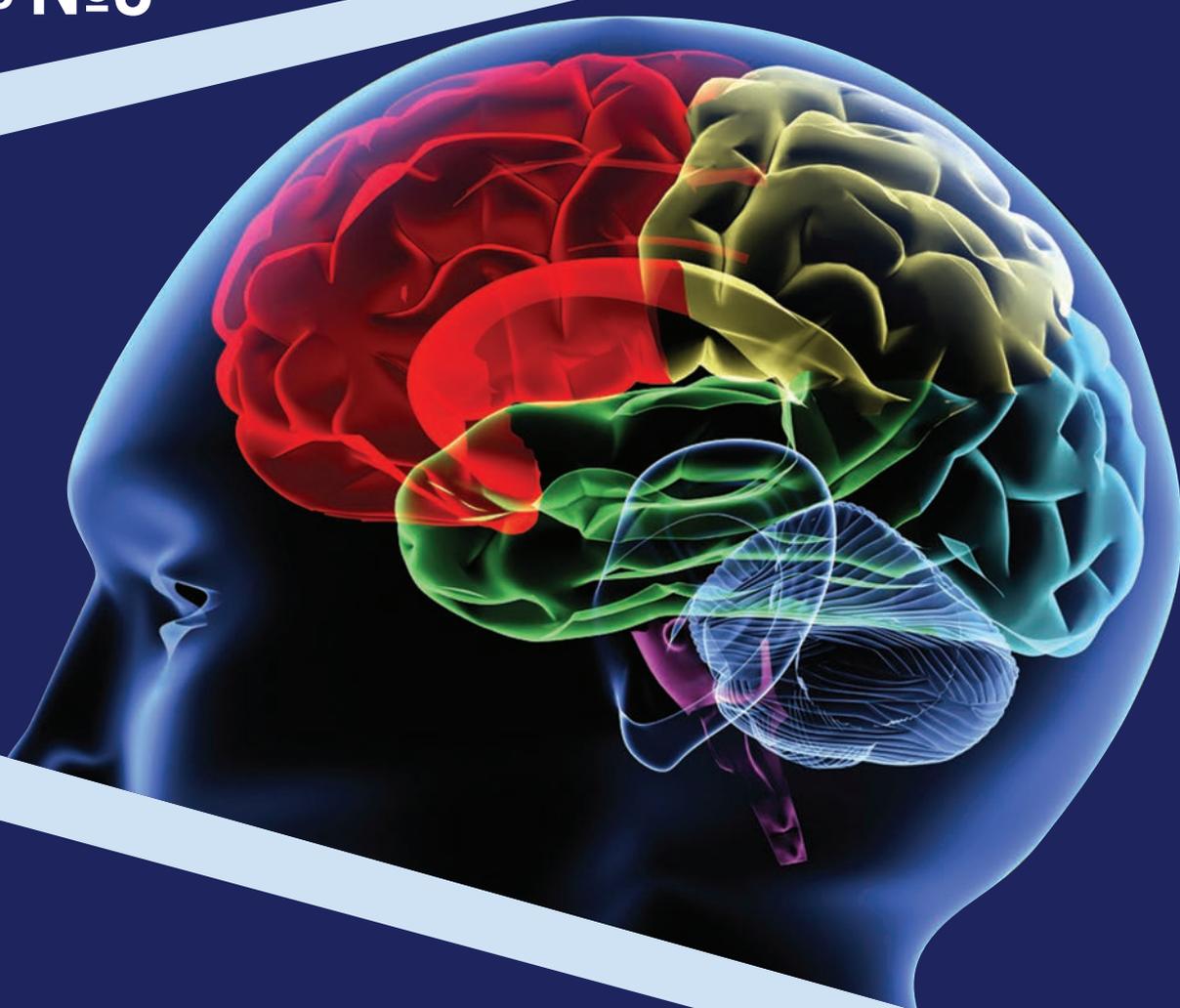


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2016 Том 8 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №3

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

**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](http://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 главного редактора журнала д.м.н., проф. Г.Н. Авакяна* 3

**Новости** 4

**Оригинальные статьи**

- Белоусова Е. Д.  
*Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции: в фокусе — перампанел* 6
- Соломатин Ю. В., Рублёва Ю. В.  
*Лечение депрессии селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с эпилепсией* 11
- Литвинова С. А., Воронина Т. А., Кудрин В. С., Гайдуков И. О., Неробкова Л. Н., Писклова М. В., Авакян Г. Г., Жмуренко Л. А.  
*Изучение электрофизиологических и нейрохимических механизмов противосудорожного эффекта нового оригинального соединения ГИЖ-298* 19
- Шнайдер Н. А., Шилкина О. С., Петров К. В., Дюжакова А. В., Маруева Н. А.  
*Частота встречаемости клинических фенотипов юношеской миоклонической эпилепсии: пилотное исследование в сибирском федеральном округе* 27
- Липатова Л. В., Бутома Б. Г., Капустина Т. В.  
*Выбор антидепрессантов для лечения ассоциированных с эпилепсией депрессивных расстройств* 34
- Зыков В. П., Каширина Э. А., Наугольных Ю. В.  
*Новые возможности терапии тикозных гиперкинезов с использованием препаратов антиконвульсантного ряда* 45
- Миронов М. Б., Бобылова М. Ю., Абрамов М. О., Красильщикова Т. М., Заваденко А. Н., Щедеркина И. О., Петрухин А. С.  
*Эпилепсия, ассоциированная с эпилептическим миоклонусом век* 52

**Материалы конференции**

- Ежегодная конференция «Актуальные вопросы эпилептологии» в Самаре*  
 Повереннова И. Е.  
*Лев Николаевич Нестеров* 63
- Якунина А. В., Повереннова И. Е.  
*Роль терапевтического лекарственного мониторинга при использовании противозипелитических препаратов* 66
- Калинин В. А., Повереннова И. Е., Бекетова Е. М., Громаковская М. А.  
*Математическое моделирование процесса эпилептогенеза в различных возрастных группах* 74

**Резолюция заседания рабочей группы Российской Противозипелитической Лиги**

- Приложение 1.** Эпикриз для передачи пациента, достигшего 18 лет, из детской сети во взрослую практику 86
- Приложение 2.** Карта обследования (Проект) 88

Руководитель проекта – Е. В. Дижневская  
 Шеф-редактор – Е. Н. Стойнова  
 Выпускающий редактор – Н. А. Рамос  
 Издатель: ООО «Ирбис»  
 Тел. (495) 649-54-95  
[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su); e-mail: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru)

Зарегистрирован 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.

Данное издание, выполненное и опубликованное ООО «ИРБИС», содержит статьи, предназначенные для медицинских работников в России. Все права сохранены. Ни одна часть данной публикации не может быть воспроизведена, сохранена в поисковой системе или передана любым способом в любой форме (электронным, механическим, путем копирования, записи или иным способом) без предварительного письменного разрешения ООО «ИРБИС» относительно преимущественных прав, только если это специально не разрешено законом.

