Seizure. 2008; 17 (2): 101-110.
11. Jobe P. C., Dailey J. W., Wernicke J. F. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. Crit. Rev. Neurobiol. 1999; 13: 317-356.
12. Mula M., Kanner A. M., Schmitz B., and Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. Epilepsia. 2013; 54 (1): 199-203.
13. Ruiz-Gimenez J., Sanchez-Alvarez J. C., Canadillas-Hidalgo F., Serrano-Castro P. J. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. Seizure. 2010; 19: 375-382.
14. Vajda F. Valproate and neuroprotection. J. Clinical Neuroscience. 2002; 9: 508-514.
5. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men: a guide for physicians [Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2010; 720 s.
6. Bardai A., Blom M. T., van Noord C., Verhamme K. M., Sturkenboom M. C. J. M., Tan H. L. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. Heart. 2015; 101 (1): 17-22.
7. Faught E. Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. Epilepsia. 2001; 42 (4): 19-23.
8. 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): 759-765.
9. Hellmis E. Sexual problems in males with epilepsy — an interdisciplinary challenge! Seizure. 2008; 17 (2): 136-140.
10. Herzog A. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. Seizure. 2008; 17 (2): 101-110.
11. Jobe P. C., Dailey J. W., Wernicke J. F. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. Crit. Rev. Neurobiol. 1999; 13: 317-356.
12. Mula M., Kanner A. M., Schmitz B., and Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. Epilepsia. 2013; 54 (1): 199-203.
13. Ruiz-Gimenez J., Sanchez-Alvarez J. C., Canadillas-Hidalgo F., Serrano-Castro P. J. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. Seizure. 2010; 19: 375-382.
14. Vajda F. Valproate and neuroprotection. J. Clinical Neuroscience. 2002; 9: 508-514.

Сведения об авторе:

Власов Павел Николаевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. Тел. +7(495)2612843. E-mail: vpn_neuro@mail.ru.

About the author:

Vlasov Pavel Nikolaevich — MD, Professor of Neurology of General Medical Faculty and Neurosurgery, Medical Faculty of the Moscow State University of Medicine and Dentistry. Address: ul. Delegatskaya, d. 20-1, Moscow, Russia, 127473. Tel.: +7(495)2612843. E-mail: vpn_neuro@mail.ru.

НАРУШЕНИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Заваденко Н. Н.

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

Резюме

У детей с эпилепсией значительно чаще, чем у ровесников, встречаются нарушения нервно-психического развития: общая интеллектуальная недостаточность, расстройства аутистического спектра, нарушения развития речи, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), специфические расстройства обучения. Выраженное отставание в развитии, а также регресс ранее приобретенных навыков характерны для эпилептических энцефалопатий. Серьезную проблему представляют состояния, при которых нарушения нервно-психического развития ассоциированы с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов. Рассматриваются причины формирования нарушений нервно-психического развития у детей с эпилепсией, особенности течения ряда форм эпилепсии, сопровождающихся нарушениями развития.

Ключевые слова

Эпилепсия, дети, нарушения нервно-психического развития, эпилептические энцефалопатии, дисфазия развития.

Статья поступила: 30.10.2015 г.; в доработанном виде: 14.12.2015 г.; принята к печати: 29.01.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Заваденко Н. Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 50-54.

NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN WITH EPILEPSY

Zavadenko N. N.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Federation Ministry of Health

Summary

Neurodevelopmental disorders, including intellectual disability, autistic-spectrum disorders, speech and language disorders, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), learning disabilities, are more prevalent in children with epilepsy compared with their peers. Marked developmental delay and regression of acquired skills are typical for epileptic encephalopathies. On the other hand, neurodevelopmental disorders associated with epileptiform activity on the EEG without any clinical manifestations of epileptic fits, represent a serious problem. The causes of neurodevelopmental disorders in children with epilepsy are discussed, as well as clinical features of some epilepsies, associated with neurodevelopmental disorders.

Key words

Epilepsy, children, developmental disorders, epileptic encephalopathies, developmental dysphasia.

Received: 30.10.2015; **in the revised form:** 14.12.2015; **accepted:** 29.01.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Zavadenko N. N. Neurodevelopmental disorders in children with epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 1: 50-54 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: zavadenko@mail.ru (Zavadenko N. N.).

По определению Международной противозепилептической лиги, эпилепсия — заболевание головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к генерированию эпилептических приступов, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [11]. У многих детей и подростков с эпилепсией помимо приступов наблюдается стойкая межприступная симптоматика в виде отставания в интеллектуальном и речевом развитии, расстройств аутистического спектра, когнитивных дисфункций, нарушений поведения, трудностей школьного обучения. То есть приступы выступают в качестве важнейшего, но не единственного из проявлений заболевания.

Патогенетические механизмы эпилепсии одновременно могут приводить к нарушениям нервно-психического развития. При этом эпилептиформная активность оказывается особенно губительной для развивающегося детского мозга и сама по себе может вызывать тяжелые когнитивные, речевые, поведенческие, психотические и другие расстройства [5].

На нервно-психическое развитие детей с эпилепсией влияют следующие факторы:

1. Не связанные с эпилептическими приступами (возраст, пол, социально-экономический статус; другие заболевания с поражением ЦНС: ДЦП, умственная отсталость, наследственные заболевания и синдромы; социально-психологические факторы: внутри- и внесемейные, условия воспитания).

2. Связанные с эпилептическими приступами (возраст их начала, типы и тяжесть приступов, продолжительность и частота, серийность, статусное течение, эпилептиформные изменения на ЭЭГ в межприступном периоде и без клинической манифестации приступов).

3. Наличие сопутствующих заболеваний.

4. Факторы, связанные с противозепилептической терапией.

По данным национального исследования состояния детского здоровья в США [17], из 91605 участников которого от рождения до 17 лет эпилепсией страдали 977, среди пациентов с эпилепсией по сравнению с ровесниками без эпилепсии/судорожных приступов установлена следующая частота сопутствующих расстройств:

- общая интеллектуальная недостаточность (умственная отсталость) и глобальная задержка развития — 51% (в сравнении с 3%);
- нарушения слуха/зрения — 22% (2%);
- расстройства аутистического спектра — 16% (1%);
- СДВГ — 23% (6%);
- трудности школьного обучения — 56% (7%);
- нарушения поведения — 16% (3%).

Кроме того, пациенты с эпилепсией хуже учились, чаще дублировали обучение в том же классе, имели менее развитые навыки социализации и способность завершать выполнение дел. Помимо указанных нарушений у детей и подростков с эпилепсией чаще отмечались головные боли — 14% (5%), тревожные расстройства — 17% (3%), депрессия — 8% (2%) [17].

По результатам исследования 21104 детей и подростков 4-15 лет, из которых 143 страдали эпилепсией, в Турку (Финляндия) [20], частота встречаемости нарушений нервно-психического развития у пациентов с эпилепсией значительно превышала среднюю популяционную и по отдельным формам составила: умственная отсталость — 31,4%, расстройства развития речи — 27,5%, расстройства развития чтения — 18,6%, другие специфические трудности обучения — 23,1%, неспособность к социальной интеграции — 12,1%.

Примерно 40% случаев эпилепсии с началом в первые три года жизни приходится на эпилептические энцефалопатии [12,14]. Для них характерно выраженное отставание в развитии, а также регресс ранее приобретенных навыков. К группе эпилептических энцефалопатий относятся: ранняя миоклоническая энцефалопатия, синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с «супрессивно-взрывными» изменениями на ЭЭГ), тяжелая эпилепсия с множественными независимыми фокусами спайков (синдром Марканда-Блюме-Отахара), злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (синдром Коппола-Дюлака), синдром Веста, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве), синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера, эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом во время медленноволнового сна. Следует отметить, что эпилепсия у детей с некоторыми генетическими синдромами характеризуется тяжелым течением с проявлениями, близкими к картине эпилептических энцефалопатий (при синдромах Ангельмана, Миллера-Дикера, кольцевой хромосомы 20).

Среди причин регресса в развитии в клинической практике встречаются эпилепсии, связанные с течением наследственных заболеваний (нейрональные цероидные липофусцинозы, митохондриальные, пероксисомные заболевания, наследственные болезни обмена), подострого склерозирующего панэнцефалита, системной красной волчанки [6,8,3,23].

Накапливаются и обобщаются наблюдения клинических случаев, при которых основную проблему представляют не сами приступы (редкие или даже отсутствующие), а психические, коммуникативные, познавательные и поведенческие нарушения, связанные с продолжительными разрядами локальной или генерализованной эпилептиформной активности на ЭЭГ. Л.Р. Зенков определил эти состояния как «эпилептическая дисфункция головного мозга» и «приобретенный эпилептический нейропсихологический синдром» [4]. Герман Доозе сформулировал концепцию о генетически детерминированном нарушении созревания головного мозга во внутриутробном периоде [9]. ЭЭГ-маркерами этих нарушений выступают так называемые «доброкачественные (фокальные) эпилептиформные разряды детства» (ДЭРД) (*benign focal epileptiform discharges of childhood*). ДЭРД выявляются при идиопатических фокальных эпилепсиях детства, но также при эпилептических энцефалопатиях, сопровождающихся продолженной региональной пик-волновой активностью медленноволнового сна (CSWS — *continuous spikes and waves during slow sleep*) или диффузными разрядами по типу электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (ESES — *electrical status epilepticus during slow sleep*) [1,21].

Среди эпилептических синдромов с нарушениями нервно-психического развития, при которых на ЭЭГ

обнаруживается паттерн CSWS, известны: синдром псевдо-Леннокса, синдром Ландау-Клеффнера, приобретенный эпилептический лобный синдром у детей с эпилепсией и CSWS, детский аутистический эпилептиформный регресс.

По данным S. Saltik с соавт., при идиопатических фокальных эпилепсиях имеется ряд клинических признаков, которые могут указывать на появление ESES: увеличение частоты приступов, появление новых типов приступов, развитие когнитивных и поведенческих нарушений, нарастание изменений на ЭЭГ [18]. В группе наблюдавшихся ими 16 пациентов детского возраста расстройства поведения и психические нарушения имели место у 81% (13 из 16) и включали тревогу, депрессию, отвлекаемость, гиперактивность, импульсивность, повышенную раздражительность. После ремиссии ESES, у трех из этих 13 пациентов отмечалось значительное клиническое улучшение, у одного пациента диагностирован синдром Ландау-Клеффнера, в девяти случаях, несмотря на положительную динамику, показатели познавательной деятельности и поведения не достигли исходных уровней. Эти результаты показывают, что ухудшение в когнитивной и поведенческой сферах у пациентов детского возраста может быть обусловлено CSWS даже при отсутствии речевых расстройств. Поэтому в случаях развития у детей без очевидных причин расстройств поведения, сопровождающихся когнитивными и неврологическими нарушениями, показано проведение ночного ЭЭГ-мониторинга.

Аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией (АДРЭРД) описана I. Scheffer с соавт. у девяти пациентов в трех поколениях семьи из Австралии [19]. Это заболевание считается редким, сочетает в себе признаки роландической эпилепсии (РЭ) и расстройств экспрессивной речи. Известно, что речевой дефицит и оромоторные нарушения могут наблюдаться примерно у 40% пациентов с РЭ [7], но для АДРЭРД характерны более стойкие и выраженные речевые расстройства. Предполагается, что АДРЭРД и доброкачественная РЭ формируют клинический спектр с некоторыми общими молекулярно-генетическими механизмами, в который также входят тяжелые синдромы эпилепсии-афазии, синдром Ландау-Клеффнера и CSWS [16].

Также обсуждается вопрос о роли субклинической эпилептиформной активности на ЭЭГ в генезе нарушений раннего нервно-психического развития. В специальном исследовании осуществлялась оценка показателей ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга у детей с дисфазией развития (без эпилепсии в анамнезе) для выявления возможной эпилептиформной активности [2]. Результаты ЭЭГ проанализированы у 65 пациентов (48 мальчиков, 17 девочек) с дисфазией развития (моторной или моторно-сенсорной алалией) в возрасте от 3 до 5 лет, в т.ч. 31 — с общим недо-

развитием речи (ОНР) 1-го уровня и 34 — с ОНР 2-го уровня. После обнаружения на ЭЭГ изменений для уточнения их характера 27 из 65 пациентов прошли продолженное исследование ЭЭГ в состоянии бодрствования и сна (видео-ЭЭГ-мониторирование). Субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ обнаружена у 8 (12,3%) и у всех пациентов носила субклинический характер. Из них у троих детей (4,6%) она проявлялась в виде ДЭРД, у пяти (7,7%) — эпилептиформных разрядов низкого индекса [2]. Эпилептиформная активность чаще обнаруживалась при более выраженном отставании в речевом развитии, соответствующем ОНР 1-го уровня (16,1% случаев), чем при ОНР 2-го уровня (8,8%). Эти данные позволяют уточнить частоту встречаемости эпилептиформной активности у пациентов с дисфазией развития в возрасте 3-4 лет без проявлений аутизма и эпилептических приступов.

При проведении ЭЭГ или ЭЭГ-мониторирования С. Duvelleroy-Hommet с соавт. выявили ДЭРД у 38% из 24 детей с дисфазией развития [10], А. Picard — у 50% из 52 [15], Л. Neuschlova с соавт. — у 39% из 28 пациентов [13], при этом не регистрировались CSWS. Однако из обследованных групп пациентов не исключалось значительное число детей, страдающих

эпилепсией или аутизмом, также имевших выраженное отставание в речевом развитии, что, безусловно, приводило к увеличению частоты обнаружения ДЭРД. Однако R. F. Tuchman, I. Rapin и S. Shinnar [22] выявили эпилептиформную активность у 58% детей с дисфазией и эпилепсией, но только у 9% — с дисфазией без эпилепсии. Появление на ЭЭГ эпилептиформной активности по типу ДЭРД наблюдается, как правило, в возрастном периоде 3-6 лет, что привлекает внимание к уточнению ее возможной взаимосвязи с нарушениями развития, в т.ч. речевого, и согласуется с концепцией Германа Доозе о генетически детерминированном нарушении созревания головного мозга во внутриутробном периоде [9].

Таким образом, для эпилепсии с началом в детском возрасте характерно сочетание с разными формами нарушений нервно-психического развития. Диагностика и лечение в этих случаях должны носить комплексный, междисциплинарный характер. Перспективы изучения коморбидности эпилепсии и нарушений развития, поиска новых подходов к лечению связаны с исследованиями их общих нейробиологических механизмов на разных уровнях: нейрофизиологическом, морфологическом, нейрохимическом, генетическом.

Литература

1. Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне: обзор литературы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (4-2): 52-58.
2. Заваденко Н. Н., Козлова Е. В., Щедекина И. О., Трепилец В. М., Трепилец С. В., Холин А. А. Нарушения развития речи и эпилептиформная активность на ЭЭГ у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (4-2): 11-17.
3. Заваденко Н. Н. Задержки раннего нервно-психического развития: подходы к диагностике. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60 (5): 6-13.
4. Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2007; 278 с.
5. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 719 с.
6. Мутовин Г. Р., Жилина С. С., Заваденко Н. Н., Беленикин М. С. Признаки и болезни с традиционным и нетрадиционным наследованием. М. 2015; 100 с.
7. Троицкая Л. А. Логопедические нарушения у детей с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005; 105 (8): 91-98.
8. Холин А. А. Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2010; 48 с.
9. Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. Eur. J. Pediatr. 1989; 149: 152-158.
10. Duvelleroy-Hommet C., Billard C., Lucas B., Gillet P., Barthez M. A., Santini J. J., Degiovanni E., Henry F., De Toffol B., Autret A. Sleep EEG and developmental dysphasia: lack of a consistent relationship with paroxysmal EEG activity during sleep. Neuropediatrics. 1995; 26: 14-18.
11. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross H. et al. A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55: 475-482.
12. Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet. 2006; 11; 367 (9509): 499-524.
13. Neuschlova L., Sterbova K., Žackova J., Komarek V. Epileptiform activity in children with developmental dysphasia: quantification of discharges in overnight sleep video-EEG. Epileptic Disord. 2007; 9: 1: 28-35.
14. Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. London: Springer-Verlag, 2010, 578 p.
15. Picard A., Cheliout-Heraut F., Bouskraoui M., Lemoine M., Lacert P., Delattre J. Sleep EEG and developmental dysphasia. Dev Med Child Neurol. 1998; 40: 595-599.
16. Rudolf G., Valenti M. P., Hirsch E., Szepietowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: Insights into possible genetic factors. Epilepsia. 2009; 50 (7): 25-28.
17. Russ S. A., Larson K., Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. Pediatrics. 2012; 129 (2): 256-264.
18. Saltik S., Uluduz D., Cokar O., Demirbilek V. et al. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. Epilepsia. 2005; 46: 524-533.
19. Scheffer I. Autosomal dominant rolandic epilepsy with speech dyspraxia. Epileptic disorders. 2000; 2 (1): 19-22.
20. Sillanpaa M. Epilepsy in children: prevalence, disability, and handicap. Epilepsia. 1992; 33 (3): 444-449.
21. Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: «the Penelope syndrome». Epilepsia. 2009; 50 (7): 4-8.
22. Tuchman R. F., Rapin I., Shinnar S. Autistic and dysphasic children II: Epilepsy. Pediatrics. 1991; 88: 1219-1225.
23. Wirrell E., Livingston J. H. Epilepsy beginning in middle childhood. In: Childhood Epilepsy: Management from Diagnosis to Remission. Eds. Appleton R., Camfield P. New York. 2011; 29-72.

References:

1. Belousova E. D., Ermakov A. Yu. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2014; 114 (4-2): 52-58.
2. Zavadenko N. N., Kozlova E. V., Shchederkina I. O., Trepilets V. M., Trepilets S. V., Kholin A. A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2014; 114 (4-2): 11-17.
3. Zavadenko N. N. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 60 (5): 6-13.
4. Zenkov L. R. Non-paroxysmal epileptic disorders. Moscow. 2007; 278 s.
5. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men. Guidelines for doctors. Moscow. 2010; 719 s.
6. Mutovin G. R., Zhilina S. S., Zavadenko N. N., Belenikin M. S. Signs and diseases with traditional and non-traditional inheritance. Moscow. 2015; 100 s.
7. Troitskaya L. A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2005; 105 (8): 91-98.
8. Kholin A. A. Status epilepticus in infancy and early childhood. Dr. diss. [*Epilepticheskii status v mladencheskom i rannem detskom vozraste. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk (In Russian)*]. Moscow. 2010; 48 s.
9. Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 149: 152-158.
10. Duvelleroy-Hommet C., Billard C., Lucas B., Gillet P., Barthez M. A., Santini J. J., Degiovanni E., Henry F., De Toffol B., Autret A. Sleep EEG and developmental dysphasia: lack of a consistent relationship with paroxysmal EEG activity during sleep. *Neuropediatrics*. 1995; 26: 14-18.
11. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross H. et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55: 475-482.
12. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006; 11; 367 (9509): 499-524.
13. Neuschlova L., Šterbova K., Žackova J., Komarek V. Epileptiform activity in children with developmental dysphasia: quantification of discharges in overnight sleep video-EEG. *Epileptic Disord.* 2007; 9: 1: 28-35.
14. Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. London: Springer-Verlag. 2010, 578 p.
15. Picard A., Cheliout-Heraut F., Bouskraoui M., Lemoine M., Lacert P., Delattre J. Sleep EEG and developmental dysphasia. *Dev Med Child Neurol.* 1998; 40: 595-599.
16. Rudolf G., Valenti M. P., Hirsch E., Szepietowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: Insights into possible genetic factors. *Epilepsia*. 2009; 50 (7): 25-28.
17. Russ S. A., Larson K., Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012; 129 (2): 256-264.
18. Saltik S., Uluduz D., Cokar O., Demirebilek V. et al. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia*. 2005; 46: 524-533.
19. Scheffer I. Autosomal dominant rolandic epilepsy with speech dyspraxia. *Epileptic disorders*. 2000; 2 (1): 19-22.
20. Sillanpaa M. Epilepsy in children: prevalence, disability, and handicap. *Epilepsia*. 1992; 33 (3): 444-449.
21. Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: «the Penelope syndrome». *Epilepsia*. 2009; 50 (7): 4-8.
22. Tuchman R. F., Rapin I., Shinnar S. Autistic and dysphasic children II: Epilepsy. *Pediatrics*. 1991; 88: 1219-1225.
23. Wirrell E., Livingston J. H. Epilepsy beginning in middle childhood. In: *Childhood Epilepsy: Management from Diagnosis to Remission*. Eds. Appleton R., Camfield P. New York. 2011; 29-72.