Дизайнер – В. Ю. Андреева  
 Корректор – Н. И. Кононова  
 Интернет версия – В. Н. Костров, Т. А. Дорошенко

**Адрес редакции:**  
 125190, Москва, Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66

Редакция 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](mailto:public@akc.ru)

ООО «ИРБИС» и редакция издания не имеют никакого отношения к упомянутым 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 освобождены 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](http://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 Editor-in-Chief prof. G.N. Avakyan* 3

### News

4

### Original articles

Belousova E. D.  
*Impact of antiepileptic drugs on cognitive functions: focus on perampanel* 6

Solomatin Yu. V., Rubleva Yu. V.  
*The selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) as treatment of depression  
in patients with epilepsy* 11

Litvinova S. A., Voronina T. A., Kudrin V. S., Gaydukov I. O., Nerobkova L. N.,  
Pisclova M. B., Avakyan G. G., Zhmurenko L. A.  
*Electrophysiological and neurochemical studies of the mechanisms  
of the anticonvulsant effect of the new original compound GIZH-298* 19

Shnayder N. A., Shilkina O. S., Petrov K. V., Duyzhakova A. V., Marueva N. A.  
*Frequency of clinical phenotypes of juvenile myoclonic epilepsy: pilot study in siberian  
federal district* 27

Lipatova L. V., Butoma B. G., Kapustina T. V.  
*The choice of antidepressants for the treatment of depressive disorders associated  
with epilepsy* 34

Zykov V. P., Kashirina E. A., Naugolnykh Yu. V.  
*Possibilities of tic hyperkinesia therapy using anticonvulsants* 45

Mironov M. B., Bobylova M. Yu., Abramov M. O., Krasil'shchikova T. M.,  
Zavadenko A. N., Shchederkina I. O., Petrukhin A. S.  
*Epilepsy associated with epileptic eyelid myoclonia with or without absences* 52

### Materials of the conference

*The annual conference "Actual problems of Epileptology" in Samara*  
Poverennova I. E.  
*Lev Nikolaevich Nesterov* 63

Yakunina A. V., Poverennova I. E.  
*The role of the therapeutic drug monitoring when using antiepileptic drugs* 66

Kalinin V. A., Poverennova I. E., Beketova E. M., Gromakovskaya M. A.  
*Mathematical modeling of epileptogenesis process in different age groups* 74

### Resolution of the Russian League Against Epilepsy workgroup meeting

84

**Exhibit 1.** *Epicrisis for transfer of a patient, reaching the age of 18,  
from the children care system into the adult practice* 86

**Exhibit 2.** *Examination record (Draft)* 88

Project-manager – E.V. Digevskaya  
Managing editor – E.I. Stoinova  
Copy editor – N.A. Ramos  
Advertising manager – Yu.D. Volodina

Designer – V.Yu. Andreeva  
Proofreader – N.I. Kononova  
Online version – V.N. Kostrov, T.A. Doroshenko

Issuer: IRBIS LLC  
Tel. +7 (495) 649-54-95  
[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su); e-mail: [info@irbis-1.ru](mailto: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.

Publication of manuscripts is free for post-graduate  
students.

The certificate on registration ПИ № ФС77-34885

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

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

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



### Дорогие коллеги!

В третьем номере журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» представлены результаты поиска перспективных противосудорожных химических соединений. Отечественные исследователи продолжают изучение электрофизиологических и нейрохимических механизмов нового оригинального соединения ГИЖ-298. В частности, при моделировании фокальных (парциальных) и вторично-генерализованных судорог в эксперименте это соединение оказывает выраженный противосудорожный эффект на первичные и, особенно, вторичные эпилептические очаги. Авторы выявили усиление противосудорожного эффекта соединения с развитием эпилептической системы, что связывают с повышением синтеза серотонина и дофамина в коре и уменьшением метаболизма последнего в стриатуме.

Особое внимание в этом номере занимают вопросы, посвященные детской и подростковой эпилепсии. Описан редкий тип приступов – синдром навязчивых движений глаз, ассоциированный с эпилептическим миоклонусом век (ЭМВ) и предложен алгоритм проведения видео-ЭЭГ-мониторинга.

С учетом роста заболеваемости и распространенности эпилепсии в старших возрастных группах, а также противоречивых и малоинформативных нейрофизиологических констант обычного анализа ЭЭГ, интересны результаты пространственной временной организации биопотенциалов головного мозга у больных с эпилепсией пожилого возраста в сравнении с лицами той же возрастной группы без этой патологии. Авторы указывают на то, что показатель спектральной мощности значимо различается у больных с эпилепсией пожилого возраста и это может являться клинико-нейрофизиологическим предиктором степени активности эпилептического процесса.

Когнитивные нарушения при эпилепсии являются мультифакторными, они обусловлены как этиологией эпилепсии и воздействием эпилептических приступов, так и побочными эффектами ПЭП. В публикуемой статье обсуждаются результаты рандомизированного двойного слепого исследования, посвященного когнитивным эффектам перампанаела в лечении фокальных эпилептических приступов у подростков. Его применение способствовало улучшению качества эпизодиче-

ской памяти, при этом снижение когнитивных функций было незначительным.

Две статьи номера посвящены выбору антидепрессантов при лечении ассоциированных с эпилепсией депрессивных расстройств. Авторы подтверждают эффективность и безопасность применения антидепрессанта эсциталопрама у больных эпилепсией с депрессивными расстройствами, который способствует регрессу депрессивной симптоматики, улучшая контроль припадков и самооценку состояния пациентами.

В этом выпуске журнала представлены также материалы очередной ежегодной конференции «Актуальные вопросы эпилептологии» (г. Самара, 23 марта 2016 г.), посвященной памяти профессора Льва Николаевича Нестерова. Л. Н. Нестеров – один из основоположников развития стереотаксической и функциональной нейрохирургии в стране. Основные направления его научных исследований касались изучения клиники, патогенеза и хирургического лечения эпилепсии и гиперкинезов. Среди теоретических разработок профессора Л. Н. Нестерова особое место занимает концепция о формировании эпилептических систем. Конкретная роль в эпилептогенезе отводится различным эволюционным уровням: неокортикальному, ринэнцефальному, дизэнцефальному, мозжечковому и стволу.

7-8 октября 2016 г. в Сочи в рамках VII Международного Форума эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС состоялось заседание рабочей группы Российской Противозепилептической Лиги по проблеме преемственности оказания медицинской помощи пациентам, страдающим эпилепсией, при переходе из детской практики во взрослую сеть. Участники форума, руководствуясь международным и российским опытом, обсудили задачи, стоящие перед российским медицинским сообществом в области диагностики, профилактики и лечения эпилепсии у подростков и их последующей передачи под наблюдение во взрослую сеть и приняли резолюцию, которая представлена в этом номере журнала.

Уважаемые читатели, печатная версия журнала распространяется по всей территории Российской Федерации и поддерживается Интернет-сайтом [www.epilepsia.ru](http://www.epilepsia.ru) с полнотекстовыми материалами в HTML- и PDF-форматах в свободном доступе.

С наилучшими пожеланиями,

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

## Генная технология помогла купировать эпилепсию у крыс

На пути к лечению эпилепсии сделан важнейший шаг. При помощи генной терапии британские ученые смогли всего за месяц полностью избавиться от симптомов эпилепсии у подопытных крыс.

По словам экспертов, следующий этап – клинические исследования терапии и ее возможного применения для лечения людей.

Основное ноу-хау группы ученых из университетского колледжа Лондона – разработанный механизм контроля над поведением отдельно взятых клеток мозга с целью предотвращения эпилептических припадков.

Исследователи хирургическим путем добавили в мозг подопытных крыс и мышей «успокаивающий» вирус, который передал маленькие секции ДНК в генетический код нескольких тысяч нейронов. Через две недели у крыс значительно сократилось число эпилептических припадков, а через месяц у подопытных мышей не обнаружилось никаких симптомов заболевания.

## Бионическое лечение эпилепсии – новый метод

Ученые ведут разработку устройства, позволяющего возвращать память. Уже прозвучали первые заявления о том, что это может произвести революцию в медицине.

Команда неврологов и биоинженеров из университета Южной Калифорнии в настоящее время проводит работы по созданию специального нейроимплантата, который позволит не только улучшить, но и даже вернуть человеку память, особенно при заболевании эпилепсией.