Сведения об авторе:

Заваденко Николай Николаевич — д.м.н., невролог, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского Национального исследовательского медицинского Университета им. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)6950229. E-mail: zavadenko@mail.ru.

About the author:

Zavadenko Nikolay Nikolaevich — MD, PhD, neurologist, Professor, Head of the Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)6950229. E-mail: zavadenko@mail.ru.

ЭПИЛЕПСИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТАХ МЕТАБОЛИЗМА

Белоусова Е. Д.

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

Резюме

Эпилепсия — частый симптом врожденных дефектов метаболизма, особенно тех, которые начинаются в неонатальном и младенческом возрасте. Она может быть первым, а иногда и ведущим симптомом заболевания. Ранняя миоклоническая энцефалопатия и миоклонии, как тип эпилептического приступа, являются прототипом эпилепсии при врожденных дефектах метаболизма. Но эпилепсия может проявляться и резистентными к терапии неонатальными судорогами, синдромом Отахара, инфантильными спазмами, а также фенотипом прогрессирующей миоклонус-эпилепсии. Большинство эпилепсий при врожденных дефектах метаболизма текут как эпилептические энцефалопатии и фенотипически схожи. Обсуждаются отдельные курабельные дефекты метаболизма, их диагностика и лечение. Приводится алгоритм лабораторной диагностики наследственных метаболических эпилепсий. Возможно, следует избегать назначения вальпроата в тех ситуациях, когда мы не знаем, каким врожденным дефектом метаболизма страдает ребенок. Альтернативой вальпроату является леветирацетам, высоко эффективный при миоклонических приступах. При неклассифицированных дефектах метаболизма с эпилептической энцефалопатией имеет смысл пробное последовательное назначение в течение 3-5 дней пиридоксина, пиридоксальфосфата, биотина и фолиевой кислоты.

Ключевые слова

Дети, эпилепсия, эпилептические энцефалопатии, врожденные дефекты метаболизма, диагностика, лечение.

Статья поступила: 06.11.2015 г.; в доработанном виде: 20.01.2016 г.; принята к печати: 26.02.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Белоусова Е. Д. Эпилепсия при врожденных дефектах метаболизма. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 55-61.

EPILEPSY IN INBORN ERRORS OF METABOLISM

Belousova E. D.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

Epilepsy is a frequent and sometimes leading symptom in inborn errors of metabolism, especially in neonatal or infantile ones. Early myoclonic encephalopathy and myoclonus as a seizure type are the prototypes of epilepsy in inherited metabolic diseases. But clinical presentation also includes refractory neonatal seizures, Ohtahara syndrome, infantile spasms and progressive myoclonic epilepsy. Clinical manifestations seems to be similar in different etiology and in majority of cases look like unspecific epileptic encephalopathy. Selected treatable inborn errors of metabolism are

discussed alongside with diagnostic approach to inherited metabolic epilepsies. Probably it's better to avoid the treatment with valproic acid in clinical situations when etiology is unclear. Alternative use of levetiracetam is recommended. Besides the antiepileptic drugs we can also make pyridoxine, pyridoxal-5-phosphate and folinic acid consequent trials for 3-5 days before our diagnostic quest succeed.

Key words

Children, epilepsy, inborn errors of metabolism, epileptic encephalopathies, clinical approach to.

Received: 06.11.2015; **in the revised form:** 20.01.2016; **accepted:** 26.02.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Belousova E. D. Epilepsy in inborn errors of metabolism. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 1: 55-61 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: ebelousova@inbox.ru (Belousova E. D.).

Эпилепсия — частый симптом врожденных дефектов метаболизма, особенно тех, которые начинаются в неонатальном и младенческом возрасте. Она может быть первым, а иногда и ведущим симптомом заболевания. Иногда конкретный эпилептический синдром или тип эпилептического приступа помогают нам понять, с каким именно дефектом метаболизма мы столкнулись. То же самое можно сказать и об изменениях биохимических показателей, электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и МРТ головного мозга. В то же время очень многие врожденные дефекты метаболизма по клиническим проявлениям схожи друг с другом, и далеко не всегда мы можем выделить какие-то диагностически значимые специфические симптомы, способные указать на правильный диагноз. Большинство эпилепсий при врожденных дефектах метаболизма текут как эпилептические энцефалопатии. В целом ранняя миоклоническая энцефалопатия и миоклонии, как тип эпилептического приступа, ассоциированы с врожденными дефектами метаболизма. Но эпилепсия может также проявляться резистентными к терапии неонатальными судорогами, синдромом Отахара, инфантильными спазмами, а также фенотипом прогрессирующей миоклонус-эпилепсии. Понятно, что идентификация метаболического дефекта может привести к специфической терапии и именно поэтому необходима быстрая диагностика и ранее начало лечения. Но в обычной клинической неврологической практике это не всегда возможно в связи с необходимостью довольно сложного и дорогостоящего обследо-

вания. Уже до получения результатов исследований мы должны понимать, что выбор антиэпилептических препаратов (АЭП) при врожденных дефектах метаболизма должен проводиться с учетом потенциального токсического их действия при этих заболеваниях. В данной статье мы хотели бы остановиться на нескольких аспектах проблемы диагностики и лечения эпилепсии при врожденных дефектах метаболизма:

— Как выделить ребенка с врожденным дефектом метаболизма из общей группы эпилепсий?

— Можно ли по типу эпилептического приступа предположить, с каким врожденным дефектом метаболизма мы столкнулись?

— Могут ли нам что-нибудь подсказать в отношении этиологии изменения на ЭЭГ и МРТ головного мозга?

— Каковы симптомы отдельных метаболических эпилепсий, при которых существует специфическое лечение?

— Алгоритм обследования, назначения антиэпилептических и других препаратов у ребенка с эпилепсией, обусловленной врожденным дефектом метаболизма.

Как выделить ребенка с врожденным дефектом метаболизма из общей группы эпилепсий?

В анамнезе у такого ребенка нередко встречается семейная отягощенность по неврологическим заболеваниям и близкородственному браку. Может отмечаться патология неонатального периода — у ново-

рожденного с мышечной гипотонией возможны нарушения глотания и сосания с летаргией, дыхательными нарушениями и лактат-ацидозом, в классическом варианте — с эпилептическими приступами по типу миоклоний. При осмотре могут выявляться дисморфии, нейрокожные симптомы, макро- или микроцефалия, а также аномалии органа зрения, включая катаракту, нарушения слуха, кардиомиопатия, холестаз, дисфункция печени, кисты в почках. При этом тяжесть состояния ребенка невозможно объяснить тяжелым течением беременности и родов. Эпилептические приступы при врожденных дефектах метаболизма не чувствительны или мало чувствительны к АЭП.

Можно ли по типу эпилептического приступа или по эпилептическому синдрому предположить, с каким врожденным дефектом метаболизма мы столкнулись?

Иногда провоцирующие факторы приступов могут подсказать нам этиологию страдания. Так, гипогликемия в неонатальном периоде связана, как правило, с нарушениями β -окисления жирных кислот или гиперинсулинизмом. Фебрильные судороги могут быть началом гиперпролинемии 2-го типа, а судорожный фебрильный статус может быть проявлением болезни Менкеса [5]. Эпилепсия, текущая как ранняя миоклоническая эпилептическая энцефалопатия (дебют в первые дни жизни, миоклонии, вспышка-подавление на ЭЭГ), характерна для самых разных дефектов метаболизма, но чаще это симптом пиридоксинавой зависимости, глициновой энцефалопатии, дефицита пиридоксин-оксидазы и сульфит-оксидазы, врожденного недостатка транспорта глутамата и митохондриальных энцефалопатий [5]. Эпилепсия с инфантильными спазмами характерна для фенилкетонурии, различных митохондриальных нарушений, включая мутации NARP и нарушения обмена карнитина, дефицита 3-фосфоглицерат дегидрогеназы, пируват дегидрогеназы и аденилат циклазы, для неонатальной адренолейкодистрофии и для болезни Менкеса [5]. Атипичные абсансы характерны для дефицита GAMT, нарушений обмена мочевины, дефицита пируватдегидрогеназы и мутации GLUT1. Симптоматический прогрессирующий миоклонус-эпилепсий (сочетание мио-

клоний и прогрессирующего когнитивного и двигательного регресса) встречается при дефиците сульфит оксидазы (в неонатальном периоде), дефиците биотинидазы (в младенчестве), цероидном липофусцинозе и атаксии — прогрессирующей миоклонус-эпилепсии (в позднем младенчестве), салидозе, болезни Унферрихта-Лундберга, Лафора, Гоше и Нимана-Пика (в подростковом возрасте), при митохондриальных заболеваниях — в любом возрасте. Фокальный миоклонический статус (*epilepsia partialis continua*) характерен для синдрома MERF, тяжелые повторные эпизоды генерализованного миоклонического статуса (иногда летальные) — для болезни Альперса [5].

Могут ли нам что-нибудь подсказать в отношении этиологии изменения на ЭЭГ и МРТ головного мозга?

Нейрорадиологические исследования при врожденных дефектах метаболизма далеко не всегда являются ключом к диагнозу. Изменения могут носить самый разнообразный характер — можно обнаружить пороки развития головного мозга, изменения плотности белого вещества, неспецифическую атрофию серого и белого вещества. В качестве характерных симптомов можно выделить повышения сигнала в базальных ядрах при болезни Лея и нейрорадиологическую картину ишемического инсульта, свойственную синдрому MELAS.

Несмотря на то, что отдельные авторы выделяют характерные для отдельных заболеваний и групп заболеваний ЭЭГ-паттерны [2] (см. табл. 1), в целом картина ЭЭГ довольно неспецифична. Такие межприступные паттерны как «вспышка-подавление» и гипсаритмия встречаются при большом числе врожденных дефектов метаболизма и не являются «ключом» к диагностике конкретного заболевания [2].

Отдельные метаболические эпилепсии, при которых существует специфическое лечение

Ниже мы останавливаемся на краткой характеристике только тех дефектов метаболизма, при которых эпилепсия является ведущим симптомом, и метаболическая терапия которых приводит либо к исчезновению, либо к существенному облегчению течения эпилепсии.

ЭЭГ-паттерн	Заболевание
Ритм «расчески»	Болезнь кленового сиропа, пропионовая ацидемия
Быстрые центральные спайки	Болезнь Тея-Сакса, дефицит биотинидазы
Ритмичные вертекс-позитивные спайки	Сиалидоз
«Vanishing» ЭЭГ (с угасанием основной биоэлектрической активности)	Инфантильный цероидный липофусциноз
Высокоамплитудная (16–24 Гц) активность	Инфантильная нейроаксональная дистрофия
Гигантские соматосенсорные вызванные потенциалы	Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии
Значительная фотосенситивность	Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии
Низкоамплитудное замедление и мультифокальные разряды	Нарушения цикла мочевины

Таблица 1. ЭЭГ-паттерны, характерные для отдельных заболеваний и групп заболеваний [2].

Нарушения обмена биотина возникают при генетически детерминированном снижении активности двух ферментов — биотинидазы и синтетазы голокарбоксилаз. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Симптомы появляются в неонатальном или младенческом возрасте. Типичен симптомокомплекс «вялого ребенка» в сочетании с кожными проявлениями и эпилептическими приступами. Кожные проявления в виде дерматита и алопеции развиваются раньше, чем приступы. Эпилептические приступы могут протекать как инфантильные спазмы, но чаще всего это — миоклонии [1,8]. Позже становятся очевидными задержка развития, снижение слуха и атаксия. Существуют и редкие атипичные варианты с развитием в более позднем возрасте, со слабостью в конечностях, парезами и скотомами. Диагноз ставится на основании обнаружения снижения или отсутствия активности биотинидазы в сыворотке крови (норма 4,40-12 нмоль/мин/мл). Как частичный дефицит оценивается снижение активности на 20-30% от нормативных показателей, как тяжелый — снижение менее 10% от нормальной активности фермента. Возможна молекулярно-генетическая диагностика — определение мутаций в гене HLCS при дефиците голокарбоксилаз и в гене BTBD при дефиците биотинидазы [9]. Приступы быстро реагируют на назначение биотина в суточной дозе от 10 до 30 мг. Своевременное лечение биотином предотвращает развитие или прогрессирование симптомов (задержки развития, потери слуха и остроты зрения), а также способствует купированию приступов. Препарат принимается пожизненно: в тяжелых случаях в суточной дозе 5-10 мг, при частичном дефиците активности фермента — 1-5 мг в сутки [8].

Пиридоксин-зависимая эпилепсия — аутосомно-рецессивное заболевание, которое возможно встречается чаще, чем описывалось раньше. Предполагается, что его распространенность составляет 1:20000 новорожденных [12]. Характерно начало приступов либо в первые часы после рождения, либо в первые два месяца жизни. В дальнейшем заболевание течет как эпилептическая энцефалопатия. В классическом варианте пациент с пиридоксин-зависимой эпилепсией — это возбужденный новорожденный с нарушением сна и аномальными движениями глаз. У него отмечаются повторные фокальные моторные, генерализованные тонические и миоклонические приступы, позже могут развиваться и инфантильные спазмы. Если ребенку не проводится лечение пиридоксином, он может погибнуть от эпилептического статуса или дать в дальнейшем развитие умственной отсталости и детского церебрального паралича. Раннее лечение может уменьшить степень двигательных и психических нарушений. Есть и атипичные случаи с более поздним началом и с первоначальной чувствительностью к противосудорожной терапии. ЭЭГ не имеет специфических характеристик, могут фиксироваться любые изменения от «вспышки-подавления»

до нормальной межприступной ЭЭГ. Также нет специфического паттерна на МРТ головного мозга, описаны различные степени церебральной атрофии у пациентов, которые не получают лечения [12].

Диагностика основывается на пробе с пиридоксином, который применяется в течение нескольких дней. Если приступы повторные, но короткие, то пиридоксин назначается перорально до 30 мг на 1 кг веса в сутки. Эффект наблюдается в сроки от 3-го до 7-го дня. Если приступы тяжелые и протекают статусно, то пиридоксин вводится внутривенно в суточной дозе от 20 до 100 мг на 1 кг веса. В условиях реанимации могут применяться и более высокие дозы, но они чреваты угнетением центральной нервной системы. Эффект наступает быстро — у некоторых пациентов в течение нескольких минут. В дальнейшем суточные дозы пиридоксина от 50 до 200 мг (в 1 или 2 приема) в состоянии предотвратить повторные приступы. По мере роста ребенка дозу можно не увеличивать, и постепенно она снижается до 15-20 мг на 1 кг веса. Дозу можно увеличивать во время инфекций [12]. Часть пациентов наряду с пиридоксином все-таки продолжают получать и противосудорожную терапию. С целью подтверждения диагноза проводится молекулярная диагностика с определением мутаций в гене ALDH7A1, кодирующим белок антиквитин.

Пиридоксальфосфат-зависимые судороги — также аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене PNPO. По течению заболевание похоже на пиридоксин-зависимую эпилепсию с ранним (иногда пренатальным) началом судорог и отсутствием эффекта от АЭП. Наряду с приступами у ребенка отмечаются аномальные движения глаз и гримасы. Могут регистрироваться «вспышка-подавление» на ЭЭГ, а на МРТ — атрофия серого вещества и нарушения миелинизации белого вещества. Введение пиридоксина неэффективно, но оказывает эффект пероральное назначение пиридоксальфосфата 30-50 мг на 1 кг веса в сутки (суточную дозу необходимо делить на 4-6 приемов). Если ребенок не получает специфической терапии, то он либо погибает, либо в дальнейшем у него развивается тяжелый двигательный и интеллектуальный дефицит [6].

Необходимо упомянуть и судороги, чувствительные к фолиевой кислоте, обусловленные мутацией в гене FOLR1, хотя они достаточно неполно описаны в доступной литературе. К 2014 г. было описано всего 10 таких пациентов [6]. Считаются аллельными по отношению к пиридоксин-зависимым судорогам, поэтому часть пациентов чувствительна и к пиридоксину. Приступы развиваются в первые пять дней жизни, заболевание течет как эпилептическая энцефалопатия. Кроме эпилепсии у пациентов отмечаются задержка психического и моторного развития, атаксия и черты аутизма. На ЭЭГ обнаруживается мультифокальная эпилептиформная активность, на МРТ головного мозга — задержка миелинизации белого

вещества и значительная атрофия мозжечка. Фолиевая кислота по 2,5 мг 2 раза в день способствует улучшению состояния ребенка [3,11].

К частично курабельным метаболическим эпилепсиям с ранним началом относят и *дефицит транспортера глюкозы, тип I (GLUT1)*. Частота заболевания в популяции неизвестна, оно обусловлено мутациями в гене SCL2A1, локализованном на 1p35-31.3. Характерно раннее начало (в среднем около 1 года) и резистентность развивающейся эпилепсии. Приступы в младенческом возрасте чаще миоклонические, в более старшем возрасте — генерализованные тонико-клонические, абсансы, парциальные, миоклонические и астатические. У пациентов, получающих только АЭП, развивается микроцефалия и задержка развития, атаксия и па-

роксизмальные движения (описаны опсоклонус, хореоатетоз, миоклонус), спастичность или, наоборот, снижение мышечного тонуса. Предполагается, что один из фенотипов заболевания — альтернирующая гемиплегия. Картина ЭЭГ не специфична, на МРТ описывается снижение миелинизации белого вещества и негрубая атрофия коры. Заболевание диагностируется на основании обнаружения снижения глюкозы в ликворе до 40 мг/дл при нормальных показателях глюкозы в крови. Мы упоминаем здесь это состояние, так оно хорошо лечится с помощью кетогенной диеты. Ответ на кетогенную диету быстрый и драматический, кетогенная диета проводится длительно вплоть до подросткового возраста. Сообщается о том, что при этом заболевании нежелательно применение фенобарбитала, валь-

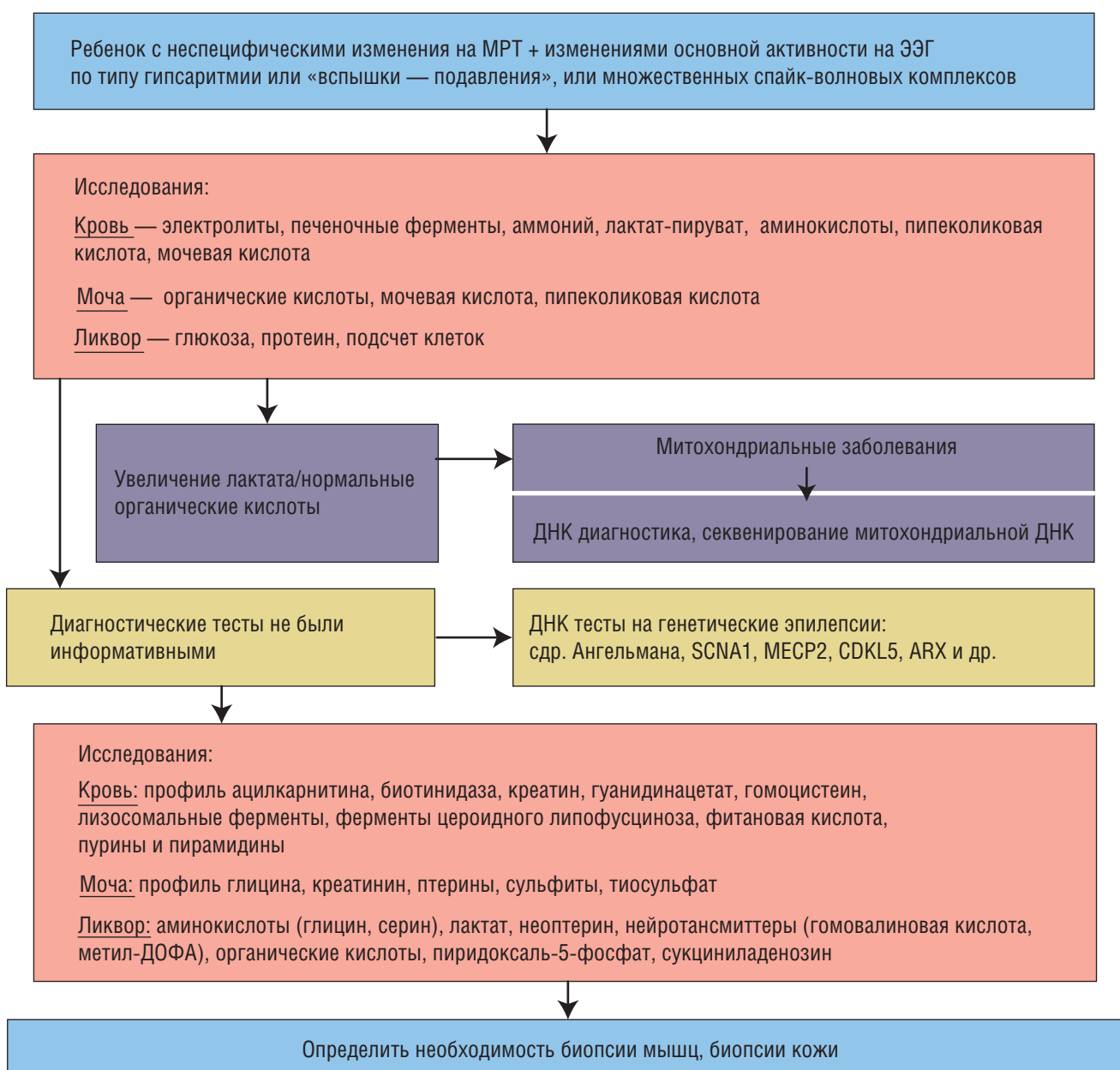


Рисунок 1. Диагностический алгоритм обследования ребенка с эпилепсией, если она может быть обусловлена врожденным дефектом метаболизма ([11] в модификации).