Имплантат предполагается помещать в височную долю головного мозга для того, чтобы тот записывал воспоминания человека.

Это устройство уже было успешно опробовано на подопытных крысах и обезьянах, что еще раз подчеркивает его важность как бесценного элемента лечения множества неврологических заболеваний. Команда исследователей заявляет, что в основе работы имплантата – своего рода перекодировка кратковременных воспоминаний в долговременные, а это процедура исключительной сложности, которая производится в т.н. гиппокампе.

Именно различные повреждения гиппокампа, вызванные рядом неврологических болезней (эпилепсией, болезнью Альцгеймера), и приводят к потере памяти. Сам имплантат выглядит как маленький чип, вживляемый в гиппокамп. Там он записывает электрические сигналы, являющиеся кратковременными воспоминаниями. Затем сигналы отсылаются на компьютер, перекодирующий их в долговременные воспоминания и отсылающий их на второй чип имплантата. Процесс можно сравнить с переводом, где в роли слов выступают воспоминания человека, а в роли переводчика – компьютер.

По материалам *MedicalDaily.com*

Один из исследователей – доктор Роберт Уайк сообщил, что подобное в истории медицины произошло впервые. Ученые продолжают тестировать метод на животных, после чего перейдут к клиническим испытаниям с людьми.

По информации Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день около 50 млн человек в мире страдают от этого заболевания и 90% из них проживают в развивающихся странах.

Несмотря на то что эпилепсия известна науке еще с древнейших времен, для 30% больных до сих пор не существует медикаментозного лечения. Специфика их заболевания такова, что лечение, которое помогает остальным больным с эпилепсией сдерживать припадки, для них неэффективно. Для этих людей единственным выходом пока что является хирургическое удаление пораженной части мозга или же электрическая стимуляция клеток.

По материалам *Science Translation Medicine*.

## Новые возможности создания препаратов для лечения эпилепсии

Американским ученым удалось обнаружить молекулярный переключатель нейронов. В будущем это открытие, возможно, позволит создавать новые препараты для лечения эпилепсии.

Иногда лекарства не воздействуют на больных эпилепсией. В последние десятилетия в таких случаях врачи прописывают пациентам так называемую кетогенную диету, которая исключает углеводы, восполняя их высоким потреблением жиров. В результате частота приступов эпилепсии снижается.

Дело в том, что углеводы – основная пища нейронов. Если ее недостает, они переключаются на производные метаболизма жиров, а такое питание значительно снижает их возбудимость. Однако механизмы, управляющие этим процессом, не были ранее известны.

Молекулярный переключатель – один из протеинов, который, помимо функции запуска клеточной смерти, регулирует потребление глюкозы различными клетками. Исследователи решили проверить, действует ли он также на нейроны.

Опыты проводились на мышах, генетически модифицированных таким образом, что у них либо не было этого протеина, либо он не регулировал потребление глюкозы. Оказалось, что такие животные достаточно устойчивы к эпилепсии. Выводы пока еще предварительные, но, если ученым удастся продвинуться дальше в понимании этих механизмов, станет возможным создавать лекарства, которые позволят отказаться от кетогенической диеты. По словам врачей, она имеет много отрицательных побочных эффектов.

По материалам *Neuron*

### Ученые создадут универсальную таблетку с помощью 3D-принтера

Ученые из Национального университета Сингапура разрабатывают инновационную технологию создания лекарственных препаратов. Новая технология позволит создавать лекарства, индивидуально подходящие для конкретного пациента. Создавать такие лекарства предложено при помощи 3D-печати. Предполагается, что в одной такой таблетке будут содержаться необходимые дозы всех лекарств, которые следует принимать в течение дня.

Сингапурские ученые разработали специальную программу, которая проводит анализ назначенных препаратов и их дозировку. На основе полученной информации печатается каркас таблетки с необходимыми лекарствами, после чего таблетка покрывается дополнительным защитным слоем. При попадании таблетки в организм внешняя оболочка ее постепенно разрушается, и лекарственные вещества начинают поступать в организм, при чем благодаря строению каркаса лекарства высвобождаются не одновременно. О том, когда начнутся клинические испытания универсальных 3D-таблеток, пока не сообщается. Лекарства, созданные с помощью трехмерной печати, уже выпускаются. В частности, в США с помощью этой технологии начали изготавливать и продавать спритам – средство для борьбы с эпилептическими приступами у детей.

По материалам *GizMag*.

### Медики впервые приблизились к созданию вакцины от эпилепсии

Команда научных работников реализовала эксперимент, благодаря которому специалисты смогли приблизиться к созданию вакцины от эпилепсии.

Как утверждают специалисты, после ряда наблюдений и опытов было установлено, что молекула белка под названием «Y816» позволяет создать первую в мире вакцину от сложного заболевания нервной системы и головного мозга. Данный препарат имеет возможность блокировать нейронную деятельность в височной доле мозга, ответственную за появление недуга. Следует заметить, что авторами разработки стали сотрудники из Университета Дьюка, расположенного в Соединенных Штатах Америки.

Отмечается, что разработка проводилась в течение длительного периода времени. Возможный прорыв будет положен в основу дальнейшей терапии. Джеймс Макнамар и его коллеги утверждают, что причиной возникновения эпилепсии считается нарушение функций белка TtkV. Этот белок покрывает поверхность всех нейронов. При проведении экспериментов врачи создали новую вакцину, механизм действия которой основан на изменении экспрессии данного белка.

В планах у американских специалистов продолжить выполнение работ над лекарством и провести клинические испытания, после чего можно будет наладить серийное производство.

По материалам *HealthVesti.com*.

### Виртуальный мозг поможет при лечении эпилепсии

Ученые из Франции разработали программу, которая моделирует мозг больного эпилепсией и может помочь как в диагностике, так и в лечении болезни. Виртуальный мозг дает возможность понять, как работает заболевание и какая терапия лучше всего подойдет в конкретном случае.

Сейчас для диагностики эпилепсии используются в основном электроэнцефалография и магнитно-резонансная томография, однако они не дают полной картины того, что происходит в мозге пациента. У половины пациентов на МРТ не видно никаких отклонений, поэтому причина болезни остается загадкой. Таким образом, проблема диагностики стоит довольно остро.

Исследователи создали персонализированный виртуальный мозг. К общей для всех моделей базе добавляются индивидуальные данные

пациента – в частности то, каким образом различные отделы мозга организованы и соединены между собой у конкретного больного. С помощью виртуального мозга, используя математические модели мозговой активности, ученые выяснили, в каком месте начинаются конвульсии и каким образом они распространяются. Исходя из этого, можно предугадать, каким образом будет себя вести болезнь в каждом отдельно взятом случае, и поставить диагноз более точно.

Более того, около 30% пациентов с эпилепсией могут быть вылечены только хирургическим путем, так как их заболевание не поддается лечению лекарствами. Операция может быть эффективна только в том случае, если хирург точно знает, где именно и что нужно исправить. Виртуальный мозг даст врачам возможность потренироваться перед операцией, применить

несколько различных вариантов без использования инвазивных методов. С помощью программы есть возможность также просчитать, каким образом мозг будет вести себя после вмешательства, каковы будут последствия операции. Исходя из всего этого, медики смогут выбрать оптимальный именно для этого пациента вариант.

Сейчас виртуальный мозг находится на стадии клинических испытаний. Ученые тестируют его не только на больных с эпилепсией, но и на пациентах с другими заболеваниями мозга – инсультами, рассеянным склерозом, болезнью Альцгеймера, а также другими дегенеративными заболеваниями. В долгосрочной перспективе исследователи хотят предоставить пациентам возможность получать персонализированную терапию, разработанную именно под их заболевание.

По материалам *Neuroimage*.

# ВЛИЯНИЕ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ: В ФОКУСЕ — ПЕРАМПАНЕЛ

Белоусова Е. Д.

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## Резюме

Когнитивные нарушения при эпилепсии широко распространены и являются мультифакторными, они обусловлены как этиологией эпилепсии, так и воздействием эпилептических приступов и побочными эффектами противоэпилептических препаратов (ПЭП). Когнитивные побочные эффекты ПЭП (нарушения внимания, памяти, мышления) — один из самых важных аспектов переносимости хронического лечения эпилепсии, особенно актуальный у детей. Именно отсутствие негативных побочных эффектов является частым аргументом в пользу выбора того или иного ПЭП. Говоря о когнитивных побочных эффектах отдельных ПЭП, мы должны оперировать данными высокого уровня доказательности. Правильно организованные исследования такого рода у детей редки, особенно в отношении «новейших» ПЭП. В статье цитируется и обсуждается рандомизированное двойное слепое исследование Meador K.F с соавт. (2015), посвященное когнитивным эффектам перампанела в лечении парциальных эпилептических приступов у подростков. Исследование показало, что применение перампанела не сопряжено со значительным снижением когнитивных функций и приводит к улучшению качества эпизодической памяти.

## Ключевые слова

Эпилепсия, дети, подростки, когнитивные побочные эффекты, противоэпилептические препараты (ПЭП), перампанел.

Статья поступила: 04.07.2016 г.; в доработанном виде: 09.08.2016 г.; принята к печати: 30.08.2016 г.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Для цитирования

Белоусова Е. Д. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции: в фокусе — перампанел. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 6-10.

### IMPACT OF ANTIEPILEPTIC DRUGS ON COGNITIVE FUNCTIONS: FOCUS ON PERAMPANEL

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

*Cognitive problems in epilepsy have a multifactorial origin with etiology, seizures, and the «central» side-effects of drug treatment being involved. Cognitive side effects of antiepileptic drugs (AEDs) have been demonstrated to be one of the most important tolerability problems in chronic AED treatment, especially in children with epilepsy. Memory impairments, mental slowing, and attentional deficits are the most frequently reported ones. Neuropsychological profiles of AEDs are important considerations for treatment selection, particularly in children and adolescents. In evaluating studies of the cognitive effects of AEDs we must follow an evidence-based approach, but in the majority of cases, specific data on cognitive functions in children and adolescents with epilepsy are not yet available. A randomized double blind trial on cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures is cited (Meador K. F. et al, 2015) and discussed. In this trial adjunctive perampanel did not have any significant overall negative cognitive effect and was improving episodic memory in adolescent patients with inadequately controlled partial-onset seizures.*

#### Key words

*Epilepsy, children, adolescents, cognitive adverse effects, Antiepileptic drugs, perampanel.*

**Received:** 04.07.2016; **in the revised form:** 09.08.2016; **accepted:** 30.08.2016.

#### Conflict of interests

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

#### For citation

Belousova E. D. Impact of antiepileptic drugs on cognitive functions: focus on perampanel. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 3: 6-10 (in Russian).

#### Corresponding author

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

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

**К**огнитивные функции (син. познавательные от лат. *cognitio* — познание) — высшие мозговые функции: память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности. Пациенты, страдающие эпилепсией, относятся к группе риска по развитию когнитивного дефицита. Как правило, когнитивные нарушения при эпилепсии имеют мультифакторную природу и обусловлены сочетанием этиологии эпилепсии, влияния эпилептических приступов, межприступной и приступной активности на электроэнцефалограмме и нейротоксических эффектов противосудорожных препаратов [8]. Наиболее распространенными когнитивными проблемами при приеме противоэпилептических препаратов (ПЭП), на кото-

рые пациенты или их родители активно предъявляют жалобы, являются седация, сонливость, нарушения памяти и внимания [11]. Существуют когнитивные функции, нарушения которых можно выявить только при правильно организованном обследовании. Так, например, вряд ли пациент предъявит нам жалобы на нарушения пространственной ориентации, на нарушения скорости речи или на нарушения отсроченной зрительной памяти. Для выявления этих не менее важных нарушений когнитивных функций необходимо целенаправленное специализированное нейропсихологическое тестирование [7].

Впервые проблема влияния ПЭП на когнитивные функции стала обсуждаться в 70-е годы XX века, что, возможно, было связано с увеличением их числа. Именно в эти годы в лечении эпилепсии стали при-

меняться карбамазепин и вальпроат. Проблема актуальна и в настоящий момент, так как так называемые «новые» АЭП по эффективности не превышают традиционные. Выбор препарата все чаще основывается на особенностях переносимости у каждого конкретного пациента. Известно, что нейротоксические эффекты по значимости лидируют среди побочных эффектов [8]. Особенно остро стоит вопрос потенциально негативного влияния ПЭП на когнитивные функции развивающегося мозга, то есть, в лечении эпилепсии у детей. Родители пациентов-детей, как правило, чрезвычайно и чрезмерно обеспокоены возможными негативными последствиями назначения ПЭП. Требуется отдельная беседа о том, что степень потенциального отрицательного воздействия ПЭП чаще всего компенсируется эффектом от прекращения судорог. В беседе врач должен оперировать научными данными с высоким уровнем достоверности. К сожалению, мы должны констатировать, что такие данные, особенно сравнительного характера, есть далеко не всегда.

Объективная оценка результатов исследований по влиянию ПЭП на когнитивные функции затрудняется следующими факторами [8]:

- эпилептические приступы сами по себе могут оказывать негативное влияние на познавательные функции;
- достижение контроля над приступами способствует улучшению познавательных функций и может нивелировать негативное воздействие антиконвульсанта;
- результаты исследований значительно варьируют в зависимости от выбранной методики обследования пациентов;
- группы обследованных пациентов чрезвычайно разнородны по возрасту, по формам эпилепсии, по наличию резистентности, этиологии и т.д.
- исследования часто носят краткосрочный характер.

Несмотря на все сделанные оговорки, из всего объема знаний, посвященного данному вопросу, можно сделать следующие общие выводы [2,3,7,8,11]:

- все антиконвульсанты обладают потенциальным отрицательным влиянием на когнитивные функции;
- политерапия сопровождается более высокой частотой когнитивных нарушений;
- фенобарбитал и фенитоин имеют наиболее негативный когнитивный профиль;
- из «новых» АЭП больше побочных когнитивных эффектов отмечается на топирамате.

В опубликованном в 2016 г. Aldenkamp A. с соавт. обзоре литературы по поведенческим и когнитивным эффектам ПЭП говорится о том, что негативными когнитивными эффектами обладают фенобарбитал, фенитоин, топирамат и зонисамид. В то же время Aldenkamp A. с соавт. приводят данные о позитивных

когнитивных эффектах зонисамида при применении в малых дозах [2]. На взгляд автора данной статьи, данные по зонисамиду по крайней мере противоречивы. Так, в исследовании Guerrini R. с соавт. (2013) говорится об отсутствии негативного влияния зонисамида на словесно-ассоциативные и другие способности, поведенческие/эмоциональные проблемы, эффективность обучения, самостоятельное решение проблем, запоминание инструкций, усвоение информации, словарный запас и работоспособность у детей с парциальной эпилепсией [6]. Нейтральны по отношению к когнитивным функциям вальпроат, карбамазепин, окскарбазепин и габапентин. К ПЭП, оказывающим позитивные когнитивные эффекты отнесены ламотридин и леветирацетам [2].