проата и бензодиазепинов, а ацетазоламид, наоборот, может помочь в отношении эпилептического и неэпилептического миоклонуса, а также в отношении нарушений движения [4].

Алгоритм обследования ребенка с эпилепсией, предположительно обусловленной врожденным дефектом метаболизма

В первую очередь исключаются неметаболические причины эпилепсии с ранним началом — гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных, нейроинфекции, нейрокожные болезни, нарушения обмена электролитов (гипогликемия, гипокальциемия) и др. На этом этапе обследования закономерно обследование на наличие инфекций, в т.ч. внутриутробных, проведение люмбальной пункции, МРТ головного мозга и ЭЭГ, а также биохимия крови с определением электролитов. Дальнейший алгоритм поиска причины эпилепсии приводят A. L. Pinto and P. L. Pearl (2013) (см. рис. 1) [10].

Из рисунка 1 следует, что подозрение на врожденный дефект метаболизма запускает целый каскад лабораторных исследований, которые должны завершаться молекулярной диагностикой конкретного заболевания. Но клинически эти состояния чрезвычайно схожи и почти все текут однотипно — с частыми приступами, с регрессом развития ребенка и с частыми разрядами на ЭЭГ, то есть как эпилептические энцефалопатии. Именно поэтому профессором Е. Л. Дадали была разработана отдельная диагностическая панель, направленная на диагностику мутаций в генах, вызывающих ранее развитие эпилепсии. Диагностическая панель позволяет определить мутации более чем в 400 генах, включая и гены, ответственные за развитие врожденных дефектов метаболизма. Применение этой панели, а также в некоторых случаях экзомного секвенирования, может существенно улучшить диагностику врожденных дефектов метаболизма, протекающих с эпилепсией.

Отдельные вопросы лечения

Диагностический поиск этиологии может затянуться на несколько месяцев. Что может сделать невролог в ситуации неопределенного нозологического диагноза? Ведь родители больного ребенка ожидают от него не только назначения обследований, но и какой-то реальной терапевтической помощи. Для невролога принципиально важно не пропустить курабельные врожденные дефекты метаболизма, основным симптомом которых является эпилепсия. Позднее (месяцы и, иногда, годы после рождения) назначение специфических препаратов (биотина, пиридоксина, пиридоксальфосфата и фолиевой кислоты) не способно предотвратить формирование стойкого неврологического дефицита. В то же время их пробное применение в течение 3-5 дней вызывает быстрое прекращение судорог и регресс неврологической симптоматики при условии, что выбран кон-

кретный препарат для устранения специфического дефекта. Поэтому большинство специалистов по врожденным нарушениям метаболизма советуют эмпирическое последовательное применение этих препаратов в лечебных дозах, если диагностирована эпилептическая энцефалопатия, и есть предположение, что она носит метаболический характер. Другим аспектом терапии является осторожное назначение вальпроата в качестве противосудорожного препарата. Возможно, следует избегать назначения вальпроата в тех ситуациях, когда врач точно не знает, какой врожденный дефект метаболизма имеется у ребенка. При приеме вальпроата может нарушаться цикл мочевины, что влечет за собой развитие гипераммониемии, сонливости и даже комы [2]. Вальпроат может способствовать ухудшению течения нарушений β -окисления жирных кислот, синдрома MELAS и POLG-мутаций [7]. При врожденных дефектах метаболизма назначение вальпроата требует мониторинга функций печени, так как самый большой риск связан с развитием острой печеночной недостаточности. Группой риска являются дети до двух лет с задержкой развития и эпилепсией, резистентной к противосудорожным препаратам, а также дети с мутациями POLG [7]. Проблема заключается в том, что многие пациенты к моменту возникновения подозрения на врожденный дефект метаболизма уже получают вальпроат. Если назначение вальпроата не вызвало ухудшения состояния пациента, то его можно рекомендовать и в дальнейшем, мониторируя печеночные ферменты [5]. Альтернативой вальпроату является леветирацетам, который показал свою высокую эффективность при миоклонических приступах и лучше переносится при врожденных дефектах метаболизма [5].

Выводы

1. Большинство эпилепсий при врожденных дефектах метаболизма текут как эпилептические энцефалопатии.
2. Ранняя миоклоническая энцефалопатия и миоклонии, как тип приступа, ассоциированы с врожденными дефектами метаболизма. Но эти заболевания могут проявляться и резистентными к терапии неонатальными судорогами, синдромом Отахара, инфантильными спазмами, прогрессирующими миоклонус-эпилепсиями.
3. Возможно, следует избегать назначения вальпроата в тех ситуациях, когда мы не знаем, каким врожденным дефектом метаболизма страдает ребенок. Альтернативой вальпроату является леветирацетам, который высоко эффективен при миоклонических приступах.
4. При неклассифицированных дефектах метаболизма с эпилептической энцефалопатией имеет смысл пробное последовательное назначение в течение 3-5 дней пиридоксина, пиридоксальфосфата, биотина и фолиевой кислоты.

Литература:

1. Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Ильина Е. С., Петрухин А. С. Диагностика и лечение недостаточности биотинидазы у детей раннего возраста. *Лечащий врач*. 2005; 6: 79-82.
2. Alduligan M. S., Pearl P. L. Electroencephalography in the Metabolic Epilepsies. In *Inherited Metabolic Epilepsies*. New York. 2013; 39-68.
3. Al-Baradie R. S., Chaudhary M. W. Diagnosis and management of cerebral folate deficiency. A form of folinic acid-responsive seizures. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014 Oct; 19 (4): 312-6.
4. Anheim M., Maillart E.,

- Vuillaumier-Barrot S. et al. Excellent response to acetazolamide in a case of paroxysmal dyskinesias due to GLUT1-deficiency. *J Neurol*. 2011; 258: 316-1.
5. Bahi-Buisson N., Dulac O. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111: 533-41.
6. Gospe SM Jr. Natural history of pyridoxine-dependent epilepsy: tools for prognostication. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Sep; 54 (9): 781-2.
7. Kossak B. D., Schmidt-Sommerfeld E., Schoeller D. A., Rinaldo P., Penn D., Tongsgard J. H. Impaired fatty acid oxidation in children on valproic acid and the effect of L-carnitine. *Neurology*. 1993 Nov; 43 (11): 2362-8.

8. Küry S., Ramaekers V., Bézieau S., Wolf B. Clinical utility gene card for: Biotinidase deficiency European Journal of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2015 Nov 18; doi: 10.1038/ejhg.2015.246.
9. OMIM. Режим доступа: <http://omim.org/entry/609019>. Дата обращения: 10.10.15.
10. Pinto A. L., Pearl P. I. Clinical Approach in Inherited Metabolic Epilepsies. In *Inherited Metabolic Epilepsies*. NY. 2013; 335-337.
11. Sidney M. Gospe, Jr. Neonatal epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J*. 2010; 33 (1): 29-32.
12. van Karnebeek C. D., Jaggumantri S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Feb; 17 (2): 335.

References:

1. Mikhailova S. V., Zakharova E. Yu., Il'ina E. S., Petrukhin A. S. *Lechashchii vrach*. 2005; 6: 79-82.
2. Alduligan M. S., Pearl P. L. Electroencephalography in the Metabolic Epilepsies. In *Inherited Metabolic Epilepsies*. New York. 2013; 39-68.
3. Al-Baradie R. S., Chaudhary M. W. Diagnosis and management of cerebral folate deficiency. A form of folinic acid-responsive seizures. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014 Oct; 19 (4): 312-6.
4. Anheim M., Maillart E., Vuillaumier-Barrot S. et al. Excellent response to acetazolamide in a case of paroxysmal

- dyskinesias due to GLUT1-deficiency. *J Neurol*. 2011; 258: 316-1.
5. Bahi-Buisson N., Dulac O. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111: 533-41.
6. Gospe SM Jr. Natural history of pyridoxine-dependent epilepsy: tools for prognostication. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Sep; 54 (9): 781-2.
7. Kossak B. D., Schmidt-Sommerfeld E., Schoeller D. A., Rinaldo P., Penn D., Tongsgard J. H. Impaired fatty acid oxidation in children on valproic acid and the effect of L-carnitine. *Neurology*. 1993 Nov; 43 (11): 2362-8.
8. Küry S., Ramaekers V., Bézieau S., Wolf B. Clinical utility gene card for:

- Biotinidase deficiency European Journal of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2015 Nov 18; doi: 10.1038/ejhg.2015.246.
9. OMIM. URL: <http://omim.org/entry/609019>. Accessed: 10.10.15.
10. Pinto A. L., Pearl P. I. Clinical Approach in Inherited Metabolic Epilepsies. In *Inherited Metabolic Epilepsies*. NY. 2013; 335-337.
11. Sidney M. Gospe, Jr. Neonatal epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J*. 2010; 33 (1): 29-32.
12. Van Karnebeek C. D., Jaggumantri S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Feb; 17 (2): 335.

Сведения об авторе:

Белюсова Елена Дмитриевна — д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации. Отдел психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

About the author:

Belousova Elena Dmitrievna — MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation. Department psychoneurology Epileptology and Research Clinical Institute of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ С ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ СТАТУСОМ МЕДЛЕННОВОЛНОВОГО СНА (ESES)

Холин А. А.

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

Резюме

Симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, представляет серьезную проблему. Нередко электроэнцефалографическими паттернами эпилептических энцефалопатий детского возраста, таких как синдромы Ландау-Клеффнера, псевдо-Леннокса, аутистического эпилептиформного регресса и других, являются комплексы типа ДЭРД («доброкачественные эпилептиформные разряды детства»). При этом эпилептиформные разряды имеют высокий индекс и приобретают склонность к диффузному распространению, что особенно выражено во время сна с формированием паттерна ESES. В лечении эпилептических энцефалопатий применяются вальпроаты, этосуксимид, леветирацетам и сультиам, а также бензодиазепины в моно- и рациональной комбинированной терапии.

Ключевые слова

Эпилептические энцефалопатии, электрический статус медленноволнового сна (ESES), антиэпилептические препараты.

Статья поступила: 05.11.2015 г.; в доработанном виде: 13.01.2016 г.; принята к печати: 11.02.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим статусом медленноволнового сна (ESES). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 62-65.

EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES WITH ELECTRICAL STATUS EPILEPTICUS SLOW SLEEP (ESES)

Kholin A. A.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Federation Ministry of Health

Summary

Complex of acquired disturbances of cognitive functions in children associated with continuous epileptiform activity on the EEG is a serious problem. Quite often the EEG patterns in epileptic encephalopathies of childhood such as Landau-Kleffner, pseudo-Lennox syndromes, autistic epileptiform regression etc. are represented by the so-called «benign focal epileptiform discharges of childhood» (BEDOC, BFEDC, BEDC). Epileptiform discharges are characterized by high index and diffuse spreading nature, especially during slow-wave sleep, forming the pattern of ESES. In the treatment of epileptic encephalopathies the following AEDs are applied in monotherapy or rational combined therapy: valproates, ethosuximide, levetiracetam, sultiame and benzodiazepines.

Key words

Epileptic encephalopathies, epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep (ESES), antiepileptic drugs (AED)

Received: 05.11.2015; **in the revised form:** 13.01.2016; **accepted:** 11.02.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Kholin A. A. Epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus slow sleep (ESES). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 1: 62-65 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: DrKholin@mail.ru (Kholin A. A.).

Серьезную проблему в неврологии и эпилептологии детского возраста представляет симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, при котором у ряда пациентов даже могут отсутствовать клинические эпилептические приступы. При этих состояниях страдают три составляющие: когнитивные функции (память, внимание, скорость реакции и выполнения команд, способность к усвоению нового материала), речевые функции (сенсорная и моторная афазия), поведение.

В настоящее время не существует точной дефиниции данной группы состояний, признанной всеми неврологическими школами. Они отличаются от тяжелых эпилепсий младенческого и раннего детского возраста, включаемых в группу эпилептических энцефалопатий (синдромы Отахара, Веста, Драве, Леннокса-Гасто и др.), при которых когнитивные нарушения в значительной степени обусловлены частыми эпилептическими приступами. Л. Р. Зенков применил для данных состояний термин «эпилептическая дисфункция головного мозга», а также «приобретенный эпилептический нейropsychологический синдром», предполагающий нейropsychологические нарушения, связанные с постоянными разрядами эпилептиформной активности на ЭЭГ [2]. В. А. Карлов в определении «эпилептического заболевания» подчеркивает, что «клинические проявления в значительной степени или исключительно являются следствием активного эпилептогенеза, то есть гиперсинхронных нейронных разрядов» [3].

Еще в 1939 г. R. S. Schwab, а затем W. M. Landau и F. R. Kleffner в 1957 г. показали возможность влияния на высшие психические функции продолженных интериктальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ [10, 16]. Марсельская группа эпилептологов сформулировала концепцию «эпилепсии без эпилептических приступов» в случаях, когда «диффузная, билатеральная и постоянная пик-волновая активность, продолжающаяся в течение всех стадий фазы медленного сна многие месяцы и годы, несомненно, оказывает повреждающее воздействие на мозг, даже в отсутствии эпилептических

приступов» [13]. Таким образом, эпилептических приступов может не быть, а эпилепсия диагностируется на основании наличия продолженной диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ и афатических расстройств либо когнитивных нарушений.

В генезе указанных состояний играют роль три основные причины:

1. Нарушение нейрональных связей и адекватной работы функционально-значимых корковых центров, обусловленное постоянной продолженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

2. Генетически детерминированное нарушение процессов созревания мозга.

3. Морфологические изменения в головном мозге, обусловленные патологией пренатального развития.

Согласно концепции «врожденного нарушения процессов созревания мозга», предложенной немецким детским неврологом и эпилептологом Германом Доозе, существует генетически детерминированное нарушение созревания головного мозга во внутриутробном периоде [9]. В качестве ЭЭГ-маркеров этих нарушений у детей рассматриваются так называемые «доброкачественные фокальные эпилептиформные разряды (паттерны, нарушения) детства» (соответственно, аббревиатуры ДЭРД, ДФЭРД, ДЭПД, ДЭНД, являющиеся синонимами и применяемые в разных неврологических и эпилептологических школах). В англоязычной литературе название этого паттерна звучит как «benign focal epileptiform discharges of childhood» (BEDOC, BFEDC, BEDC).

Эпилептиформный комплекс типа ДЭРД представляет собой пятиточечный диполь, состоящий из: 1 — препозитивного компонента; 2 — негативного пикового компонента; 3 — позитивной острой-волны; 4 — негативного медленноволнового компонента и 5 — позитивного медленноволнового компонента. Для классического роландического комплекса ДЭРД по тангенциальной оси характерен максимум позитивности над вертексом и негативности, выраженной в центрально-височной области, а по лонгитудинальной оси — фронтальная позитивность и затылочная негативность.

Наряду с идиопатическими фокальными эпилепсиями детского возраста паттерны типа ДЭРД характерны для эпилептических энцефалопатий детского возраста, сопровождающихся продолженной пиковолновой активностью медленноволнового сна (паттерн CSWS или ПЭМС), а также с явлениями электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (паттерн ESES) в случаях диффузного характера подобных разрядов.

Синдром электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (ESES) представляет собой эпилептическую энцефалопатию с наличием на ЭЭГ паттерна постоянной диффузной пик-волновой активности в фазу медленного сна, продолжающейся многие месяцы и годы, с присутствием у пациентов выраженных нейропсихологических нарушений, как правило, с сочетанием разных типов эпилептических приступов как фокальных, так и генерализованных («псевдогенерализованных»), возникающих во сне, и атипичных абсансов в бодрствовании. Синонимы: эпилепсия с непрерывной пик-волновой активностью на ЭЭГ во время медленного сна, синдром ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep), синдром Пенелопы [18].

Синдром псевдо-Леннокса — заболевание из группы возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна, проявляющееся частыми полиморфными фокальными моторными (преимущественно фаринго-оральные и фацио-брахиальные) и псевдогенерализованными приступами (преимущественно атипичные абсансы и негативный эпилептический миоклонус), когнитивными нарушениями, а также наличием на ЭЭГ региональной и диффузной эпилептиформной активности, по морфологии идентичной доброкачественным эпилептиформным разрядам детства (ДЭРД). Впервые Aicardi J. и Chevrie J.-J. в 1982 г. описали семь схожих клинических случаев и предложили название «атипичная доброкачественная эпилепсия детского возраста» [5]. В 1986 г. подобный синдром описан в немецкоязычной литературе с последующим определением дефиниции «синдром псевдо-Леннокса» [7]. Возраст дебюта варьирует от 1,5 до 7 лет; пик заболеваемости — 3-5 лет (до 70% случаев). Случаи роландической эпилепсии у пациентов в возрасте до 7 лет имеют риск трансформации в синдром псевдо-Леннокса [4].

Синдром Ландау-Клеффнера — заболевание из группы возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна, проявляющееся приобретенной сенсомоторной афазией, нарушением высших психических функций, как правило, в сочетании с различными эпилептическими приступами, при отсутствии структурных изменений в мозге. Синонимы: приобретенная эпилептическая афазия, синдром приобретенной эпилептической афазии, синдром приобретенной афазии и судорог. Чаще страдают мальчики 3-3,8:1 [11,17].

Эпилептические приступы — важный, но не облигатный симптомокомплекс. Встречаются у 50-80% больных [3,6,8]. Чаще приступы предшествуют развитию афазии, которая наступает в течение 10-29 мес. после их дебюта. Возможны варианты с афазией, предшествующей манифестации приступов и без таковых.

Эпилептические приступы дебютируют в возрасте от 2,5 до 6 лет (в среднем — 4 года) [4]. Семиология приступов разнообразна, преимущественно отмечаются атипичные абсансы (в т.ч. с миоклоническим и атоническим компонентами), фокальные моторные (чаще фаринго-оральные, гемифациальные и гемиконвульсивные), атонические и атонически-астатические (за счет негативного эпилептического миоклонуса) и вторично-генерализованные.