В обзорах, посвященных когнитивным функциям при приеме ПЭП, обращает на себя внимание отсутствие данных по так называемым «новейшим» ПЭП, одним из которых является перампанел. Перампанел является первым представителем класса селективных, неконкурентных антагонистов ионотропных, чувствительных к  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), глутаматных рецепторов постсинаптических нейронов. Он избирательно воздействует на AMPA-рецептор, подавляя быструю глутаматергическую передачу импульсов [12]. Перампанел был зарегистрирован в России в 2013 г. вскоре после его регистрации в Европе и США. В настоящий момент применяется в РФ по двум показаниям [1]:

1. В составе дополнительной терапии для лечения парциальных приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов;

2. В составе дополнительной терапии для лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше.

В качестве дополнительной терапии препарат снижал частоту приступов на 50% и больше в лечении фармакорезистентной парциальной эпилепсии у 62% пациентов в открытой фазе исследования после 92-й недели применения [4]. В лечении первично-генерализованных тонико-клонических приступов такого же эффекта по уменьшению частоты приступов удалось достичь у 65%. Прекращение приступов достигалось у 31% пациентов с первично-генерализованными приступами [5]. В этих двух исследованиях пациенты 12 лет и старше не обследовались нейропсихологически, а побочные эффекты фиксировались на основании активных жалоб пациентов. При этом сонливость, как основной когнитивный побочный эффект в лечении парциальных приступов (n=442) отмечалась у 9% на дозе 4 мг в сутки, у 16% на дозе 8 мг, и у 18% на дозе 12 мг в сутки (при 7% пациентов на плацебо) [4]. В исследовании, посвященном генерализованным тонико-клоническим приступам, частота сонливости при приеме перампа-

нела составляла 11% (на плацебо 3,7%) [5]. В инструкции по препарату указывается на отсутствие негативного влияния перампанела на когнитивные функции у добровольцев [1]. Тем не менее, учитывая отсутствие точных данных по когнитивным эффектам перампанела, было проведено специальное двойное слепое исследование, посвященное этому вопросу.

**Исследование когнитивных эффектов перампанела в дополнительной терапии парциальных приступов** проводилось в 39 центрах 11 стран Северной Америки, Европы, Азии и Австралии. В исследование были включены пациенты от 12 до 18 лет, страдающие парциальными приступами и без умственной отсталости ( $IQ \geq 70$ ). Критериями исключения были наличие первично-генерализованных приступов, синдрома Леннокса-Гасто, психиатрического диагноза, использование в течение четырех месяцев до начала исследования фенобарбитала, гексамидина или бензодиазепинов и целый ряд других факторов (подробно описано в статье Meador K. F. с соавт. (2015) [10]).

**Дизайн исследования.** После недельного периода наблюдения пациенты делились на две группы — получавшие перампанел и плацебо в соотношении 2 к 1. Доза перампанела титровалась в течение 6 недель, за которыми следовал период приема поддерживающей дозы в течение 13 недель. Ни пациенты, ни медицинский персонал не знали, что именно получает пациент. Перампанел титровался обычным темпом, начиная с 2 мг в сутки по 2 мг в неделю до терапевтической дозы 8-12 мг. При проблемах с переносимостью доза могла быть уменьшена. По завершению слепой фазы пациенты, получавшие плацебо, могли быть с их согласия переведены на перампанел [10].

**Нейропсихологическое тестирование** проводилось с помощью системы автоматизированных тестов когнитивных функций, названной «Когнитивной системой исследования лекарств» (англ. Cognitive Drug Research System, — система CDR). До этого система была валидирована в нескольких популяциях пациентов, она доступна для использования на 60 языках. Устанавливается в компьютер и требует простых ответов на сформулированные вопросы: «Да» или «Нет». Тестирование проводилось за неделю до получения препарата/плацебо, на 10-й и 19-й неделях терапии. Исследование занимало около 20 минут и включало в себя 9 тестов: три теста оценивали внимание, обработку информации и уровень бдительности (или настороженности, англ. — vigilance), три — эпизодическую вербальную память, два — артикуляционную и пространственную рабочую память, и один — невербальную эпизодическую память (узнавание картинок) [10].

Исследователей интересовало, насколько пациенты могут сфокусировать внимание, как долго они могут поддерживать сфокусированное внимание, нарушения эпизодической памяти, скорость запоми-

нания и качество рабочей памяти. Кроме этого, по специальным шкалам оценивалась скорость речи и ловкость рук [10].

**Результаты исследования.** 133 пациента с парциальными приступами (с вторичной генерализацией и без нее) были рандомизированы: 48 на плацебо, 85 на перампанел; 119 пациентов закончили лечение. Пациенты в группе плацебо и в группе перампанела не различались существенно по возрасту, соотношению полов, характеру приступов, числу принимаемых ПЭП. 41,2% пациентов на перампанеле принимали два сопутствующих ПЭП, 17,6% принимали три сопутствующих ПЭП, остальные 41,2% — один ПЭП. В группе перампанела в качестве сопутствующего препарата чаще всего были зафиксированы леветирацетам (43,5%), вальпроат (38,8%), ламотриджин (21,2%) и окскарбазепин (18,8%) [10]. В 83,5% всех случаев пациенты принимали поддерживающую суточную дозу перампанела от 8 до 12 мг.

При анализе результатов двойной слепой фазы не было получено статистически достоверной разницы по общему баллу системы CDR в начале лечения и в его конце между группой перампанела и группой плацебо. Общий балл в группе перампанела составил + 1,6, в группе плацебо — 0,6 балла. Также не было получено значимой разницы в обеих группах в нарушениях внимания и по качеству рабочей памяти. Отмечалось незначительное, но статистически достоверное снижение продолжительности удержания внимания на перампанеле: в начале лечения балл составил 52,8, а в конце — 50,7. В группе плацебо этот показатель увеличился с 53,1 до 54,1 балла. Но качество эпизодической памяти на перампанеле стало лучше (балл увеличился с 52,1 до 55,5), в то время как тот же показатель на плацебо стал хуже (балл снизился с 51,6 до 50,9). Скорость запоминания несколько уменьшалась при применении перампанела (с 23,4 баллов до 22,2), но разница по сравнению с плацебо не была статистически значимой. В оценке скорости речи и письма, а также в ловкости рук различия между группой перампанела и плацебо были минимальными и не имели статистической достоверности [10].

**Обсуждение полученных результатов.** Правильно организованные нейропсихологические исследования, оценивающие влияние ПЭП на когнитивные функции, в педиатрической популяции редки и появились только в последние годы. Мы можем указать на исследование такого рода, посвященное леветирацетаму [9]. Конечно, в трактовке результатов нужно учитывать ситуацию политерапии, и тот факт, что далеко не все когнитивные эффекты терапии обусловлены перампанелом; часть из них может быть результатом приема сопутствующих ПЭП. Тем не менее, исследование демонстрирует обнадеживающие результаты. Прием поддерживающей дозы перампанела в течение 13 недель у подростков с парциальными приступами не приводил к снижению общего балла по Когнитив-

ной системе исследования лекарств. При этом перампанел оказывал позитивное влияние на качество эпизодической памяти, не оказывал негативного влияния на концентрацию внимания, качество рабочей памяти, речь и ловкость рук. Возможно, что перампанел незначительно уменьшал продолжительность концентрации внимания.

В заключение следует сказать, что необходимы дальнейшие исследования, возможно, с расширением батареи нейропсихологических тестов. Также представляется целесообразным проведение исследований, посвященных сравнению когнитивных эффектов перампанела с когнитивными эффектами других ПЭП.

### Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Файкомпа (перампанел). РУ – ЛП-002200.
2. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi F. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord.* 2016; 18 (1): 55-67.
3. Eddy C. M., Rickards H. E., Cavanna A. E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011; 4 (6): 385-407.
4. French J., Krauss G. L., Biton M. D. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized Phase III study 304. *Neurology.* 2012; 79 (6): 589-596.
5. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T. et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. *Neurology.* 2015 Sep 15; 85 (11): 950-7.
6. Guerrini R., Rosati A., Segieth J., Pellacan S., Bradshaw K., Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy *Epilepsia.* 2013; 54 (8): 1473-80
7. Hermann B., Meador K.I., Gaillard W. D., Cramer J. A. Cognition across the lifespan: Antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy & Behavior.* 2010; 17: 1-5.
8. Ijff D. M., Aldenkamp A. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. In *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 111 (3rd series); Pediatric Neurology Part I.* Ed.: O. Dulac, M. Lassonde, and H. B. Sarnat, 2013; 707-718.
9. Levisohn P. M., Mintz M., Hunter S. J. et al. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia.* 2009; 50: 2377-2389.
10. Meador K. F., Yang H., Pina-Garza J. E. et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia.* 2015: 1-9,
11. Mula M. Recent and future antiepileptic drugs and their impact on cognition: what can we expect? *Expert Rev. Neurother.* 2012; 12 (6): 667-671
12. Rogawski MA. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurol Scand.* 2013; 127 (197): 9-18.

### References:

1. Instruction on medical use of the drug Faykompa (perampanel). PL-002200 (*in Russian*).
2. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi F. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord.* 2016; 18 (1): 55-67.
3. Eddy C. M., Rickards H. E., Cavanna A. E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011; 4 (6): 385-407.
4. French J., Krauss G. L., Biton M. D. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized Phase III study 304. *Neurology.* 2012; 79 (6): 589-596.
5. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T. et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. *Neurology.* 2015 Sep 15; 85 (11): 950-7.
6. Guerrini R., Rosati A., Segieth J., Pellacan S., Bradshaw K., Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy *Epilepsia.* 2013; 54 (8): 1473-80
7. Hermann B., Meador K. I., Gaillard W. D., Cramer J. A. Cognition across the lifespan: Antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy & Behavior.* 2010; 17: 1-5.
8. Ijff D. M., Aldenkamp A. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. In *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 111 (3rd series); Pediatric Neurology Part I.* Ed.: O. Dulac, M. Lassonde, and H. B. Sarnat, 2013; 707-718.
9. Levisohn P. M., Mintz M., Hunter S. J. et al. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia.* 2009; 50: 2377-2389.
10. Meador K. F., Yang H., Pina-Garza J. E. et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia.* 2015: 1-9,
11. Mula M. Recent and future antiepileptic drugs and their impact on cognition: what can we expect? *Expert Rev. Neurother.* 2012; 12 (6): 667-671
12. Rogawski MA. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurol Scand.* 2013; 127 (197): 9-18.

### 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.

# ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИИ СЕЛЕКТИВНЫМ ИНГИБИТОРОМ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА (СИОЗС) У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Соломатин Ю. В.<sup>2</sup>, Рублёва Ю. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения Москвы»

## Резюме

Представлены современные возможности лечения депрессии при эпилепсии. Депрессия является одним из наиболее частых психиатрических сопутствующих заболеваний при эпилепсии. Распространённость депрессии варьирует от 10 до 80% и наиболее часто встречается у пациентов с фокальной эпилепсией, резистентной к противосудорожной терапии. Депрессия у пациентов с эпилепсией часто не диагностируется и поэтому не лечится. Описаны ряд общих для эпилепсии и депрессии патогенетических механизмов, такие как нарушение метаболизма некоторых нейротрансмиттеров в ЦНС, в частности серотонина. Исходя из этого наиболее перспективными препаратами в лечении депрессии при эпилепсии в настоящее время являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Представителем этой группы препаратов является эсциталопрам. Цель работы – в несравнительной наблюдательной программе изучить возможности применения препарата эсциталопрама при депрессии у больных с эпилепсией. Материалы и методы. В исследовании приняли участие 68 пациентов в возрасте 19–69 лет с криптогенной и фокальной эпилепсией с различной длительностью заболевания (от 5 лет до 21 года), различными типами приступов и страдающими интериктальной депрессией (от 2 до 5,5 лет). Для оценки депрессии использовалась шкала Монтгомери-Асберг (MADRS). Для оценки степени тяжести состояния больного на момент обследования использовалась глобальная оценка тяжести заболевания (CGI-S) и глобальная оценка психического состояния (CGI-I). В процессе применения эсциталопрама (в дозе 10–20 мг в сут.) все пациенты получали одновременно базисную противосудорожную терапию. За время наблюдения у пациентов с эпилепсией при приёме эсциталопрама не отмечалось проконвульсивного эффекта. Результаты. При оценке динамики выраженности депрессии отмечалась положительная динамика в виде снижения суммарного балла на протяжении всего наблюдения. На фоне применения эсциталопрама не было зафиксировано ухудшение состояния; не отмечалось седативного эффекта, привыкания или пристрастия к препарату; отмечено минимальное лекарственное взаимодействие с антиконвульсантами. Выводы. Результаты данной наблюдательной программы свидетельствуют о безопасном и эффективном лечении эсциталопрамом больных эпилепсией с депрессией, он обладает хорошей переносимостью, низким лекарственным взаимодействием, а также улучшает качество жизни пациентов.

## Ключевые слова

Депрессия, эпилепсия, антидепрессанты, эсциталопрам

Статья поступила: 15.03.2016 г.; в доработанном виде: 24.08.2016 г.; принята к печати: 14.09.2016 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**

Соломатин Ю. В., Рублёва Ю. В. Лечение депрессии селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 11-18.

**THE SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR (SSRI) AS TREATMENT OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH EPILEPSY**

Solomatin Yu. V.<sup>2</sup>, Rubleva Yu. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> State Institution of Health «Polyclinic №1 Moscow Health Department»

**Summary**

*The current possibilities of treatment of depression in epilepsy were represented. Depression is one of the most frequent psychiatric comorbidities in epilepsy. The prevalence of depression ranges from 10 to 80%, and most often found in patients with focal epilepsy resistant to antiepileptic therapy. Depression in patients with epilepsy are not often diagnosed and therefore not treated. A number of common epilepsy and depression pathogenetic mechanisms, such as impaired metabolism of certain neurotransmitters in the central nervous system, especially serotonin was described. Based on this, the most promising drugs in the treatment of depression in epilepsy are now the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), such as escitalopram. **Objective.** The primary objectives were to evaluate the efficacy and safety of escitalopram in treating depressive symptoms. **Materials and methods.** The study involved 68 patients aged 19-69 years with cryptogenic and focal epilepsy and different disease duration (from 5 to 21 years), different types of seizures and suffering depression interictal (between 2 and 5.5 years). Depression Rating Scale of Montgomery-Asberg (MADRS) was used. To assess the severity of the patient's condition at the time of the survey, a global assessment of disease severity (CGI-S) and the global assessment of the mental state (CGI-I) were used. While taking escitalopram (10-20 mg per day.), all patients received basic anticonvulsant therapy. **Results.** During follow-up the patients with epilepsy who took escitalopram, proconvulsant effect were not denoted. In assessing depressive symptoms improved markedly. Against the background of escitalopram no deterioration was marked, no sedation, addiction to the drug was observed, minimum drug interactions with anticonvulsants was registered. **Conclusion.** The results described observation program suggests a safe and effective treatment of escitalopram epilepsy patients with depression, it is well tolerated, low drug-drug interactions, as well as improve the quality of life of patients.*

**Key words**

*Depression, epilepsy, antidepressants, escitalopram.*

**Received:** 15.03.2016; **in the revised form:** 24.08.2016; **accepted:** 14.09.2016.

**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**

Solomatin Yu. V., Rubleva Yu. V. The selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment of depressive disorders in epilepsy. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 3: 11-18 (in Russian).