Кроме того, опубликованы описания следующих эпилептических заболеваний (синдромов), сопровождающихся речевыми и поведенческими нарушениями:

— *Приобретенный эпилептический лобный синдром*. Roulet-Perez E. и соавт. в 1993 г. впервые описали данный симптомокомплекс интеллектуально-мнестических и поведенческих расстройств у четырех больных с паттерном ESES [14].

— *Детский аутистический эпилептиформный регресс* — развитие тяжелых коммуникативных нарушений у детей в результате постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [12,19].

— *Аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией* — описана Scheffer I. и соавт. в 1995 г. в австралийской семье (девять пациентов в трех поколениях). Сочетает в себе признаки роландической эпилепсии и речевые расстройства, наследуется по аутосомно-доминантному типу [15].

В лечении эпилептических энцефалопатий с паттернами ДЭРД на ЭЭГ и явлениями электрического статуса сна препаратами выбора являются вальпроаты в монотерапии, а также терапия этосуксимидом, леветирацетамом и сульиамом в моно- и рациональной комбинированной терапии. Следует учитывать, что у детей с эпилептическими энцефалопатиями отдается предпочтение удобным для употребления формам антиэпилептических препаратов, таких как сиропы, капли и хроносферы [1,3]. При резистентности к указанным группам принимается решение вопроса о терапии бензодиазепинами. Также альтернативной является пульс-терапия кортикостероидами. Следует помнить о возможностях аггравации явлений ESES, эпилептического миоклонуса и атипичных абсансов (в т.ч. *de novo*) под влиянием препаратов карбамазепиновой группы и окскарбазепина.

В случаях фармакорезистентности с наличием эпилептогенного структурного дефекта и, соответственно, симптоматическом характере эпилептических энцефалопатий с паттерном ESES и CSWS целесообразно рассмотрение вопроса о возможном хирургического лечения. При невозможности хирургической интервенции рассматривается применение кетогенной диеты, а также имплантация вагостимулятора.

Литература:

1. Белоусова Е.Д. Лечение эпилепсии у детей: специальные лекарственные формы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1 (1): 26-30.
2. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2007; 278 С.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 719 с.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М. 2011; 680 с.
5. Aicardi J., Chevrie J.-J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1982; 24: 281-292.
6. Beaumanoir A. The Landau- Kieffner syndrome. In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* London. 1992; 231-244.
7. Deonna T., Ziegler H.L., Despland P.A. Combined myoclonic — astatic and “benign” focal epilepsy of childhood (“atypical benign partial epilepsy of childhood”). A separate syndrome. *Neuropediatrics.* 1986; 17: 144-151.

References:

1. Belousova E. D. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2009; 1 (1): 26-30.
2. Zenkov L. R. Non-paroxysmal epileptic disorders [Непароксизмальные эпилептические расстройства (In Russian)]. Moscow. 2007; 278 S.
3. Karlov V. A. Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei. M. 2010; 719 s.
4. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Kholin A. A. Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children [Epilepticheskie entsefalopatii i skhozhie sindromy u detei (In Russian)]. Moscow. 2011; 680 s.
5. Aicardi J., Chevrie J.-J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1982; 24: 281-292.
6. Beaumanoir A. The Landau- Kieffner syndrome. In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* London. 1992; 231-244.
7. Deonna T., Ziegler H.L., Despland P.A. Combined myoclonic — astatic and “benign” focal epilepsy of childhood (“atypical benign partial epilepsy of childhood”). A separate

8. Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau — Kieffner syndrome). *J. Clin. Neurophysiol.* 1991; 8 (2): 288-298.
9. Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 149: 152-158.
10. Landau W. M., Kieffner F. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology.* 1957; 7: 523-530.
11. Martínez Bermejo A., Pascual Castroviejo I., López Martín V., Arcas J., Pérez Higuera A. Acquired aphasia syndrome with epilepsy (Landau-Kieffner syndrome) secondary to cerebral arteritis. 4 cases. *Neurologia.* 1989; 4 (8): 296-299.
12. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1998; 40: 453-458.
13. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch. Neurol.* 1971; 24: 242-252.
14. Roulet-Perez E.R., Davidoff V., Despland P.A., Deonna T. Mental and behavioral deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic

- syndrome. *Neuropediatrics.* 1986; 17: 144-151.
8. Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau — Kieffner syndrome). *J. Clin. Neurophysiol.* 1991; 8 (2): 288-298.
9. Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 149: 152-158.
10. Landau W. M., Kieffner F. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology.* 1957; 7: 523-530.
11. Martínez Bermejo A., Pascual Castroviejo I., López Martín V., Arcas J., Pérez Higuera A. Acquired aphasia syndrome with epilepsy (Landau-Kieffner syndrome) secondary to cerebral arteritis. 4 cases. *Neurologia.* 1989; 4 (8): 296-299.
12. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1998; 40: 453-458.
13. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch. Neurol.* 1971; 24: 242-252.
14. Roulet-Perez E.R., Davidoff V., Despland P.A., Deonna T. Mental and behavioral deterioration of children with

- frontal syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 1993; 35: 661-674.
15. Scheffer I., Jones L., Pozzebon M. i соавт. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann. Neurol.* 1995; 38 (4): 633-642.
16. Schwab R. S. A method of measuring consciousness in Petit Mal epilepsy. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1939; 89: 690-691.
17. Tassinari C. A., Rubboli G., Volpi L., Billard C., Bureau M. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau — Kieffner syndrome). In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C. A. Tassinari, P. Wolf. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4th edition. London. 2005; 295-314.
18. Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: “the Penelope syndrome”. *Epilepsia.* 2009; (50) 7: 4-8.
19. Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997; 99: 560-566.

- epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 1993; 35: 661-674.
15. Scheffer I., Jones L., Pozzebon M. i соавт. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann. Neurol.* 1995; 38 (4): 633-642.
16. Schwab R. S. A method of measuring consciousness in Petit Mal epilepsy. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1939; 89: 690-691.
17. Tassinari C. A., Rubboli G., Volpi L., Billard C., Bureau M. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau — Kieffner syndrome). In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C. A. Tassinari, P. Wolf. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4th edition. London. 2005; 295-314.
18. Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: “the Penelope syndrome”. *Epilepsia.* 2009; (50) 7: 4-8.
19. Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997; 99: 560-566.

Сведения об авторе:

Холин Алексей Александрович — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики п/ф РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(916)372-66-79 E-mail: DrKholin@mail.ru.

About the author:

Kholin Aleksei Aleksandrovich — DM, Professor of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(916)372-66-79. E-mail: DrKholin@mail.ru.

ВИДЕО-ЭЭГ-МОНИТОРИНГ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКЛОНИЧЕСКИХ АБСАНСОВ

Миронов М. Б.¹, Мухин К. Ю.², Абрамов М. О.², Бобылова М. Ю.²,
Красильщикова Т. М.³, Петрухин А. С.³

¹ ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации
Федерального медико-биологического агентства», Москва

² Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

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

Резюме

Миоклонические абсансы (МА) — генерализованные эпилептические приступы, входящие в группу абсансов со специальными проявлениями. МА характеризуются изменением уровня сознания в сочетании с выраженными билатеральными синхронными ритмичными миоклоническими вздрагиваниями. Цель исследования — изучение клинико-электроэнцефалографических характеристик МА. Материалы и методы. В исследование включены восемь пациентов от 5 до 13 лет (пять пациентов женского пола, три — мужского), у которых в ходе видео-ЭЭГ мониторинга с включением сна были зарегистрированы МА. Результаты. МА в состоянии бодрствования протекали в виде замирания, гипомимии, ритмичных билатеральных миоклонических подергиваний в мускулатуре преимущественно верхнего плечевого пояса, в ряде случаев позже присоединялся тонический компонент (приподнимания рук вверх). В трех случаях преобладал унилатеральный миоклонус. Изменение уровня сознания удавалось выявить, если приступ длился более 5 сек. На ЭЭГ во время МА в бодрствовании регистрировались генерализованные билатерально-синхронные ритмичные разряды комплексов острая-медленная волна, комплексы даблпик-волна, полипик-волна с амплитудным преобладанием разрядов в передних отведениях. Ритмичные миоклонии совпадали с острой волной, даблпик или полиспайками в структуре комплекса острая-медленная волна. У пяти пациентов отмечены пробеги низкоамплитудных полиспайков или низкоамплитудной быстроволновой активности (LAFA) непосредственно перед билатерально-синхронными комплексами острая-медленная волна. В семи случаях в ходе сна пациентов зарегистрированы приступы с клиническими и электроэнцефалографическими характеристиками МА. Заключение. Несмотря на невозможность адекватно оценить уровень сознания во сне, диагностика абсансных приступов во сне правомочна на основании двух сочетанных признаков: 1) изменение двигательной активности пациента; 2) в момент ЭЭГ-паттерна абсанса.

Ключевые слова

Эпилепсия, миоклонические абсансы, абсансы во сне, миоклонические абсансы во сне.

Статья поступила: 26.11.2015 г.; в доработанном виде: 21.01.2016 г.; принята к печати: 22.02.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Миронов М. Б., Мухин К. Ю., Абрамов М. О., Бобылова М. Ю., Красильщикова Т. М., Петрухин А. С. Видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике миоклонических абсансов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 66-74.

VIDEO-EEG-MONITORING IN DIAGNOSIS OF MYOCLONIC ABSENCES

Mironov M. B.¹, Mukhin K. Yu.², Abramov M. O.², Bobylova M. Yu.², Krasilschikova T. M.³, Petrukhin A. S.³

¹ Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics FGBOU DPO "Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency" (IPK FGBOU DPO FMBA of Russia), Moscow

² Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

³ The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

*Myoclonic absences (MA) are generalised epileptic seizures, classified as absences with special features. MA characterized by changes in the level of consciousness combined with severe bilaterally synchronous rhythmic myoclonic jerks. **Objective.** To study the clinical and electroencephalographic characteristics of MA. **Materials and Methods.** The study included 8 patients 5 to 13 years (5 female, 3 — male), in whom MA were registered during of video-EEG monitoring with the inclusion of sleep. **Results.** MA in wakefulness followed by stopping activity, hypomimia, the appearance of rhythmic bilateral myoclonic jerks in the muscles of the upper body and in some cases the tonic component (elevation of the arms) later joined. In 3 cases, unilateral myoclonus observed. Change in level of consciousness was able to identify if the seizure lasted for more than 5 seconds. EEG during MA in wakefulness has registered generalized bilaterally synchronous rhythmic discharges of sharp-slow wave or double / poly spike wave activity with amplitude predominance of discharges in the anterior areas. Rhythmic myoclonus coincided with a sharp wave, double-spikes, poly-spikes, complex "sharp-slow wave." In 5 patients low amplitude fast activity (LAFA) was marked on EEG immediately before bilaterally synchronous complexes "sharp-slow wave." In 7 cases during the sleep registered seizures with clinical and electroencephalographic characteristics of MA. It is impossible to adequately assess the level of consciousness during sleep. **Conclusion.** Nevertheless diagnosis absence during sleep is competent on the basis of two co-signs: changes in motor activity of the patient at the time of the EEG pattern of absences.*

Key words

Epilepsy, myoclonic absences, absences in the sleep, myoclonic absences in the sleep.

Received: 26.11.2015; **in the revised form:** 21.01.2016; **accepted:** 22.02.2016.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mironov M. B., Mukhin K. Yu., Abramov M. O., Bobylova M. Yu., Krasilschikova T. M., Petrukhin A. S. Video-EEG-monitoring in diagnosis of myoclonic absences. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 1: 66-74 (in Russian).

Corresponding author

Address: Volokolamskoe shosse, 91, Moscow, Russia, 125371.

E-mail address: mironovmb@mail.ru (Mironov M. B.).

Введение

Миоклонические абсансы (МА) — генерализованные эпилептические приступы, входящие в группу абсансов со специальными проявлениями [4].

МА характеризуются изменением уровня сознания в сочетании с выраженными билатеральными синхронными ритмичными миоклоническими вздрагиваниями [1,3,13]. Отсутствие сознания может быть полным или частичным. В приступ главным образом вовлекаются мышцы плечевого пояса, рук и ног; мимические мышцы менее задействованы. В период приступа отмечается также присоединение тонического компонента, который максимально выражен в мышцах плечевого пояса и дельтовидной мышцы. Сочетание ритмичных миоклоний на фоне тонического напряжения плечевой муску-

латуры приводит к постепенному каскадному приподниманию конечностей, напоминая взмахи крыльев. В лицевой мускулатуре в момент МА миоклонические подергивания визуальнее более заметны в периоральной группе мышц, ритмичные клонии век наблюдаются реже. Возможен миоклонус подбородка, губ, крыльев носа, редко — век. В период МА могут отмечаться такие симптомы, как прекращение дыхания или недержание мочи [12,13]. При МА моторный компонент — миоклонические и тонические сокращения — обычно билатеральны, но могут быть односторонними или асимметричными.

Продолжительность миоклонического абсанса может варьировать от 10 до 60 сек. Частота МА высокая и может достигать десятков приступов в сутки. Максимальная частота МА наблюдается в первые часы после

пробуждения. К факторам провокации можно отнести гипервентиляцию, ритмическую фотостимуляцию, депривацию сна [12,13].

На ЭЭГ в момент миоклонического абсанса отмечается появление ритмичной диффузной/генерализованной, билатерально-синхронной пик-, полипик-волновой активности частотой около 3 Гц. По мере развития разряда, ближе к его окончанию, характерно постепенное замедление частоты комплексов «острая-медленная волна» до 2,5-2 Гц [6].

Таким образом, МА состоят из трех обязательных компонентов: выключение сознания (различной степени), выраженный моторный компонент в виде ритмичных миоклоний с тоническим компонентом и генерализованными билатерально-синхронными разрядами.

МА входят в структуру эпилепсии с миоклоническими абсансами (синдром Тассинари), которую в настоящее время относят к идиопатическим генерализованным эпилепсиям, согласно проекту классификации 2001 г. (Engel). Следует отметить, что данный тип приступов также может встречаться при симптоматических и криптогенных формах эпилепсии, включая хромосомные заболевания (в частности синдром Ангельмана) [10].

Миоклонические абсансы традиционно в большинстве литературных источников рассматриваются как приступы, возникающие в состоянии бодрствования. Однако еще в 1974 г. Карло Альберто Тассинари с соавт. впервые описали возможность возникновения МА во сне [11].

В России первое описание эпилепсии с миоклоническими абсансами принадлежит группе авторов: К. Ю. Мухину, П. А. Темину, М. Ю. Никаноровой, О. А. Миловановой [2].

Целью исследования было изучение клинико-электроэнцефалографических характеристик миоклонических абсансов.

Материалы и методы

В исследование вошли восемь пациентов, у которых в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга были зарегистрированы миоклонические абсансы. Пациенты наблюдались с 2006 по 2014 г.

Исследование проводилось в лаборатории видео-ЭЭГ-мониторинга Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки.

Диагностика миоклонических абсансов базировалась согласно критериям международной классификации эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989), а также на основании доклада комиссии ILAE по классификации и терминологии (2001) [7].

Во всех случаях проводился продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна: шести пациентам проводился дневной 4-часовой ВЭМ, в двух случаях — 10-часовое ночное исследование с включением бодрствования и сна (аппарат электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03», модификация 11, Медиком МТД (Россия); видео-ЭЭГ-мониторинг «Нейроскоп 6.1.508», Биол (Россия)). В программу ви-

део-ЭЭГ-мониторинга входили: исследование в состоянии бодрствования (до сна и после) с проведением функциональных проб, а также естественный сон (без применения седативных препаратов). Функциональные пробы включали проведение гипервентиляции в течение 3 мин. и ритмической фотостимуляции в диапазоне частот от 3 до 24 Гц.

Возраст пациентов на момент исследования варьировал от 5 до 13 лет (в среднем 8,6 лет $\pm 2,67$ лет). В группе отмечено преобладание женского пола (5 пациентов — 62,5%).

Результаты

Основные клинико-электроэнцефалографические характеристики пациентов с миоклоническими абсансами представлены в таблице 1.

Миоклонические абсансы в состоянии бодрствования

Во всех случаях миоклонические абсансы выявлялись в состоянии бодрствования. Количество приступов, зарегистрированных в состоянии бодрствования, варьировало от 1 до 32 (в среднем 9 приступов за исследование). Продолжительность пароксизмов в этот период времени отличалась как внутри группы, так и в каждом конкретном случае. МА могли длиться от 4 до 16 сек. (в среднем 9 сек.).

Клинически МА в состоянии бодрствования протекали в виде замиранья, гипомимии лица, появления ритмичных билатеральных миоклонических подергиваний в мускулатуре преимущественно верхнего плечевого пояса различной степени выраженности и ритмичности. При этом тонический компонент в виде приподнимания рук вверх присоединялся позже и не во всех приступах (даже у одного пациента). У пяти пациентов в положении сидя в период приступов также наблюдались ритмичные кивки головой, менее выраженные, чем подергивания в руках. Изменение уровня сознания при применении простых тестов (вопрос-ответ) удавалось выявить в случаях, когда приступ длился более 5 сек. (как правило, от 6,5 сек. и дольше). При этом сознание могло флюктуировать. Более короткие МА могли сопровождаться короткими запинками, приостановлением речи при применении более сложных тестов (чтение или счет вслух пациентом, длительный разговор). В трех случаях наблюдалось унилатеральное преобладание миоклонуса в структуре пароксизма.

На ЭЭГ в период миоклонических абсансов в активном состоянии пациентов регистрировался характерный паттерн — генерализованные билатерально-синхронные ритмичные разряды комплексов «острая-медленная волна», комплексов даблпик-волна или полипик-волна. Степень билатеральной синхронии могла варьировать. Во всех случаях наблюдалось выраженное амплитудное преобладание разрядов в передних (преимущественно в лобных) отведениях. Частотные характеристики в начале иктальных разрядов в семи случаях из восьми составляли 3-3,5 Гц (см. рис. 1.1, 2.1). В одном случае у пациентки с криптогенным вариантом эпилепсии с миокло-

ническими абсансами часть приступных разрядов имела частоту 2,5 Гц. Следует отметить, что у шести пациентов, у которых приступы длились более 6 сек., отмечалась тенденция к замедлению частоты иктальных разрядов — с 3-3,5 Гц в начале до 2-3 Гц в конце ЭЭГ-паттерна. В двух случаях при продолжительности пароксизмов менее 5 сек. не отмечено данной закономерности. При изучении клинко-электроэнцефалографического коррелята МА нами было отмечено, что ритмичные миоклонии совпадали с острой волной, даблпик или полиспайками в структуре комплекса «острая-медленная волна». Это подтверждалось исследованием миограммы в приступный период. Из ранее не описанных ЭЭГ особенностей иктальных разрядов при МА мы отметили у пяти пациентов появление пробегов низкоамплитудных полиспайков или низкоамплитудной быстроволновой активности (LAFA) непосредственно перед билатерально-синхронными комплексами «острая-медленная волна» (см. рис. 2.1). Продолжительность указанного паттерна варьировала от 0,2 до 1 сек. Разряд LAFA или полиспайков мог быть как диффузным, так и с латерализацией, и преимущественно имел амплитудное преобладание в лобных отделах.

Миоклонические абсансы во сне

В семи случаях из восьми (87,5%) в ходе сна пациентов был выявлен следующий клинко-электроэнцефалографический коррелят. Часть диффузных/генерализованных ритмичных продолженных билатерально-синхронных разрядов комплексов острая-медленная волна, полипик-волна, возникавших во сне, сопровождалась появлением внезапной двигательной активности.

Мы выделили несколько клинических вариантов данных пароксизмов:

1. Ритмичные миоклонические подергивания в конечностях, преимущественно в руках, совпадающие по своей частоте с частотой иктального разряда;

2. Ритмичные подергивания головой по типу «да-да» или «нет-нет», совпадающие по своей частоте с частотой иктального разряда;

3. Сочетание подергиваний в конечностях и кивками головой, совпадающие по своей частоте с частотой иктального разряда.

Следует отметить, что клинические проявления приступов во сне были менее выраженные, чем МА в состоянии бодрствования.

Во всех семи случаях в период появления указанного клинко-электроэнцефалографического коррелята не отмечено никаких визуальных признаков того, что в период разряда пациент находится в сознании. Однако, по нашему мнению, во сне уровень сознания тестировать в период приступов было некорректно, так как невозможно ответить на вопрос: отсутствие реакции на окружающее связано с нормальным функционированием мозга во сне или сознание изменено вследствие возникшего приступа.

Таким образом, с учетом клинко-электроэнцефалографических коррелятов зарегистрированы приступы во сне, имеющие характеристики миоклонических абсансов, за исключением возможности адекватного тестирования уровня сознания.

Из таблицы 1 видно, что МА, возникающие во сне, в большинстве случаев были короче, чем МА, регистрируемые в состоянии бодрствования. Продолжительность МА во сне варьировала от 3,5 до 13 сек. (в среднем 7,3 сек.) против МА в активном состоянии пациентов, где средняя длительность приступа составила 9 сек. Также отмечено, что МА во сне встречались более редко, чем в бодрствовании.

Важно отметить, что по окончании МА во сне (о чем свидетельствовали купирование клинических симптомов пароксизма и прекращение иктального разряда на ЭЭГ) часть пациентов пробуждалась, что

Пациент, пол, возраст на момент исследования	Количество, продолжительность и частотные характеристики миоклонических абсансов, зарегистрированных в ходе ВЭМ		Через какое время после засыпания возник приступ	Стадия сна
	Бодрствование	Сон		
1. А.И., жен., 5 лет	12 приступов, до 16 сек., 2,5-3 Гц	3 приступа, до 13 сек., 2,5-3 Гц	25 сек., 2:45, 4:28	I-II ст.
2. К.Я., муж., 11 лет	1 приступ, 14 сек., 3 Гц	2 приступа, до 4 сек., 2-2,5 Гц	14:39	II ст.
3. К.Ю., жен., 13 лет	32 приступа, до 6,5 сек., 3-3,5 Гц	1 приступ, 4,5 сек., 2,5-3 Гц	3:46	II ст.
4. Г.С., жен., 7 лет	4 приступа, до 7 сек., 3-3,5 Гц	2 приступа, 8 сек., 3-3,5 Гц	1:43, 49 сек.	I ст.
5. П.А., муж., 10 лет	7 приступов, до 4 сек., 3 Гц	2 приступа, до 3 сек., 2,5 Гц	6:30	II ст.
6. Ш.А., жен., 6 лет	11 приступов, до 5 сек., 3-3,5 Гц	4 приступа, 3-35 Гц, до 3,5 сек.	1:16, 3:13, 5:33, 1:41	I-II ст.
7. М.Э., муж., 8 лет	3 приступа, до 12 сек., 3-3,5 Гц	3 приступа, до 11 сек., 2,5-3 Гц	30 сек., 1:51, 2:10	I-II ст.
8. Б.Б., жен., 9 лет	4 приступа, до 11 сек., 3 Гц	Не возникало	—	—

Таблица 1. Основные клинко-электроэнцефалографические характеристики пациентов с миоклоническими абсансами.

Примечание. ВЭМ – видео-ЭЭГ-мониторинг.

соответствовало появлению на электроэнцефалограмме картины бодрствования.

Миоклонические абсансы во сне сопровождались появлением такого же ЭЭГ-паттерна, как и в состоянии бодрствования: генерализованные билатерально-синхронные ритмичные разряды комплексов острая-медленная волна, комплексов даблпик-волна или полипик-волна. Степень билатеральной синхронии могла варьировать. Во всех случаях наблюдалось выраженное амплитудное преобладание разрядов в передних (преимущественно в лобных) отведениях. Отличительной чертой ЭЭГ-паттерна МА во сне были более медленные частотные характеристики в начале иктивных разрядов — 2-3,5 Гц (в среднем 2,5 Гц) по сравнению с таковым в состоянии бодрствования (3-3,5 Гц) (см. рис. 1.2 и 2.2).

Следует отметить, что у пациентки, у которой в ходе ВЭМ не были выявлены МА во сне, в этот период регистрировались субклинические продолженные генерализованные билатерально-синхронные разряды (то есть ЭЭГ-паттерны миоклонических абсансов).

При изучении хронологической приуроченности миоклонических абсансов во сне установлено, что во всех случаях приступы возникали в I и во II стадиях сна, и не регистрировались в дельта-сне. При этом следует отметить, что у всех пациентов в ходе сна отмечены все стадии.

Интересно, что миоклонические абсансы во сне во всех случаях были выявлены впервые только в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга: в пяти случаях из семи ни родители, ни врачи ранее не отмечали данный подтип приступов; в одном случае до проведения ис-

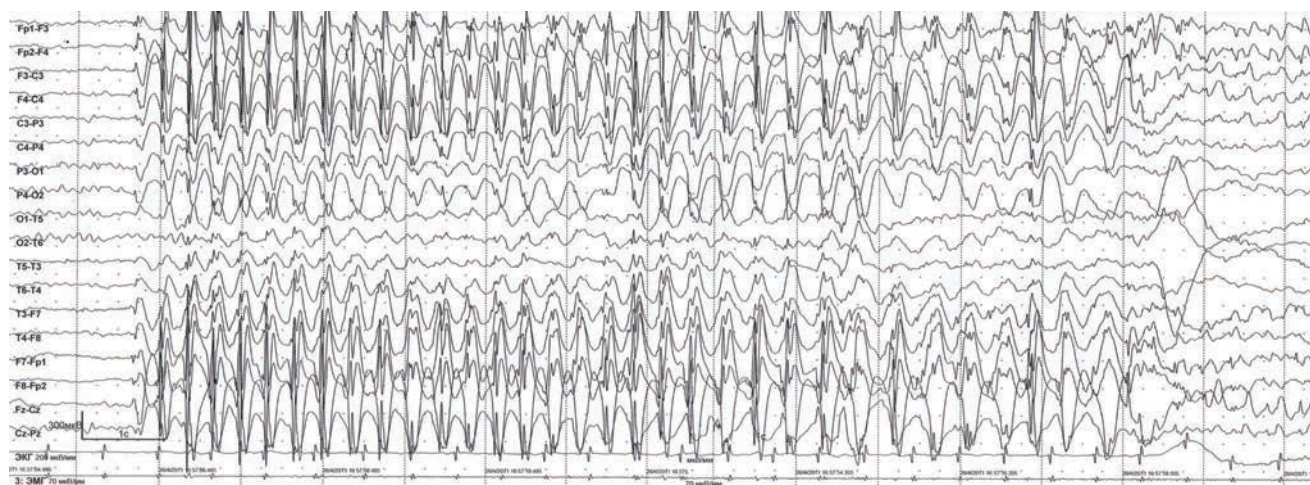


Рисунок 1.1. ЭЭГ пациентки А.И., 5 лет.

В ходе дневного видео-ЭЭГ-мониторинга в состоянии бодрствования зарегистрирован миоклонический абсанс, сопровождавшийся ободением мимики, прекращением деятельности, ритмичными вздрагиваниями в верхних конечностях (более выражено в правой руке). На ЭЭГ приступу соответствовал диффузный разряд комплексов пик-волна, частотой 3 Гц в начале разряда и 2-2,5 Гц в конце, длительностью 12,5 сек., отмечается неустойчивое региональное начало в правой лобной области.

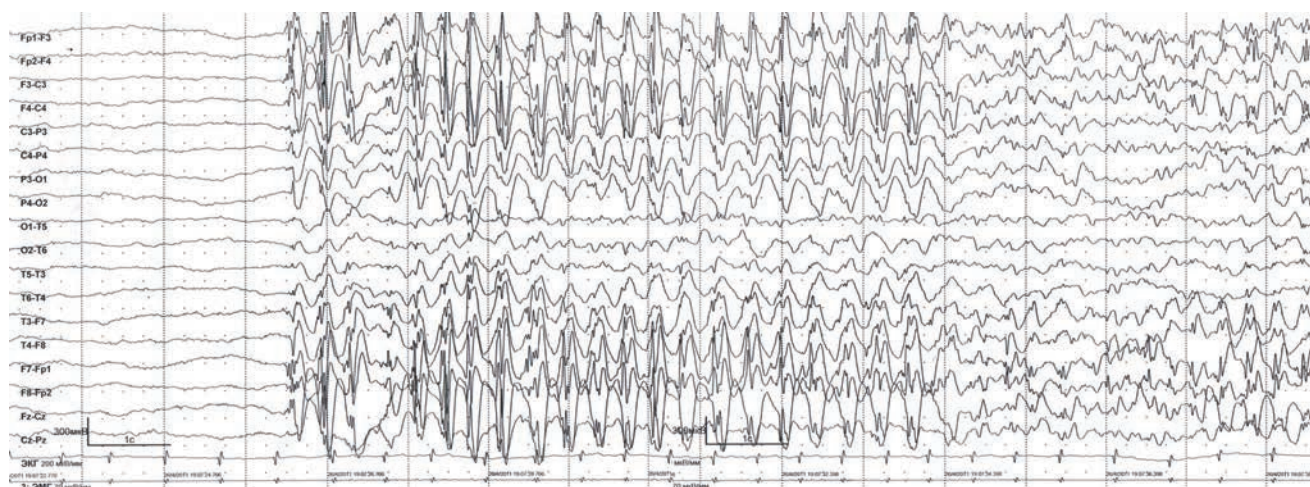


Рисунок 1.2. ЭЭГ пациентки А.И., 5 лет.

Во сне зарегистрирован диффузный разряд комплексов пик-, полипик-волна, частотой 2,5-3 Гц в начале разряда и 2-2,5 Гц в конце, длительностью 8,5 сек. Клинически в момент разряда отмечалось открывание глаз, появления вздрагиваний в верхних конечностях.

следования было подозрение, что у ребенка отмечаются серийные миоклонические приступы во сне; у одной пациентки клинические проявления приступа вначале были расценены в рамках доброкачественного миоклонуса сна.

Обсуждение

Миоклонические абсансы являются редким типом приступов. Так, один из ведущих мировых эпилептологов С.Р. Папауториос сообщает, что за 15 лет работы он наблюдал всего трех пациентов с МА [10]. По данным Марсельской и Болонской групп ученых, эпилепсия с МА отмечалась в 0,5-1% случаев среди всех пациентов с эпилепсией [5]. По нашим данным, частота встречаемости МА составила 0,6% случаев среди всех пациентов с эпилепсией в возрасте до 18 лет ($n=1261$).

В нашем исследовании отмечено преобладание женского пола — 62,5% случаев. По данным других авторов, наоборот, среди пациентов с МА в большем проценте выявляются больные мужского пола, составляющие 70% группы. Такие различия, вероятно, можно объяснить тем, что группа, наблюдаемая французскими и итальянскими учеными, была намного больше нашей (53 наблюдения) [5].

В целом клинико-электроэнцефалографические характеристики миоклонических абсансов в состоянии бодрствования у пациентов нашей группы соответствовали данным других авторов [5,13]. Большинство авторов сходятся во мнении, что ЭЭГ-паттерны МА абсолютно идентичны и неотличимы от типичных абсансных приступов при детской абсанс-эпилепсии.

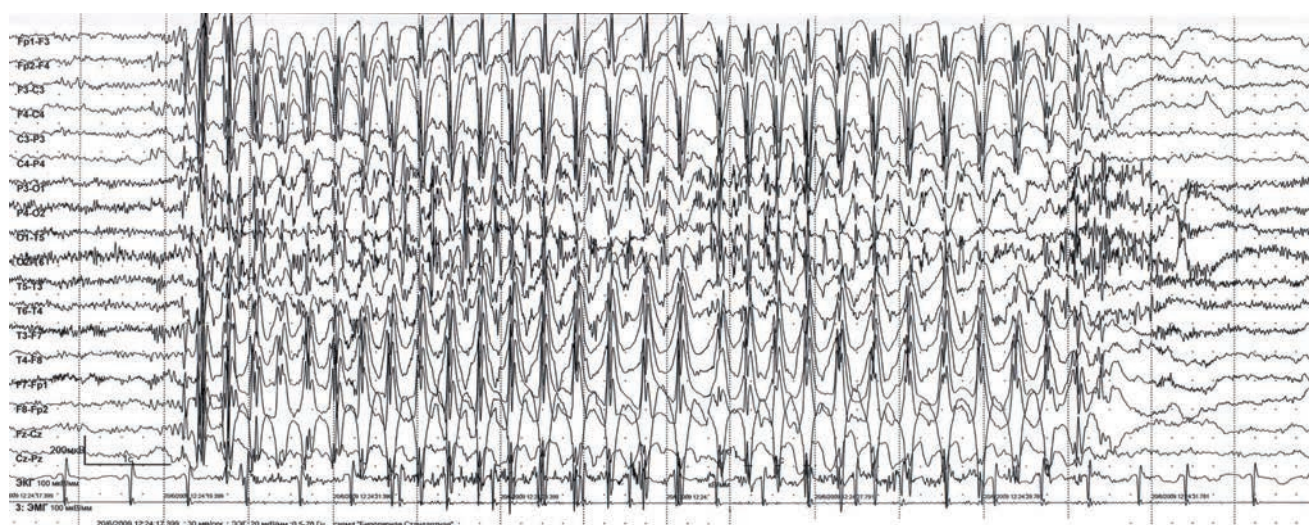


Рисунок 2.1. ЭЭГ пациентки К.Ю., 11 лет.

В состоянии бодрствования зарегистрирован диффузный билатерально-синхронный разряд комплексов пик-, полипик-волна, частотой 3 Гц, длительностью 14 сек. В период разряда пациентка прекращала начатую деятельность (счет вслух), отмечаются подергивания в руках.



Рисунок 2.2. ЭЭГ пациентки К.Ю., 11 лет.

В период 2-й стадии сна зарегистрированы диффузные разряды комплексов пик-, полипик-волна, частотой 2,5 Гц, длительностью 3 и 4,5 сек. Синхронно с разрядами отмечается открывание глаз, наблюдаются частые, ритмичные моргания, подергивания в руках.

Из особенностей иктальных разрядов при МА мы отметили у пяти пациентов появление пробегов низкоамплитудных полиспайков или низкоамплитудной быстроволновой активности (LAFA) непосредственно перед генерализованными билатерально-синхронными комплексами «острая-медленная волна». Продолжительность указанного паттерна варьировала от 0,2 до 1 сек. Разряд LAFA или полиспайков мог быть как диффузным, так и с латерализацией и преимущественно имел амплитудное преобладание в лобных отделах. Появление у ряда пациентов с МА полиспайков, предшествующих иктальным генерализованным пик-волновым разрядам, описывается в единичных работах [5].

Несмотря на яркие клинические проявления миоклонических абсансов и их классических ЭЭГ-паттернов, могут возникать трудности в дифференциальной диагностике данного типа приступов с другими эпилептическими пароксизмами. Отсутствие сознания и ритмичные клонии с/или без тонического компонента являются неотъемлемыми симптомами генерализованных и вторично-генерализованных тонико-клонических/клонических судорожных приступов. Важным отличительным клиническим симптомом является отсутствие падения пациента и сохранение постурального тонуса в период приступа при МА, тогда как при ГСП или ВГСП мгновенное падение отмечается в самом начале пароксизма. Однако данную особенность можно не заметить, если пациент находится в положении лежа или полусидя. Также следует отметить, что ЭЭГ-паттерны ГСП и МА отличаются по морфологии разряда. В ряде случаев типичные сложные абсансы (ТА) с миоклоническим компонентом могут ошибочно быть расценены как миоклонические абсансы, что принципиально в плане прогноза. При этом для МА и ТА, как было сказано выше, ЭЭГ-паттерн приступов сходен. В этих случаях в первую очередь необходимо опираться на клиническую картину приступов. При МА миоклонус захватывает преимущественно мышцы верхнего плечевого пояса, тогда как при ТА миоклонический компонент, как правило, ограничен лицевой мускулатурой и мышцами шеи (ритмичные ретропульсии). Атипичные абсансы (АА) также могут сопровождаться миоклоническим компонентом, который в отличие от ТА может захватывать не только мышцы лица, но и конечности. В этих случаях решающее значение в правильной дифференциальной диагностике АА и миоклонических абсансов будет иметь детальный анализ клинических и электроэнцефалографических характеристик приступов. В пользу наличия у пациента атипичного абсанса будет говорить присоединение атонического компонента в виде ритмичных кивков, опускания рук (по градиенту силы тяжести) и падений. Также для АА характерны более медленные частотные характеристики приступного разряда (менее 2,5 Гц) на ЭЭГ, что крайне не характерно для миоклонических абсансов. Серийные миоклонические приступы могут визуально напоминать миоклонические абсансы. Из принципиальных отличий можно

отметить отсутствие нарушения сознания в период серийного эпилептического миоклонуса, который будет сопровождаться ЭЭГ-паттерном — группой коротких диффузных разрядов комплексов полипик-волна.

Отдельно хотелось бы отметить миоклонические абсансы во сне, которые мы выявили в ходе нашей работы. У большинства пациентов (87,5% случаев) в ходе сна был выявлен следующий клинико-электроэнцефалографический коррелят: ритмичные миоклонические подергивания в конечностях, преимущественно в руках, и/или ритмичные подергивания головой по типу «да-да» или «нет-нет», возникающие синхронно с появлением генерализованных билатерально-синхронных разрядов комплексов острая-медленная волна, и, совпадающие по своей частоте с частотой иктального разряда комплексов острая-медленная волна, полипик-волна.

Как было отмечено выше, Tassinari С.А. с соавт. впервые описали возможность возникновения МА во сне [11]. Других публикаций, описывающих возможность существования МА во сне, мы не нашли. В подавляющем большинстве научных работ, посвященных данному типу приступов, миоклонические абсансы, как и другие виды абсансных приступов, рассматриваются как пароксизмы, возникающие в состоянии бодрствования. Таким образом, устоявшаяся за многие годы парадигма, говорящая, что абсансы являются исключительно «дневными» приступами, привела к тому, что в большинстве своем врачи-неврологи, эпилептологи и специалисты по функциональной диагностике считают, что данный тип приступов не может возникать в период сна по принципу: «Этого не может быть, потому что этого не может быть никогда!».

С похожей проблемой нам пришлось столкнуться в ходе нашего предыдущего исследования [2]. У всех пациентов с абсансными формами эпилепсии, вошедших в то исследование, во сне были выявлены ЭЭГ-паттерны абсансов — генерализованные билатерально-синхронные разряды, которые коррелировали с клиническими проявлениями в виде миоклонуса век, периназального миоклонуса, ритмичного приоткрывания глаз. Основной проблемой в дефинитивной трактовке описанных выше приступов является отсутствие возможности тестировать уровень сознания во сне. Имеются все клинико-электроэнцефалографические характеристики абсансных приступов, за исключением самой главной: констатации факта снижения уровня сознания во время приступа. Мы столкнулись с противоречием дефиниций: для того чтобы отнести зарегистрированные в ходе исследования приступы, имеющие все характеристики абсансов, к абсансным приступам, нам нужно доказать, что в этот момент сознание отсутствовало или было изменено, однако во сне адекватно тестировать уровень сознания невозможно. Нами было предложено называть этот тип приступов «абсансами во сне». Во-первых, имеется клинико-электроэнцефалографический коррелят сложных типичных абсансов, а во вторых — подчеркивается невозможность адек-

ватного тестирования сознания во сне. Возможность возникновения абсансов во сне подчеркивалась рядом известных авторов, но как показало время, осталась незамеченной в научном неврологическом мире [8,9].

В настоящем исследовании представляет интерес то, что миоклонические абсансы во сне во всех случаях были выявлены впервые только в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга: в пяти случаях из семи ни родители, ни врачи ранее не отмечали данный подтип приступов; в одном случае до проведения исследования было подозрение, что у ребенка отмечаются серийные миоклонические приступы во сне; у одной пациентки клинические проявления приступа в начале были расценены в рамках доброкачественного миоклонуса сна.