**Corresponding author**

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

E-mail address: julia2105@rambler.ru (Rubleva Yu. V).

### Введение

Депрессивный синдром характеризуется нарушениями в аффективной сфере – устойчивое немотивированно пониженное настроение, при котором доминируют такие отрицательные эмоции, как тоска, печаль, тревога; наблюдаются сужение круга интересов, ангедония, бессонница или сонливость, заторможенность или ажитация, повышенная утомляемость, психическая и физическая истощаемость, снижение или повышение аппетита, быстрое изменение массы тела, снижение уровня мыслительных процессов. Степень выраженности синдрома может варьироваться от гипотимии до тяжелой тоски, отчаяния. Чувство тоски нередко сочетается с мыслями о надвигающихся несчастьях, смерти и сопровождается расстройством сна, головной болью, болью в области сердца и т.д. Пациентам свойственны мысли о своей малоценности, никчемности, о безысходности сложившейся ситуации, появляется тенденция к суицидальным мыслям и поступкам [4].

Эпилепсия – одно из самых распространенных заболеваний нервной системы, представляющее серьезную медицинскую и социальную проблему [1,6,12].

Депрессия является одним из наиболее частых психиатрических сопутствующих заболеваний при эпилепсии. По данным различных авторов, депрессивные расстройства возникают в 10-80% случаев [7,10,25]. Такой большой разброс частоты встречаемости депрессии объясняется тем фактом, что у пациентов с различными формами эпилепсии и разной степенью тяжести течения заболевания частота встречаемости депрессии различна. Распространенность депрессии достоверно выше у пациентов с эпилепсией, чем в общей популяции. Заболеваемость и распространенность депрессии у больных эпилепсией трудно установить, в основном из-за гиподиагностики депрессивных симптомов. Депрессией страдают от 20 до 55% пациентов с рекуррентными припадками и от 3 до 9% пациентов с контролируемые припадками [21,22]. Сильная ассоциация с депрессией наблюдается у пациентов с фокальной эпилепсией, резистентной к противозепилептической терапии. Ни один специфический подтип эпилепсии не показал большей частоты преобладания депрессии по сравнению с другими, и существует тенденция к преобладанию депрессии у больных с височной эпилепсией [24]. В различных исследованиях выявлено, что среди пациентов, страдающих височной и лобной эпилепсией, распространенность депрессии составляет от 19 до 65%. Исследование О. В. Воробьевой о распространенности депрессии с использованием шкалы Центра эпидемиологических исследований (CES-D) у пациентов, страдающих симптоматической фокальной эпилепсией, выявило симптомы депрессии у 44%, в то время как у пациентов, резистентных к терапии, этот показатель достигал 66% [3].

Например, в исследовании Jacoby A. (1996) среди 155 больных с эпилепсией у 33% с продолжающимися приступами и у 6% в ремиссии была выявлена депрессия [20]. По данным Borges E (2011), до 68% (17 из 25) пациентов больных височной фармакорезистентной эпилепсией отмечали эпизоды депрессии [16]. Хотя многие до сих пор считают, что депрессивные расстройства при эпилепсии возникают как реакция на приступы, недавние исследования указывают на сложное взаимодействие между нейробиологическими (в т.ч. генетическими), ятрогенными и психосоциальными факторами [16].

Кроме того, некоторые исследования предложили существование двунаправленной связи между депрессивными расстройствами и эпилепсией [16].

Andres Kanner (2006) описал ряд общих для эпилепсии и депрессии патогенетических механизмов [22]:

1. Структурные изменения головного мозга, такие как атрофия лобных и височных областей, а также изменения в гиппокампе, амигдале, латеральной височной коре, орбитофронтальной и медиально-фронтальной коре, в меньшей степени, в таламусе, базальных ганглиях.

2. Функциональные нарушения в височных и лобных долях на рецепторном уровне (снижении связывания с рецепторами 5-НТ1А в медиальных структурах, ядре шва, таламусе и поясной извилине).

3. Нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

4. Нарушение метаболизма некоторых нейротрансмиттеров в ЦНС, в частности серотонина.

Наряду со структурными и нейрохимическими развитию депрессии при эпилепсии способствуют психосоциальные и ятрогенные факторы.

По данным Gilliam F. et al. (2002), психосоциальные факторы связаны со стигматизацией больных эпилепсией (стигма – «ярлык», «клеймо») [19]. Больные встречаются с ограничениями в разных сферах жизни, в т.ч. при поиске работы, в процессе обучения; и нередко эти ограничения не являются необходимыми для защиты жизни и здоровья больного, а обусловлены недостатком знаний. Нередко, чтобы избежать социальной стигматизации, больные скрывают диагноз. Страхи пациентов с эпилепсией связаны с боязнью умереть или получить травму во время приступа, оказаться ограбленными или беспомощными на улице во время приступа, столкнуться с проявлениями нетерпимости со стороны окружающих. Это нередко приводит к тому, что многие пациенты неделями не выходят из дома и смиряются со своим состоянием, теряя веру в лечение и возможность улучшения своего состояния.

Ятрогенные факторы часто вызывают симптомы депрессии и связаны с приемом противозепилептической терапии. По данным E. Rickards и Andrea E., старые АЭП с большой вероятностью вызывают аффективные расстройства [18]. По данным различных

авторов, при приеме фенобарбитала часто возникают аффективные нарушения. В меньшей степени это характерно для примидона, вигабатрина, фелбамата, леветирацетама, топирамата [28]. Карбамазепин и вальпроаты обладают нормотимическими свойствами, однако тоже иногда могут вызывать депрессивные эпизоды, хотя реже, чем другие ПЭП. Часто депрессивные эпизоды возникают после отмены ПЭП с нормотимическими свойствами, выявляя, таким образом, скрытые нарушения настроения, которые купировались этими ПЭП.

Клинические проявления депрессии при эпилепсии могут имитировать любое из эмоциональных расстройств, включенных в классификацию по МКБ 10 [8]. У большой доли больных эпилепсией депрессия имеет атипичный характер [26,30].

Симптомы депрессии могут быть классифицированы по времени их возникновения по отношению к эпилептическому приступу. Симптомы могут возникать до начала приступа (преиктальный период), как выражение самого приступа (иктальный период), после приступа (постиктальные симптомы), между приступами (интериктальном периоде) [8].

Так, в преиктальном периоде симптомы обычно проявляются как группы дисфорических симптомов. Blanchet P. et al. исследовали изменения настроения на протяжении 56 дней у 27 пациентов [13]. Изменения настроения были отмечены у 22 пациентов в течение 72 ч, предшествующих приступу, и представляли собой симптомы дисфории, раздражительности и тревожности.

Иктальные симптомы депрессии проявляются во время простого парциального приступа. Известно, что психические симптомы проявляются в составе около 25% аур, часть из них (около 15%) содержат в своей структуре симптомы изменения настроения, на первом месте стоят симптомы тревоги или страха, которые являются наиболее частыми типами иктального аффекта, на втором месте по частоте встречаемости стоят симптомы депрессии.

По данным Kanner A. M. с соавт. (2004), около 43% пациентов в постиктальном периоде (до 72 ч после возникновения приступа) испытывали симптомы депрессии, причем у 2/3 эти симптомы сохранялись более 24 ч [27].