По нашему мнению, знание о возможности возникновения миоклонических абсансов во сне имеет важное клиническое значение. Нерегистрируемые приступы, как известно, являются фактором риска рецидивов эпилепсии и приводят к ложному впечатлению о мнимом благополучии — феномену псевдоремиссии. В период сна можно также выделить ряд состояний, имеющих визуально сходную симптоматику с МА, но различную природу происхождения как эпилептическую, так и неэпилептическую. К ним можно отнести генерализованные тонико-клонические и клонические судорожные приступы, эпилептический миоклонус, серийные эпилептические спазмы, парасомнии, доброкачественный миоклонус сна. При этом анализ клинической картины, основанный только на анамнестических данных и даже визуальном наблюдении, без поддержки видео-ЭЭГ-мониторинга может приводить к ошибочным умозаключениям, и, соответственно, к неправильной диагностике.

В ходе исследования было отмечено, что электроэнцефалографические корреляты миоклонических абсансов во сне имеют более медленные частотные характеристики (в среднем 2,5 Гц) по сравнению с МА, выявляемыми у тех же пациентов в бодрствовании (3-3,5 Гц). Данный факт важно помнить при оценке результатов ВЭМ у пациентов с МА во сне, в связи с тем, что генерализованные/диффузные разряды комплексов острая-медленная волна с частотой менее 2,5 Гц явля-

ются «классическим» ЭЭГ-паттерном атипичных абсансов, входящих в структуру эпилептических энцефалопатий [6]. При этом синдром Тассинари в настоящее время входит в группу идиопатических генерализованных эпилепсий, при которых наличие атипичных абсансов исключается, что подтверждается частотными характеристиками ЭЭГ-паттерна МА в активном бодрствовании (3-3,5 Гц).

На основании результатов исследования мы суммировали основные характеристики миоклонических абсансов во сне:

1. В ходе продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга миоклонические абсансы во сне выявлены в большинстве случаев эпилепсии, ассоциированной с МА (в 87,5% случаев).

2. Не отмечается возникновения миоклонических абсансов во сне изолированно без МА в бодрствовании.

3. Миоклонические абсансы во сне возникают в I и во II стадиях сна, и не регистрируются в дельта-сне.

4. Миоклонические абсансы во сне менее продолжительные, чем МА в состоянии бодрствования (7,3 сек. против 9 сек.).

5. Миоклонические абсансы во сне имеют более медленные частотные характеристики в начале иктальных разрядов (в среднем 2,5 Гц) по сравнению с таковым в состоянии бодрствования (3-3,5 Гц).

6. МА во сне более редкие, чем в бодрствовании.

7. В итоге, несмотря на невозможность адекватно оценить уровень сознания во сне, мы все-таки имеем право диагностировать абсансные приступы во сне на основании двух сочетанных признаков: 1) изменение двигательной активности пациента 2) в момент ЭЭГ-паттерна абсанса.

В заключение хотелось бы отметить, что, по нашему мнению, несмотря на яркие клинические проявления миоклонических абсансов (замирание, снижение уровня сознания, ритмические миоклонические подергивания), необходимо обязательное проведение продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна с целью избежать диагностической ошибки как в период постановки диагноза, так и в период контроля эффективности антиэпилептической терапии.

Литература:

1. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М. 2010; 244-248.
2. Миронов М. Б., Мухин К. Ю., Теплышева А. М., Васильева И. А., Кваскова Н. Е., Петрухин А. С. Эпилептические приступы во сне, имеющие клиничко-электроэнцефалографические характеристики абсансов. Абсансы во сне: конфликт дефиниций. Русский журнал детской неврологии. 2008; 2 (3): 24-29.
3. Мухин К. Ю., Темин П. А., Никанорова М. Ю., Милованова О. А. Эпилепсия с миоклоническими абсансами. Журнал неврологии и психиатрии. 1996; 96 (2): 79-82.
4. Berg A. T. Report of the Commission on Classification and Terminology: Update and Recommendations. 2009. Site of the ILAE.
5. Bureau M., Tassinari C. A. The syndrome of myoclonic absences (4th edn) / Roger J., Bureau M., Dravet C., Genton P., Tassinari C. A., Wolf P., editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 3rd ed. London. 2005; 337-344.
6. Commission on classification and terminology of the International League against epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981; 22: 489-501.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League
- Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989; 30: 389-99.
8. Gibbs F., Gibbs E. Atlas of Electroencephalography, ed 2, Reading, Mass: Addison-Wesley Publishing Company, Inc. 1952.
9. Neidermeyer E. Sleep electroencephalograms in petit mal. Arch Neurol. 1965 June; 12: 625-630.
10. Panayiotopoulos C. P. Epilepsy with myoclonic absences. In: The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. 2005; 288-290.
11. Tassinari C. A., Bureau-Pallas M., Dalla Bernardina B., Mancia D., Capizzi G., Dravet C., Valladier C., Roger J. Generalized

- epilepsies and seizures during sleep. A polygraphic study. In: Van Praag H. M., Meinardi H. (eds). Brain and sleep. Amsterdam. 1974; 154-166.
12. Tassinari C. A., Bureau M., Thomas P. Epilepsy with myoclonic absences. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss F. E., Perret A., Wolf P., editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London. 1992; 151-60.
 13. Tassinari C. A., Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences. In: Roger J., Dravet C., Bureau M., Dreifuss F. E., Wolf P., editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London. 1985: 121-9.
- References:**
1. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men [*Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin (in Russian)*]. Moscow. 2010; 244-248.
 2. Mironov M. B., Mukhin K. Yu., Teplysheva A. M., Vasil'eva I. A., Kvaskova N. E., Petrukhin A. S. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2008; 2 (3): 24-29.
 3. Mukhin K. Yu., Temin P. A., Nikanorova M. Yu., Milovanova O. A. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii*. 1996; 96 (2): 79-82.
 4. Berg A. T. Report of the Commission on Classification and Terminology: Update and Recommendations. 2009. Site of the ILAE.
 5. Bureau M., Tassinari C. A. The syndrome of myoclonic absences (4th edn) / Roger J., Bureau M., Dravet C., Genton P., Tassinari C. A., Wolf P., editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 3rd ed. London. 2005; 337-344.
 6. Commission on classification and terminology of the International League against epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22: 489-501.
 7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30: 389-99.
 8. Gibbs F., Gibbs E. Atlas of Electroencephalography, ed 2, Reading, Mass: Addison-Wesley Publishing Company, Inc. 1952.
 9. Neidermeyer E. Sleep electroencephalograms in petit mal. *Arch Neurol*. 1965 June; 12: 625-630.
 10. Panayiotopoulos C. P. Epilepsy with myoclonic absences. In: The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. 2005; 288-290.
 11. Tassinari C. A., Bureau-Pallas M., Dalla Bernardina B., Mancia D., Capizzi G., Dravet C., Valladier C., Roger J. Generalized epilepsies and seizures during sleep. A polygraphic study. In: Van Praag H. M., Meinardi H. (eds). Brain and sleep. Amsterdam. 1974; 154-166.
 12. Tassinari C. A., Bureau M., Thomas P. Epilepsy with myoclonic absences. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss F. E., Perret A., Wolf P., editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London. 1992; 151-60.
 13. Tassinari C. A., Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences. In: Roger J., Dravet C., Bureau M., Dreifuss F. E., Wolf P., editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London. 1985: 121-9.

Сведения об авторах:

Миронов Михаил Борисович — к.м.н., доцент кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства». Адрес: Волоколамское шоссе, 91, Москва, Россия, 125371. Тел. +7(495)619-91-01. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Мухин Константин Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки. Адрес: ул. Весенняя, д. 16, Первомайское пос., д. Пучково, Москва, Россия, 143397. Тел.: +7(495)6698393. E-mail: kmukhin@inbox.ru.

Абрамов Михаил Олегович — врач-невролог Института детской неврологии и эпилепсии имени Свт. Луки. Адрес: Борисовские пруды, д. 13, корп. 2, Москва, Россия, 115211.

Бобылова Мария Юрьевна — к.м.н., врач-невролог Института детской неврологии и эпилепсии имени Свт. Луки. Адрес: Борисовские пруды, д. 13, корп. 2, Москва, Россия, 115211.

Красильщикова Татьяна Михайловна — ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

Петрухин Андрей Сергеевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

About the authors:

Mironov Mikhail Borisovich — MD, Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics FGBOU DPO "Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency". Address: Volokolamskoe shosse, 91, Moscow, Russia, 125371. Tel. +7(495)619-91-01. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Mukhin Konstantin Jur'evich — MD, prof., the chief of St. Luke Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy. Address: ul. Vesenniyaya, 16, Puchkovo vil., Moscow, Russia, 143397. Tel.: + 7(495)6698393.

Abramov Mikhail Olegovich — neurologist, Institute of Children's Neurology and Epilepsy name St. Luke. Address: Borisovskie prudy, d. 13, bldg. 2, Moscow, Russia, 115211.

Bobylova Mariya Yur'evna — PhD, neurologist, Institute of Children's Neurology and Epilepsy name St. Luke. Address: Borisovskie prudy, d. 13, bldg. 2, Moscow, Russia, 115211.

Krasil'shchikova Tat'yana Mikhailovna — assistant professor of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of Pediatrics, The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

Petrukhin Andrey Sergeevich — professor of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of medical, The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ И ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АСТРОКСА И МЕКСИДОЛА В ИНЪЕКЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ И 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3- ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА В СУБСТАНЦИИ

Воронина Т.А.¹, Литвинова С.А.¹, Неробкова Л.Н.¹, Авакян Г.Г.²,
Гайдуков И.О.¹, Авакян Г.Н.²

¹ ФГБУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение в эксперименте противосудорожного и противогипоксического действия препаратов 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината — Астрокса в инъекционной форме (ампулы 100 мг в 2 мл) в сравнении с Мексидолом в инъекционной форме (ампулы 100 мг в 2 мл) и субстанцией 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭМГПС). **Материалы и методы.** Моделирование первично-генерализованных судорог проводили с использованием максимального электрошока (МЭШ) и инъекции коразола. Противогипоксическое действие препаратов изучали на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. **Результаты.** Выявлено, что Астрокс инъекционный в дозе 200 мг/кг имеет сходную эффективность с ЭМГПС в субстанции в тестах оценки как противосудорожной, так и противогипоксической активности. В сравнении с инъекционным Мексидолом Астрокс инъекционный имеет сходную эффективность в тесте антагонизма с МЭШ и превосходит Мексидол по эффективности в тесте антагонизма с коразолом и по выраженности противогипоксического действия. **Заключение.** Астрокс инъекционный обладает в эксперименте отчетливым противосудорожным и противогипоксическим действием и имеет некоторые преимущества перед Мексидолом инъекционным.

Ключевые слова

Эпилепсия, первично-генерализованные судороги, МЭШ, коразол, гипоксия, Мексидол.

Статья поступила: 24.09.2015 г.; в доработанном виде: 19.11.2015 г.; принята к печати: 29.01.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Воронина Т. А., Литвинова С. А., Неробкова Л. Н., Авакян Г. Г., Гайдуков И. О., Авакян Г. Н. Сравнительные противосудорожные и противогипоксические эффекты Астрокса и Мексидола в инъекционных лекарственных формах и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в субстанции. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 75-82.

COMPARATIVE ANTICONVULSANT AND ANTIHYPOXIC EFFECTS OF ASTROKS AND MEXIDOL IN INJECTABLE FORM AND 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE SUBSTANCE

Voronina T. A.¹, Litvinova S. A.¹, Nerobkova L. N.¹, Avakyan G. G.², Gaidukov I. O.¹, Avakyan G. N.²

¹ Institute of Pharmacology named V. V. Zakusov, Moscow

² The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

*The purpose of this study was to examine in experiment anticonvulsant and antihypoxic action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate medications — Astroks in injectable form (vial of 100 mg in 2 ml) compared with Mexidol injectable form (vial of 100 mg in 2 ml) and the substance 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (EMHPS). **Materials and methods.** Simulation of primary generalized seizures was performed using the maximal electroshock (MES) and pentylenetetrazole injection. Antihypoxic effects of drugs was studied on the model of normobaric hypoxia with hypercapnia. **Results:** it was found that astroks injection at a dose of 200 mg/kg has a similar antihypoxic and anticonvulsant efficacy with EMHPS substance. Compared to injectable form of Meksidol astroks has similar efficacy in the test of antagonism with MES. Astroks exceeds the effect of Mexidol in the test of antagonism with pentylenetetrazole and has more severe antihypoxic action. **Conclusion.** Astroks injectable has pronounced antihypoxic and anticonvulsant action in the experiment which have some advantages over injectable Meksidol.*

Key words

Epilepsy, primary generalized seizures, MES, pentylenetetrazole, hypoxia, Mexidol.

Received: 24.09.2015; **in the revised form:** 19.11.2015; **accepted:** 29.01.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Voronina T. A., Litvinova S. A., Nerobkova L. N., Avakyan G. G., Gaidukov I. O., Avakyan G. N. Comparative anticonvulsant and antihypoxic effects of Astroks and Mexidol in injectable form and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate substance. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 1: 75-82 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Baltiiskaya, 8, 125315, Moscow, Russia.

E-mail address: voroninata38@gmail.com (Voronina T. A.).

Введение

Препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) был создан в середине 80-х годов в НИИ фармакологии РАМН, где был осуществлен его синтез, проведены преклинические исследования, определено товарное название «Мексидол» и проведена регистрация препарата в МЗ СССР. Мексидол (ампулы, 2% раствор для инъекций) был разрешен (приказ МЗ РФ № 432 от 31.12.1996) к медицинскому применению в качестве антиоксидантного средства для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистой дистонии, атеросклеротических нарушений функций мозга, невротических и неврозо-

подобных расстройств с проявлением тревоги, для купирования алкогольного синдрома при алкоголизме с наличием в клинической картине неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, а также острой интоксикации нейролептиками. Создание Мексидола является приоритетом отечественной науки, что отражено в патентах РФ [12,18,19,20]. За создание и внедрение Мексидола в лечебную практику получена Премия Правительства РФ в области науки и техники (№ 4861, 2003). Мексидол применяется в медицинской практике уже 20 лет и за это время доказал свою высокую терапевтическую эффективность при лечении различных неврологических, психических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, оказывая нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое, антиалкогольное и другие действия [4-9,12,10,22,25,32]. Мексидол обладает отчетливым противосудорожным действием, в частности, он ослабляет судороги, вызванные различными воздействиями, уменьшает длительность и число разрядов первично- и вторично-генерализованных тоникоклонических судорог [1,2,4,15,21] и обладает способностью усиливать действие известных противосудорожных препаратов [1,2,3,21].

В настоящее время в России и зарубежом существенную долю на рынке лекарственных средств занимают воспроизведенные аналоги родоначальных препаратов, так называемые дженерики, число которых постоянно растет. В связи с этим большое внимание уделяется вопросам оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики дженериков, что нашло отражение в рекомендациях European Medicines Agency (EMA) [27] и Food and Drug Administration (FDA) [28]. В связи с высокой востребованностью в России появилось около 15 дженериков Мексидола, которые структурно, также как и Мексидол, содержат ЭМГПС и под различными товарными названиями применяются в лечебной практике.

Согласно инструкции в состав ампул (2% раствор) Мексидола, кроме действующего вещества ЭМГПС, в качестве стабилизатора входит натрия метабисульфит, который описан как в американской, так и в европейской (под названием натрия дисульфит) фармакопеех, и применяется в фармацевтической промышленности многих стран, в т.ч. и в России, в качестве стабилизатора, предотвращающего процессы окисления и разложения препарата.

Новой разработкой является создание с использованием современной инновационной технологии препарата Астрокс для инъекций в ампулах, содержащих 2% водный раствор ЭМГПС без дополнительных включений.

Целью настоящего исследования явилось изучение в эксперименте противосудорожного и противогипоксического действия Астрокса в инъекционной форме (ампулы 100 мг в 2 мл) в сравнении с Мексидолом в инъекционной форме (ампулы 100 мг в 2 мл) и субстанцией ЭМГПС.

Материалы и методы

В эксперименте использовали 120 аутбредных мышей-самцов массой 22-25 г, которые получали из питомника «Столбовая» ГУ НЦБМТ (Московская обл.). Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и нормативным документам «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев», утвержденным Главным Государственным санитарным врачом 06.04.1973 г. №1045-73 и Приказом МЗ и социального

развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». В каждой экспериментальной группе использовали 8-10 животных.

В исследовании использовали следующие препараты: Астрокс в инъекционной форме (ампулы 100 мг в 2 мл) фирмы «Номехpharm», Мексидол в инъекционной форме (ампулы 100 мг по 2 мл) фирмы «Фармасофт» и субстанцию ЭМГПС (ЭМГПС) фирмы «Номехpharm». В качестве вещества, вызывающего судороги, применяли пентилентетразол (коразол) фирмы «Sigma» (США). Астрокс и Мексидол вводили внутривенно (внб), за 30 мин. до предъявления тестов контрольным животным вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы «BioStat» и «Statistica 6.0». Рассчитывали средние показатели и стандартную ошибку среднего ($\text{Mean} \pm \text{SEM}$). Достоверность различий рассчитывали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для оценки разницы между группами при сравнении количества животных с наличием признака использовали критерий Фишера.

Исследование проводили согласно «Методическим рекомендациям по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств» [7]. Оценка противосудорожной активности соединений проводилась в опытах на мышах с использованием стандартных, базисных моделей первично-генерализованной эпилепсии — методики судорог, вызванных электрическим воздействием — максимальным электрошоком и методики антагонизма с коразолом, также в ЭЭГ-исследованиях на крысах с использованием теста антагонизма с бемигридом. Эти методы широко используются как в России [7], так и за рубежом [29].

Исследования в тесте максимального электрошока (МЭШ) проводили с использованием установки Rodent Shocker RS tupe 221 (Harvard Apparatus, GmbH). Мышам через специальные корнеальные электроды проводили электростимуляцию (500 В/150 мА, продолжительность 0,2 сек.), в результате которой у животных развивались первично-генерализованные судороги, выражающиеся в развитии тонической экстензии передних и задних конечностей и гибели большого количества животных. Для оценки противосудорожного эффекта использовали балльную систему: «0 баллов» — отсутствие судорог, «1 балл» — наличие клонических судорог, «2 балла» — тонус верхних конечностей и клонические подергивания задних конечностей, «3 балла» — тоническая экстензия задних конечностей, «4 балла» — гибель животных.

В тесте антагонизма с коразолом через 15 мин. после введения мышам Астрокса или Мексидола в область шейного отдела спины подкожно для получения судорог вводили коразол. Животные наблюдались в течение 60 мин. после инъекции коразола

с регистрацией латентного времени (ЛП) первого генерализованного приступа с утратой рефлекса переворачивания, количества приступов, времени гибели и количества выживших мышей.

Исследования противогипоксических свойств препаратов осуществляли с использованием методики нормобарической гипоксии с гиперкапнией согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [8]. Мышей одинакового веса (разброс не более 2 г на группу) помещали поодиночке в герметически закрываемые банки объемом 200 см³ и регистрировали время их жизни до агонального вздоха. Регистрацию эффектов осуществляли через 30 мин. после введения препаратов.

Результаты исследования

Противосудорожная активность препаратов в тесте максимального электрошока (МЭШ). Проведение МЭШ вызывало у 100% мышей контрольной группы первично-генерализованные судороги, которые выражались в тонической экстензии передних и задних конечностей (см. табл. 1). Гибель мышей в контрольной группе составила 83%, а выраженность судорожных проявлений — 3,83 балла (см. табл. 1). Астрокс в инъекционной форме в дозе 200 мг/кг значительно снижал (до 40%) процент животных с тонической экстензией задних конечностей и последующей гибелью и статистически достоверно уменьшал (до

3,40 баллов) выраженность судорожных проявлений в баллах по сравнению с контрольной группой. Число летальных исходов после введения Астрокса в тесте МЭШ было на 43% меньше, чем в контрольной группе (см. табл. 1). Астрокс в инъекционной форме в дозе 100 мг/кг практически не влиял на развитие тонической экстензии задних конечностей и на гибель животных, что выражалось в незначительном снижении выраженности судорожных проявлений в баллах и в высоком проценте (75 %) гибели мышей (см. табл. 1). ЭМГПС в субстанции в дозе 200 мг/кг аналогично инъекционной форме статистически значимо уменьшал (до 3,33 баллов) выраженность судорожных проявлений и количество погибших мышей (до 30%), увеличивая их выживаемость (см. табл. 1). Мексидол в инъекционной форме в дозе 200 мг/кг статистически достоверно повышал (до 75%) выживаемость животных с судорогами, вызванными МЭШ, и уменьшал (до 3,25 баллов) выраженность судорожных проявлений в баллах по сравнению с контрольной группой. Достоверных различий между показателями, полученными после введения в одинаковой дозе 200 мг/кг Астрокса в инъекционной форме, Астрокса в субстанции и Мексидола в инъекционной форме выявлено не было (см. табл. 1).

Противосудорожная активность препаратов в тесте антагонизма с коразолом. Установлено, что у контрольных мышей латентное время (ЛП) наступления

Вещество, доза, внутривенно	Судороги, баллы	Число выживших животных, %
Контроль	3,83±0,11	17
Астрокс инъекционный 100 мг/кг	3,75±0,16	25
Астрокс инъекционный 200 мг/кг	3,40±0,16*	60
ЭМГПС в субстанции 200 мг/кг	3,33±0,17*	70 [#]
Мексидол инъекционный 200 мг/кг	3,25±0,16**	75 [#]

Таблица 1. Противосудорожная активность Астрокса в инъекционной форме, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) в субстанции и Мексидола в инъекционной форме в тесте максимального электрошока (МЭШ) на мышцах.

* Достоверность отличий значений по сравнению с контролем при $p < 0,05$ (критерий Стьюдента); [#] достоверность отличий значений по сравнению с контролем при $p < 0,05$ (критерий Фишера).

Препарат, дозы	ЛП первого приступа, мин.	Количество приступов	ЛП гибели, мин.	Число выживших животных, %
Контроль (коразол)	7,56±1,68	2,78±0,52	30,11±7,79	33
Астрокс инъекционный 100 мг/кг + коразол	6,63±2,51	3,88±0,44	29,88±6,75	25
Астрокс инъекционный 200 мг/кг + коразол	25,86±9,14*	1,71±0,57	53,29±6,71*	86
ЭМГПС в субстанции, 200 мг/кг + коразол	28,88±7,25*	1,63±0,56	58,38±1,63*	87,5 [#]
Мексидол инъекционный 200 мг/кг + коразол	7,50±2,32	2,25±0,45	47,88±6,05	62,5

Таблица 2. Противосудорожная активность Астрокса в инъекционной форме, ЭМГПС в субстанции и Мексидола в инъекционной форме в тесте антагонизма с коразолом у мышей.

* Достоверность отличий значений по сравнению с контролем при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни); [#] достоверность отличий значений по сравнению с контролем при $p < 0,05$ (критерий Фишера); ЛП – латентного времени.

первого приступа генерализованных клонических судорог после введения коразола составило 7,56 мин., продолжительность жизни — 30,11 мин. и число выживших — 33% (см. табл. 2).

Астрокс инъекционный в дозе 200 мг/кг статистически достоверно увеличивал ЛП наступления первого приступа до 25,86 мин. (контроль 7,56 мин.) и ЛП гибели животных до 53,29 мин. (контроль — 30,1 мин.), а также с тенденцией к достоверности ($P=0,06$) предотвращал гибель 86% животных (см. табл. 2). Астрокс инъекционный в дозе 100 мг/кг не оказывал противосудорожного действия в тесте антагонизма с коразолом (см. табл. 2). ЭМГПС в субстанции (200 мг/кг) имел сходную противосудорожную активность с Астроксом инъекционным в дозе 200 мг/кг, статистически достоверно предотвращая гибель животных, увеличивая ЛП наступления первого приступа и ЛП гибели и уменьшая количество приступов (см. табл. 2). Мексидол инъекционный в дозе 200 мг/кг не изменял время наступления первых приступов (7,50 мин.) и их количество (2,25) относительно контрольных значений, статистически достоверно не увеличивал ЛП гибели животных, но достоверно увеличивал (до 62,5%) выживаемость животных, которая в контроле составила 33% (см. табл. 2).

Таким образом, Астрокс инъекционный аналогично ЭМГПС в субстанции в дозе 200 мг/кг уменьшает число летальных исходов, вызванных коразолом, увеличивает, как время наступления первого приступа (на 18 мин.), так и количество выживших животных. Мексидол инъекционный способствует уменьшению количества погибших животных, но не оказывает влияния на латентный период наступления первого судорожного припадка.

Противогипоксическая активность препаратов в тесте нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. Установлено, что в контрольной группе животных среднее время продолжительности жизни составило 23,5 мин, а количество животных, проживших больше 24 мин. — 37,5% мышей (см. табл. 3). Астрокс в инъекционной форме в дозе 200 мг/кг статистически достоверно по сравнению с контролем увеличивал (до 29,0 мин.) время жизни мышей в герметично закрытых емкостях и число животных, проживших более 24 мин. до 100% (см. табл. 3). Астрокс в инъекционной форме в дозе

100 мг/кг не обладал противогипоксическим эффектом в данном тесте (см. табл. 3). ЭМГПС в субстанции (200 мг/кг), аналогично Астроксу в инъекционной форме (200 мг/кг), увеличивал (до 100%) процент мышей, проживших более 24 мин., и среднюю продолжительность жизни (до 28,1 мин.) (см. табл. 3). Мексидол в инъекционной форме в дозе 200 мг/кг статистически достоверно по сравнению с контролем увеличивал (до 26,0 мин.) продолжительность жизни мышей, но в сравнении с Астроксом в инъекционной форме (200 мг/кг) он обладал меньшей эффективностью (см. табл. 3). Кроме того, Мексидол в отличие от Астрокса, статистически достоверно не изменял процент животных, проживших более 24 мин. (см. табл. 3).

Таким образом, Астрокс инъекционный в дозе 200 мг/кг аналогично ЭМГПС в субстанции (200 мг/кг) при однократном введении оказывает выраженное противогипоксическое действие на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме, существенно увеличивая продолжительность жизни животных и процент животных, проживших в условиях гипоксии более 24 мин. По противогипоксической активности Астрокс инъекционный в дозе 200 мг/кг превосходит Мексидол инъекционный в дозе 200 мг/кг.

Обсуждение

Таким образом, в тесте максимального электрошока Астрокс инъекционный в дозе 200 мг/кг (однократно, внб) обладает отчетливым, статистически достоверным противосудорожным эффектом в базовых тестах антагонизма с коразолом и максимальным электрошоком (МЭШ) и оказывает отчетливое противогипоксическое действие в тесте гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. Астрокс инъекционный имеет сходную эффективность с ЭМГПС в субстанции в тестах оценки как противосудорожной, так и противогипоксической активности. В сравнении с инъекционным Мексидолом Астрокс инъекционный имеет сходную эффективность в тесте антагонизма с МЭШ и превосходит Мексидол по эффективности в тесте антагонизма с коразолом и по выраженности противогипоксического действия.

ЭМГПС является препаратом с поликомпонентным механизмом действия, основными эффектами которого являются: антиоксидантное, мембранотропное

Препарат, доза	Время жизни, мин.	Количество животных, проживших больше 24 мин., %
Контроль	23,50±1,75	37,5
Астрокс инъекционный 100 мг/кг	22,88±1,06	37,5
Астрокс инъекционный, 200 мг/кг	29,0±1,14**	100 [#]
ЭМГПС в субстанции 200 мг/кг	28,1±0,86**	100 [#]
Мексидол инъекционный, 200 мг/кг	26,0±0,53*	85,7

Таблица 3. Противогипоксическая активность Астрокса в инъекционной форме, ЭМГПС в субстанции и Мексидола в инъекционной форме в тесте гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме на мышах.

*Достоверность отличий значений по сравнению с контрольной группой, при $p<0,05$; ** $p<0,01$ при (критерий Манна-Уитни); [#] достоверность отличий значений по сравнению с контролем при $p<0,05$ (критерий Фишера).

действие, способность модулировать рецепторы и мембраносвязанные ферменты, восстанавливать нейромедиаторный баланс и функционирование ионных каналов, уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, повышать энергетический статус клетки [5,6,12,13,14,16,23]. Через эти механизмы, оказывая влияние на совокупность химических и физических процессов и обеспечивая необходимое сопряжение основных ее элементов (рецепторы, ионные каналы, ферменты и др.), ЭМГПС способен воздействовать на функционирование клеточных структур, связанных с передачей информации и развитием различных патологических состояний.

Механизм противосудорожного действия ЭМГПС определяется его влиянием на процессы свободно-радикального окисления, клеточную гипоксию и усилением действия ГАМК. Показано, что ЭМГПС при судорогах и ишемии снижает повышенный уровень продуктов ПОЛ и предотвращает NO генерацию

[26,31]. ЭМГПС не обладает прямым аффинитетом к ГАМК рецепторам, но оказывает на них модифицирующее действие, усиливая их способность к связыванию [17,30] и является, таким образом, модулятором, который аллостерически потенцирует ГАМК рецептор по механизму мембрано-рецепторного взаимодействия.

Известно, что различия в эффектах дженерических препаратов, в основном, могут быть связаны или с разницей в технологии синтеза их субстанций, которые определяют тонкие различия в кристаллической структуре и конформации действующего соединения, или в особенностях технологии приготовления и состава лекарственной формы препарата, например, наличие вспомогательных веществ и примесей. С этими причинами могут быть связаны и выявленные в настоящем исследовании различия в противосудорожных и противогипоксических эффектах Астрокса и Мексидола в инъекционных лекарственных формах.

Литература:

1. Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах (клинико-экспериментальное исследование). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3: 2: 34-44.
2. Алиев А.Н. Характеристика противосудорожной активности в ряду производных 3-оксипиридина (руководитель — Т.А. Воронина): Автореф. дис. канд. мед. наук. Баку. 1987; 21.
3. Бадалян О.Л., Авакян Г.Н., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Возможности использования комбинации карбамазепина и мексидола у подростков. Труды II Восточно-европейской конференции «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». Гурзуф 2000; 260-262.
4. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Алиев А.Н., Кузьмин Е.И., Тилекеева У.М., Ахмедов Э.Ф., Дюмаев К.М. Зависимость между химическим строением и противосудорожной активностью производных 3-оксипиридина. Фармакол и токсикол. 1987; 1: 27-30.
5. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Маркина Н.В., Таранова Н.П., Алиев А.Л., Соколова Н.Е., Нилова Н.С. Возможные механизмы действия мембрано-активных веществ с антиоксидантными свойствами в экстремальных ситуациях. Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. М 1990; 54-77.
6. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009; 180: 6: 1-4.
7. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. Глава 14. ФГБУ «НЦЭСМИ» Минздравсоц-
8. Воронина Т.А., Островская Р.У., Гарибова Т.Л. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Издание: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России. Москва. Часть 1. Глава 17. 2012; 276-296.
9. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журн неврол и психиат. 2012; 12: 86-90.
10. Гаевый М.Д., Погорелый В.Е., Арлыт А.В. Противоишемическая защита головного мозга антиоксидантами группы 3-оксипиридина. Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». 1997; 52.
11. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Патент. Ноотропное средство. №1761146, 1985.
12. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М. 1995; 271.
13. Еременко А.В. Роль мембранотропных свойств производных 3-оксипиридина в фармакологическом эффекте. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М. 1988; 22.
14. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинат содержащего производного 3-оксипиридина. Бюл экспер биол и мед. 1993; 3: 259-260.
15. Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Алиев А.Н., Смирнов Л.Д., Крыжановский Г.Н., Браславский, В.Е., Никушкин Е.В. Об электрофизиологических и биохимических механизмах противосудорожного действия антиоксиданта из класса 3-оксипиридина. Бюл экспер биол и мед. 1986; 12: 663-665.
16. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Ковалева Л.А. Активность липидной пероксидации в динамике черепно-мозговой травмы и ее коррекция мексидолом. Труды 4-й научно-практической конференции с международным участием. Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека. Смоленск. 2005; 283-284.
17. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.Л., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание N3-диазепама в мозге инбредных мышей. Химико-фарм журн. 1987; 2: 134-137.
18. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Дюмаев К.М., Руденко Г.М., Морозов Г.В. Патент. Противосудорожное средство. №1777878.1984.
19. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. Патент. Лекарственное средство для лечения наркоманий. №2159615. 1999.
20. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. Патент. Церебропротекторное лекарственное средство. № 2145855, 1989.
21. Стойко М.И. Изучение возможности применения вальпроата натрия, антиоксиданта мексидола и их комбинации для лечения и профилактики вторично-генерализованных припадков при эпилепсии (руководитель — Т.А. Воронина): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2002; 23.
22. Тилекеева У.М. Психотропные свойства производных 3-оксипиридина (руководитель — Т.А. Воронина). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1986; 20.
23. Щулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. Журн неврол и психиат. 2012; 2: 35-39.
24. Яснецов В.В. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс. Вестник ВолГМУ. 2009; 2: 72-73.
25. Яснецов В.В., Воронина Т.А. Действие семакса и мексидола на модели ишемии мозга у крыс. Экспер и клин фармакология. 2009; 22: 1: 68-70.

26. Bashkatova V., Narkevich V., Vitskova G., Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during pentylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27: 487-492.
27. European Medicines Agency (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2001 July.

References:

1. Avakian G. G., Nerobkova L. N., Oleynikov O. M., Voronina T. A., Avakian G. N., Gusev E. I. Possible applications of valproate and antioxidant with secondary generalized seizures (clinical and experimental study) (in Russian). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2011; 3: 2: 34-44.
2. Aliyev A. N. Characteristics of anticonvulsant activity in a series of 3-hydroxypyridine (head — T. A. Voronina) (in Russian): Abstract. Dis. Ph.D. Baku. 1987; 21.
3. Badalyan O. L., Avakian G. N., Voronina T. A., Nerobkova L. N. The possibility of using a combination of carbamazepine and mexidolum adolescents. Proceedings of the II East European Conference Epilepsy and Clinical Neurophysiology (in Russian). Gurzuf 2000; 260-262.
4. Voronina T. A., Smirnov L. D., Aliyev A. N., Kuzmin E. I., Tilekeeva U. M., Ahmedov E. F., Dumas K. M. The relationship between the chemical structure and anticonvulsant activity of 3-hydroxypyridine (in Russian). *Pharmacol and Toxicology*. 1987; 1: 27-30.
5. Voronina T. A., Nerobkova L. N., Markina N. V., Taranov N. P., Aliyev A. L., Sokolov N. E., Nilov N. S. Possible mechanisms of action of membrane-active substances with antioxidant properties in extreme situations. Cellular mechanisms of implementation pharmacological effect (in Russian). Moscow. 1990; 54-77.
6. Voronina T. A. Mexidol. Main neuropsychotropic effects and mechanism of action (in Russian). *Pharmateka*. 2009; 180: 6: 1-4.
7. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Methodological recommendations for Preclinical Study of the anticonvulsant activity of the drugs. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products (in Russian) Part 1, Chapter 14. FGBU "NCESMP" Health Ministry of Russia. Moscow. 2012; 235-250.
8. Voronina T. A., Ostrovskaya R. U., Garibov T. L. Guidelines for pre-clinical study of drugs with neuroprotective action type. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products (in Russian). Part 1. Chapter 17. Edition: FGBU "NCESMP" Health Ministry of Russia. Moscow. 2012; 276-296.
9. Voronina T. A. Mexidol: spectrum of pharmacological effects (in Russian). *Journal neur and psych*. 2012; 12: 86-90.

28. Food and Drug Administration (FDA), U.S. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products — general considerations. Washington. 2003.
29. Pitkänen A., Schwartzkroin P. A., Moshé S. L. Models of Seizures and Epilepsy. Academic Press. 2005; 712.
30. Voronina T. A., Seredenin S. B. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative. *Ann Ist Super Sanita*. 1988; 24: 461-466.
10. Gaeva M. D., Pogorelyi V. E., Arlt A. V. Anti-ischemic protection of the brain antioxidant group 3-hydroxypyridine. New trends of drug development (in Russian). Congress Man and Medicine. 1997; 52.
11. Dumas K. M., Voronina T. A., Smirnov L. D. Patent. Nootropics (in Russian). №1761146, 1985.
12. Dumas K. M., Voronina T. A., Smirnov L. D. Antioxidants in prophylaxis and therapy of CNS pathologies (in Russian). Moscow. 1995; 271.
13. Eremenko A. V. Role membranotropic properties of 3-hydroxypyridine in the pharmacological effect (in Russian). Abstract. diss. Ph.D. Moscow. 1988; 22.
14. Lukyanova L. D., Atabaeva R. E., Shepeleva S. Y. Bioenergy mechanisms antihypoxic action succinate containing a 3-hydroxypyridine (in Russian). *Bull Experiment biol and med*. 1993; 3: 259-260.
15. Nerobkova L. N., Voronina T. A., Aliyev A. N., Smirnov L. D., Kryzhanovsky G. N., Braslavsky V. E., Nikushkin E. V. On the electrophysiological and biochemical mechanisms of anticonvulsant action of antioxidant from the class of 3-hydroxypyridine (in Russian). *Bull Experiment biol and med*. 1986; 12: 663-665.
16. Novikov V. E., Kulagin K. N., Kovaleva L. A. Activity of lipid peroxidation in the dynamics of traumatic brain injury and its correction mexidolum. Proceedings of the 4th scientific-practical conference with international participation. Reactive oxygen species, nitric oxide, antioxidants and human health (in Russian). Smolensk, 2005; 283-284.
17. Seredenin S. B., Blednov Y. A., Gordey M. L., Voronina T. A., Smirnov L. D. Influence membrane — modulatory 3-hydroxypyridine in the emotional stress response and linking H3- diazepam in the brain of inbred mice (in Russian). *Chemical and pharmaceutical J*. 1987; 2: 134-137.
18. Smirnov L. D., Voronina T. A., Dumas K. M., Rudenko G. M., Morozov G. V. Patent. Anti-alcohol agent (in Russian). №1777878.1984.
19. Smirnov L. D., Voronina T. A. Patent. The medicament for the treatment of drug addiction (in Russian). №2159615. 1999.
20. Smirnov L. D., Voronina T. A. Patent. Cerebroprotective medicament (in Russian). № 2145855, 1989.
21. Stojko M. I. Explore the possibility of the use of sodium valproate, and their antioxidant mexidolum and combinations thereof for the

31. Voronina T. A. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. *Neuropharmacology*. Harwood Academic Publishers GmbH U.K. 1992; 2: 51-108.
32. Voronina T. A. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. *New Pharmacological Strategies*. In book: Alzheimer disease: therapeutic strategies. Birkhauser. Boston. 1994; 265-269.
22. Tilekeeva U. M. The psychotropic properties of 3-hydroxypyridine (head — TA Voronina) (in Russian): Abstract. Dis. Ph.D. Moscow. 1986; 20.
23. Shulkina A. V. Mexidol Influence on the development of the phenomenon of excitotoxicity in vitro neurons (in Russian). *Journal Neurology and Psychiatry*. 2012; 2: 35-39.
24. Yasnetsov V. V. Influence of some neurotropic substances on mitochondrial respiration of brain cells in rats (in Russian). *Bulletin VolGMU*. 2009; 2: 72-73.
25. Yasnetsov V. V., Voronina T. A. Action semax and mexidol model of cerebral ischemia in rats (in Russian). Experiment and wedge Pharmacology. 2009; 22: 1: 68-70.
26. Bashkatova V., Narkevich V., Vitskova G., Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during pentylenetetrazole-induced epileptiform model seizures (in Russian). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27: 487-492.
27. European Medicines Agency (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2001 July.
28. Food and Drug Administration (FDA), U.S. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products — general considerations. Washington. 2003.
29. Pitkänen A., Schwartzkroin P. A., Moshé S. L. Models of Seizures and Epilepsy. Academic Press. 2005; 712.
30. Voronina T. A., Seredenin S. B. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative. *Ann Ist Super Sanita*. 1988; 24: 461-466.
31. Voronina T. A. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. *Neuropharmacology*. Harwood Academic Publishers GmbH U.K. 1992; 2: 51-108.
32. Voronina T. A. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. *New Pharmacological Strategies*. In book: Alzheimer disease: therapeutic strategies. Birkhauser. Boston. 1994; 265-269.

АСТРОКС®

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ БОРЬБЫ С ГИПОКСИЕЙ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ



- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Последствия перенесенного инсульта и ЧМТ
- Дисциркуляторная энцефалопатия
- Вегето-сосудистая дистония
- Острая интоксикация антипсихотическими и наркотическими средствами
- Алкогольный абстинентный синдром

ПРОГРАММА ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ

AntiSTROKES

HOMEXPHARM

Сведения об авторах:

Воронина Татьяна Александровна — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова». Адрес: ул. Балтийская, д. 8, Москва, Россия, 125315. Тел: +7(495)6012414. E-mail: voroninata38@gmail.com

Неробкова Любовь Николаевна — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова». Адрес: ул. Балтийская, д. 8, Москва, Россия, 125315. Тел: +7(495)6012414.

Литвинова Светлана Александровна — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова». Адрес: ул. Балтийская, д. 8, Москва, Россия, 125315. Тел: +7(495)6012414.

Гайдуков Игорь Олегович — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова». Адрес: ул. Балтийская, д. 8, Москва, Россия, 125315. Тел: +7(495)6012414.

Авакян Гагик Норайрович — д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

Авакян Георгий Гагикович — к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(915)1879506.

About the authors:

Voronina Tat'yana Aleksandrovna — professor, MD, head of the Laboratory of Psychopharmacology Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: ul. Baltiiskaya, 8, 125315, Moscow, Russia. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Nerobkova Lyubov' Nikolaevna — Ph.D., Senior Research Fellow, Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: ul. Baltiiskaya, 8, Moscow, Russia, 125315. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru.

Litvinova Svetlana Aleksandrovna — Ph.D., Leading Research Fellow, Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: ul. Baltiiskaya, 8, Moscow, Russia, 125315. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: sa_litvinova@mail.ru

Gaidukov Igor Olegovich — Junior Research Fellow, Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: ul. Baltiiskaya, 8, Moscow, Russia, 125315. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: gaidukov01@rambler.ru

Avakyan Gagik Norairovich — MD, Honored Scientist of Russia, Professor of Neurology and Neurosurgery, Medical University RNI MU them NI Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

Avakyan Georgii Gagikovich — MD, PhD, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Medical University RNI MU them NI Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: 79151879506.

ВКЛАД ВЛАДИМИРА АЛЕКСЕЕВИЧА КАРЛОВА В РАЗВИТИЕ НЕВРОЛОГИИ

Михаловска-Карлова Е. П.

*ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России*

«**Н**еврология длиною в жизнь», — так назвал свою статью о В.А. Карлове в юбилейном сборнике научных работ 2001 г. директор НИИ неврологии РАМН, академик РАМН, профессор Н.В. Верещагин. Заканчивается статья такими словами: «Важно то, что мы работаем вместе с одним из видных ученых нашей страны и мира в области неврологии. Это есть факт. Это история, это наше настоящее и в этом наше будущее».

Владимир Алексеевич Карлов родился в городе Орле 5 января 1926 г. в семье земского врача и повивальной бабки. Пережив эвакуацию, после окончания девяти классов 7 ноября 1943 г. был призван в ряды Советской Армии. Далее обычная биография того времени: учеба во 2-м гвардейском минометном училище в г. Москве, затем действующая армия — госпиталь — увольнение на полгода в запас — снова армия, но уже нестроевые войска. В 1946 г. после демобилизации поступил в 1-й Московский ордена Ленина медицинский институт. С 4-го курса занимался в кружке нервных болезней, в течение двух лет был его старостой. Его учителями были знаменитые неврологи Евгений Константинович Сепп и Мария Борисовна Цукер. Е. К. Сепп привил любовь к неврологии и научил филогенетическому подходу к анализу клинических явлений, а М.Б. Цукер «вдохнула» любовь к детской неврологии. Это отразилось в ряде научных исследований В.А. Карлова, в частности в кандидатской диссертации, где был дан онто-филогенетический анализ возрастных особенностей спастического паралича. После окончания с отличием 1-го ММИ В 1952 г. был рекомендован в аспирантуру, но последующие пять лет работал на родной Орловщине в небольшом городке Малоархангельске районным (и, кстати, единственным) невропатологом. В эти годы он опубликовал свои первые статьи в «Журнале невропатологии и психиатрии»: «Патофизиологический анализ больного с имитационными синкинезиями» в 1955 г. и «О локализации некоторых вегетативных функций в коре головного мозга»



Владимир Алексеевич Карлов за рабочим столом.

в 1956 г. Аспирантуру по неврологии проходил в клинике нервных болезней НИИ педиатрии МЗ РСФСР (в настоящее время — МНИИ педиатрии и детской хирургии) под руководством известного детского невролога Давида Соломоновича Футера. Здесь была выполнена кандидатская диссертация, в которой им впервые были описаны пароксизмальные параличи не в качестве постприступного явления, а как ингибиторная форма эпилептического припадка. Защита диссертации состоялась в 1961 г. в НИИ неврологии АМН СССР. В 1960 г. организовал и по 1963 г. заведовал неврологическим отделением в г. Раменском Московской обл. С сентября 1963 г. В.А. Карлов работает в Московском государственном медико-стоматологическом университете (в прошлом ММСИ имени Семашко), в должности ассистента, затем профессо-

ра кафедры нервных болезней, а с 1971 по 1999 г. — заведующего вновь созданной кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета, с 1999 г. по настоящее время — профессора кафедры нервных болезней лечебного факультета. В 1969 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Эпилептический статус», в которой удалось проникнуть в патогенез заболевания и предложить новые методы лечения резистентного эпилептического статуса: ИВЛ на мышечных релаксантах плюс сверхдлительный наркоз. Практическим результатом явилось снижение летальности при эпилептическом статусе в Москве с 25% до 7%. На базе городской больницы №6 Бауманского района по его инициативе им совместно с главврачом Б. Я. Шульманом было создано больничное нейрореанимационное отделение.

В.А. Карлов опубликовал свыше 600 научных работ, в т.ч. 15 монографий и руководств для врачей. Под его руководством выполнено 12 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Им создана авторитетная неврологическая школа, основными направлениями которой являются: эпилепсия, неврология лица, нарушения системы гемостаза в неврологической клинике. Все эти направления объединяют идеи клиницизма — приоритета клинических данных и нервизма — признания важнейшей роли нервной системы не только в патогенезе заболеваний самой нервной системы, но и многих других заболеваний, в особенности психосоматических. В.А. Карловым предложено разделить лобную эпилепсию на эпилепсию проекционной моторной коры (джексоновская эпилепсия), премоторной коры и префронтальной коры (префронтальная эпилепсия). Такой подход обоснован как с филогенетических, так и с чисто клинических позиций. Нейрофизиологический аспект изучения префронтальной эпилепсии, включая специальные экспериментальные исследования, привел к концептуальному подходу — пониманию организации антиэпилептической системы, где ключевую роль играет префронтальная кора, как управляющая система мозга. В 2010 г. проф. В.А. Карлов удостоен золотой медали Американского библиографического института за «экстраординарный вклад в проблему Эпилепсия и функциональная организация головного мозга человека». На 10 лет раньше зарубежных ученых (1987) им было выявлено фокальное происхождение генерализованных припадков-абсансов и разработан системный подход к эпилептогенезу.

В.А. Карловым совместно с сотрудниками разработано одно из важнейших направлений в эпилептологии — эпилепсия у женщин.

Профессор В.А. Карлов одним из первых обосновал современные принципы стратегии и тактики лечения эпилепсии, впервые показал дифференцированный и даже противоположный эффект транскраниальной магнитной стимуляции на генерализованные судорожные и абсансные эпилептические припадки. Совместно с Кардиоцентром МЗ РФ им



Коллектив кафедры, возглавляемой проф. В.А. Карловым, 1972 г.

было проведено исследование недифференцируемых бессудорожных пароксизмов, в результате была выделена группа больных, у которых сочетаются как синкопальные, так и эпилептические приступы, а также выявлен паттерн нейрофизиологического состояния мозга у этих больных — максимальное повышение мощности ЭЭГ со сдвигом частот влево. Эти и ряд других данных позволили внести существенный вклад в разработку проблемы «Пароксизмальный мозг», первое выступление по которой им было сделано в 1991 г. на Пленуме Всесоюзного общества неврологов в Киеве, параллельно с А. М. Вейном, в последующем много сделавшим в исследовании этой проблемы.

Результаты исследований по проблеме эпилепсии были обобщены в монографиях: Эпилептический статус (1974), Эпилепсия (1990), Абсансная эпилепсия у детей и взрослых (2005), Стимулсенситивная эпилепсия (2006), Судорожный и бессудорожный эпилептический статус (2007), в фундаментальном труде Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин (2010). Материалы по проблеме неврологии лица отражены в трех монографиях, включая одноименную монографию (1991). Проф. В.А. Карлов обосновал принципиальную концепцию боли при корешковых компрессиях, согласно которой механизм боли связан с усилением антидромного сенсорного потока. Им впервые установлены нейрофизиологические механизмы, объединяющие эпилепсию и невралгию тройничного нерва. В 1998 г. В.А. Карловым был опубликован фундаментальный труд — руководство для врачей «Терапия нервных болезней», в последующем переиздававшийся.

В.А. Карлов является Заслуженным деятелем Науки СССР, членом-корреспондентом РАМН и членом зарубежных научных обществ: Королевского медицинского общества Великобритании, Нью-Йоркской академии наук, Европейской академии эпилептологов.

ПОЗДРАВЛЕНИЕ К ЮБИЛЕЮ В. А. КАРЛОВА

На всем постсоветском пространстве наверное не найдется ни одного невролога/нейрофизиолога/нейрохирурга, которому незнакомо имя Владимира Алексеевича Карлова. 5-го января 2016 г. многочисленные ученики В. А. Карлова поздравили его с 90-летием, а 19 января прошла грандиозная конференция, посвященная этому знаменательному событию. Программа научной конференции была очень разнообразной в связи с тем, что круг интересов юбиляра чрезвычайно широк и включает практически все направления клинической неврологии, разнообразные диагностические и терапевтические аспекты, однако всем известно приоритетное направление исследований Владимира Алексеевича — пароксизмальные состояния, изучением которых он занимался на протяжении всей своей научной деятельности.

Вот уже более 60 лет Владимир Алексеевич является авторитетнейшим отечественным неврологом, ученым с мировым именем, лектором как в студенческой аудитории, так и на циклах усовершенствования врачей, где передает свой колоссальный опыт врачам практического здравоохранения, проходящим усовершенствование на кафедре нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Приблизительный подсчет показал, что за это время В. А. Карлов обучил свыше 25000 врачей! И это только очная аудитория, заочно на книгах проф. Карлова обучались практически все врачи на территории бывшего СССР.

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

То, что профессор Карлов является одним из патриархов отечественной неврологии — неоспоримый факт, так как несколько поколений врачей учились и учатся по его монографиям: «Эпилептический статус» (1974), «Невралгия тройничного нерва» (1980),

«Неотложная помощь при судорожных состояниях» (1982), «Ультразвуковая и тепловизионная диагностика сосудистых поражений нервной системы» (1986) в соавторстве с И. Д. Стулиным и Ю. Н. Богиним, «Терапия нервных болезней» (1987), «Джексоновский припадок» (1988) в соавторстве с Н. М. Маджидовым и В. Е. Бовой, «Эпилепсия» (1990), «Неврология лица» (1991), «Терапия нервных болезней» (1996), «Неврология» (два издания — 2000 и 2002 гг.). Руководство для врачей, выдержавшее четыре издания, «Судорожный эпилептический статус» (2003), «Судорожный и бессудорожный эпилептический статус» (2007), «Абсансная эпилепсия у детей и взрослых» (2005) в соавторстве с В. В. Гнездицким, «Стимулсенситивная эпилепсия» в соавторстве с О. В. Андреевой (2006), национальное руководство для врачей «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин» (2010), выпущенное к 100-летию Российской Противозаболевающей Лиги. Отличительной особенностью монографий Владимира Алексеевича является его щепетильное отношение к семиологии и классификациям, патогенетический подход к проблеме и критический анализ самых современных диагностических и терапевтических подходов, возможность их использования в клинической практике.

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

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

высокая работоспособность позволяет юбиляру постоянно держаться в авангарде ведущих российских неврологов.

Пройден большой путь и это не пустые слова: под руководством дорогого учителя подготовлено и защищено 12 докторских и 36 кандидатских диссертаций (список 1 и 2), многие ученики Владимира Алексеевича — уже пенсионеры, а он продолжает оставаться в строю. К Владимиру Алексеевичу всегда можно обратиться за помощью, проконсультироваться в трудных диагностических и терапевтических ситуациях.

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



Традиционное ежегодное первое заседание СНК кафедры проводит В.А. Карлов (со студентами).

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

Перечисляя регалии В.А. Карлова, всегда остается сомнение: «Все ли перечислено?». Владимир Алексеевич — ветеран Великой отечественной войны, награжден орденами и медалями СССР и России, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный доктор Санкт-Петербургского Научно-исследовательского психоневрологического Института имени В.М. Бехтерева, член Королевского медицинского общества Великобритании, член Нью-Йоркской академии наук, заместитель Председателя правления Российского общества неврологов, вице-президент Российской противозлептической лиги, почетный президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов».

Мы желаем дорогому Владимиру Алексеевичу крепкого здоровья, творческого долголетия, оптимизма и еще долгих лет плодотворной совместной работы!

**Коллектив кафедры нервных болезней
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова**

ПОЗДРАВЛЕНИЯ В.А. КАРЛОВУ ОТ СОТРУДНИКОВ КАФЕДРЫ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА МГМСУ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА

Одним из чрезвычайно привлекательных качеств нашего дорогого юбиляра является способность оценить и отметить достоинства и талант своих коллег по профессии. Подобная объективность присуща далеко не всем представителям врачебного сообщества. Способность радоваться успехам других, поддержка их не только в удачные, но и в трудные времена, отстаивание их интересов и приоритетов даже в непростых ситуациях, когда, к сожалению, порой превалирует пресловутый принцип «нет пророка в своем отечестве» — в подобных случаях Владимир Алексеевич подчеркивал инновационность идей таких известных неврологов России как А.М. Вейн, Я.Ю. Попелянский и др. Такой «неврологический патриотизм», на наш взгляд, делает честь не только самому юбиляру, но и многочисленным ученикам его клинической школы.

**Заведующий кафедрой нервных болезней
лечебного факультета
МГМСУ им А.И. Евдокимова
профессор, д.м.н. И.Д. Стулин**

Кем является для меня Владимир Алексеевич? Прежде всего — учитель, так как еще задолго до очного знакомства с В.А. Карловым моими настольными книгами были «Терапия нервных болезней» (1987) и «Эпилепсия» (1990). Также ежегодно, практически в каждом выпуске журнала «Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова», под номером 6 публиковалась его статья по эпилепсии с глубоким пато/электрофизиологическим анализом. Очное знакомство многократно предвосхитило мои ожидания! Владимира Алексеевича отличает потрясающая работоспособность, он в любой обстановке не прекращает изучать литературу (в самолете, в перерыве ученого совета и т.д.), постоянно в курсе всех новейших достижений, он клиницист, практикующий врач энциклопедических знаний, клинические разборы профессора Карлова — чрезвычайно глубоки и одновременно лаконичны! Важнейшее качество юбиляра — отстаивание интересов Российской неврологической науки, и последние международные политические события показывают, насколько он прав! Счастлив, что мне удалось на протяжении

более 25 лет работать с этим замечательным человеком! Дорогой Владимир Алексеевич, желаю Вам здоровья, творческого долголетия, оптимизма!!!

**Профессор кафедры нервных болезней
лечебного факультета
МГМСУ им А.И. Евдокимова
д.м.н. П.Н. Власов**

«Какой он: Владимир Алексеевич Карлов?». Это уникальный человек, в котором сочетаются энциклопедические знания и человечность, профессионализм и доброта, целеустремленность и юмор; это неутомимый труженик и жизнелюб.

**Профессор кафедры нервных болезней
лечебного факультета
МГМСУ им А.И. Евдокимова
д.м.н. И.А. Жидкова**

Владимир Алексеевич — замечательный человек и педагог. Будучи студенткой, я посещала два кружка: кружок факультетской терапии и нервных болезней. Каким образом он узнал об этом, мне не известно, но меня поразили его слова: «Определись, подумай. Не разбрасывайся!» И я выбрала неврологию. Люблю свою специальность, люблю студентов.

Спасибо ему большое!

**Доцент кафедры нервных болезней
лечебного факультета
МГМСУ им А.И. Евдокимова
к.м.н. Г.А. Коваленко**

Впервые я увидел Владимира Алексеевича Карлова 35 лет назад, будучи еще студентом на лекциях по неврологии. С первых слов он мог захватить аудиторию не только прекрасной речью, но и глубоким анализом всех аспектов диагностики и этиологии болезней нервной системы. Это поселило во многих моих сокурсниках желание стать неврологами, глубже постичь секреты профессии врача. Еще большее удивление во мне, начинающем неврологе, вызвало внимание Владимира Алексеевича к пациентам, — он всегда уточнял анамнестические данные и полностью осматривал неврологический статус, при этом не создавалось ощущение недоверия для лечащего

врача, а воспринималось это как стремление к совместному поиску «истины». Его слова о необходимости полного сбора анамнеза и полного неврологического осмотра — продолжение классической русской неврологической школы — позволило заложить крепкий фундамент для дальнейшего строительства кафедры нервных болезней МГМСУ. Уже в последующем, когда я стал сотрудником кафедры, можно было понять секреты Владимира Алексеевича, он постоянно стремился разобраться во всех новинках медицины. И это всегда меняло содержание лекционного материала, позволяя держать учебный процесс на столь высоком профессиональном уровне.

**Доцент кафедры нервных болезней
лечебного факультета
МГМСУ им А. И. Евдокимова
к.м.н. А.О. Мнушкин**

Глубокоуважаемый Владимир Алексеевич!

Сказать, что я ценю Вас за Ваши обширнейшие познания не только в неврологии, но и во всей медицине, значит — ничего не сказать. Обратите Ваше внимание, что своим учителем Вас считают не только Ваши прямые ученики (аспиранты, докторанты), а многие из тех, кому посчастливилось работать рядом с Вами. Мне в этом повезло. Спасибо Вам, и пусть нам доведется совместно работать как можно дольше. Учиться никогда не поздно.

**Профессор кафедры нервных болезней
лечебного факультета
МГМСУ им А. И. Евдокимова
д.м.н. Р.С. Мусин**

Владимир Алексеевич — человек энциклопедических знаний, непревзойденный клиницист и, что не менее важно, обаятельный и галантный джентельмен! Желаю ему еще долгих и плодотворных лет на неврологическом поприще на благо его пациентов и учеников!

**Доцент кафедры нервных болезней
лечебного факультета
МГМСУ им А. И. Евдокимова
к.м.н. А.Г. Сазонова**

Владимир Алексеевич Карлов — великолепный клиницист и выдающийся ученый, один из корифеев московской и отечественной неврологической школы эпилептологии, замечательный педагог и руководитель, во многом определил для нас, молодых специалистов, выбор направления профессионального развития. У него мы учились клиническому подходу на осмотрах в неврологическом отделении и при клинических разборах, тщательный и углубленный анализ каждого случая помогал нам развивать собственное клиническое мышление. Педагогический талант Владимира Алексеевича позволяет не только донести до слушателей суть проблемы, но и увлечь анализом, логикой, широтой охвата материала. В аспирантуре, приступая к научной работе, я всегда имел перед собой его пример классического научного подхода к решению исследовательских задач.

**Ассистент кафедры нервных болезней
лечебного факультета
МГМСУ им А. И. Евдокимова
к.м.н. С.А. Труханов**



В.А. Карлов на рабочем месте с сотрудниками кафедры,
9 мая 2013 г.