Интериктальные депрессивные расстройства являются наиболее частым проявлением аффективных нарушений при эпилепсии. Во многих случаях интериктальная депрессия не соответствует ни одному эмоциональному расстройству по МКБ 10 [14,26,30] и в более половине случаев должны быть классифицированы как атипичная депрессия. Учитывая, что некоторые симптомы депрессии могут быть проявлением самого приступа (иктальные приступы), данный вид симптомов не требует лечения антидепрессантами. Симптомы, возникающие в межприступном периоде, сохраняются длительное время, соответствуют критериям депрессии легкой и средней тяже-

сти, требуют назначения антидепрессантов. В тех случаях, когда диагностированы тяжелые депрессивные расстройства, с суицидальными мыслями и попытками в анамнезе, эпилептические психозы, биполярные аффективные расстройства, пациенты должны наблюдаться психиатром.

Депрессия у пациентов с эпилепсией часто не диагностируется и поэтому не лечится. Также из-за недостаточного количества данных о безопасности приема антидепрессантов при эпилепсии, многие врачи не назначают адекватного лечения при депрессивных расстройствах. Так, в исследовании Kanner A. M. (2000) 60% пациентов с эпилепсией предъявляли жалобы на депрессивные расстройства более одного года, и только 1/3 из них получала лечение в течение 6 мес. после появления симптомов. В остальных случаях терапия не была назначена [26].

Исходя из вышеизложенных общих для эпилепсии и депрессии патогенетических механизмов, связанных с нейротрансмиттерными нарушениями, в частности нарушениями обмена серотонина, норадреналина, дофамина, ГАМК и глутамата, логично предположить, что эффективными и безопасными препаратами для лечения депрессивных расстройств при эпилепсии могут быть антидепрессанты, воздействующие на эти системы, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). [2,9]. Эти патогенетические механизмы являются основными в возникновении депрессивных расстройств и рассматриваются в качестве основы для развития эффекта антидепрессантов. Согласно одной из ведущих теорий, депрессия возникает у пациента при наличии дефицита одного из основных биогенных аминов – серотонина, дофамина и норадреналина. Наибольшее развитие получила концепция развития депрессии при дефиците серотонина. Серотонин отвечает за хорошее настроение (собственно тимоаналептический эффект), осуществляет контроль за импульсивными влечениями и половым поведением, снижает уровень агрессивности, участвует в регуляции сна и аппетита, уменьшает чувствительность к боли [2,11].

Более того, снижение серотонинергической и норадренергической активности облегчает процессы повреждения в эпилептогенном очаге, повышает тяжесть приступов и предрасположенность к их развитию в некоторых моделях эпилепсии на животных. И, напротив, повышение уровня норадреналина и/или серотонина может предотвратить развитие приступа. Это подтверждается некоторыми экспериментальными данными, в частности в исследовании Buchanan G. F. (2014) препараты, которые нарушают синтез норадреналина и серотонина, провоцируют развитие приступов у мышей, в то время как препараты обратного захвата серотонина, способствуют снижению тяжести и частоты приступов и, соответственно, уровню смертности (SUDEP) в эксперименте на мышках [17].

Характеристика приступов	Количество пациентов
ПП	9
СП	15
ВГСП	5
ПП+СП	7
ПП+СП+ВГСП	9
СП+ВГСП	13
ПП+ВГСП	10

**Таблица 1.** Структура приступов.

*Примечание.* ПП – простые парциальные приступы, СП – сложные парциальные приступы, ВГСП – вторично-генерализованные приступы.

Антидепрессант, назначаемый пациентам с эпилепсией и симптомами депрессии должен обладать минимальным лекарственным взаимодействием, хорошей переносимостью и минимальными побочными эффектами, так как пациенты с эпилепсией постоянно принимают противоэпилептическую терапию, и многие из ПЭП влияют на микросомальные ферменты печени.

Таким образом, наиболее перспективными препаратами в лечении депрессии при эпилепсии в настоящее время являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). К ним относится эсциталопрам. Эсциталопрам включает только более активный S-изомер циталопрама, может обеспечивать более значительный и быстрый эффект, чем стандартный препарат. Благодаря тому, что он воздействует лишь на одну нейромедиаторную систему, он имеет меньшее число побочных эффектов, чем препараты, воздействующие на несколько нейромедиаторных систем (норадреналинергическую, дофаминергическую).

Механизм действия СИОЗС заключается в блокаде обратного захвата серотонина, который является естественным процессом сохранения нейромедиатора и регуляции количества свободного нейромедиатора в синаптической щели, что, в конечном итоге, обеспечивает адекватную передачу нервного импульса через синаптическую щель. Эсциталопрам является одним из современных препаратов, относящихся к СИОЗС. Препарат обладает минимальным аффинитетом к гистаминовым, мускариновым и адренергическим рецепторам. Этим объясняется минимальное количество побочных реакций, хорошая переносимость препарата.

Длительное применение эсциталопрама не приводит к развитию толерантности к ингибированию обратного захвата серотонина. Препарат не вызывает синдрома зависимости и реакции отмены.

В настоящее время существующие доказательства эффективности антидепрессантов в лечении депрессивных симптомов, связанных с эпилепсией являются весьма ограниченным [29]. Однако при анализе литературы в нескольких источниках указывается на высокую эффективность в лечении

депрессии у пациентов с эпилепсией препаратами группы СИОЗС.

### Материалы и методы

В период с октября по ноябрь 2013 г. проведена несравнительная наблюдательная программа, в которой были изучены возможности применения препарата эсциталопрама при депрессии у больных с эпилепсией. Критериями включения больных в исследования были: возраст от 18 до 70 лет, наличие клинических проявлений симптоматической (криптогенной) формами эпилепсии, подтвержденных результатами лабораторного и инструментального обследования, готовность пациента участвовать в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 70 лет, перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения со стойким неврологическим дефицитом, выраженные когнитивные нарушения, деменция, перенесенные тяжёлые травматические или воспалительные заболевания головного мозга, беременность, злоупотребление алкоголем, приём наркотических препаратов.

В наблюдении приняли участие 68 пациентов с фокальными формами эпилепсии (криптогенными и симптоматическими): 30 мужчин, 38 женщин в возрасте от 19 до 63 лет с различной длительностью заболевания (от 5 до 21 года), различными типами приступов и страдающими интериктальной депрессией (от 2 до 5,5 лет). Диагноз эпилепсии был установлен на основе Международной классификации эпилепсии (1989). Тип приступов определялся согласно Международной классификации эпилептических приступов (1981). Частота приступов в группе варьировалась от 1-3 раз в мес. до 1-2 раз в год. Структура приступов у пациентов, принявших участие в наблюдении, приведена в таблице 1.

Для оценки депрессии использовалось шкала Монтгомери-Асберг (MADRS). Для оценки степени тяжести состояния больного на момент обследования использовалась глобальная оценка тяжести заболевания (CGI-S) и глобальная оценка психического состояния (CGI-I).

В процессе применения эсциталопрама (в дозе 10-20 мг в сут.) все пациенты получали одновременно

Признаки	Первый визит (скрининг, 0-й день)	Второй визит (через 3 мес.±7 дней)	Третий визит (через 6 мес.±7 дней)
Объективные (наблюдаемые) признаки подавленности	2,6±0,9	1,8±0,6*	1,5±0,5*
Субъективные (высказываемые) признаки подавленности	2,5±1,1	1,9±0,6*	1,4±0,4*
Внутреннее напряжение	2,4±0,9	1,8±0,5*	1,2±0,4*
Ухудшение сна	2,2±1,1	1,6±0,5*	1,2±0,4*
Нарушение аппетита	2,4±1,0	1,7±0,6*	1,5±0,45*
Нарушение концентрации внимания	2,7±1,3	1,7±0,6*	1,1±0,4*
Нарушение интенции в деятельности	2,8±1,2	1,9±0,7*	1,5±0,4*
Утрата способности чувствовать	3,0±1,2	2,2±0,7*	1,6±0,5*
Пессимистические мысли	3,2±1,1	2,2±0,8*	1,7±0,5*
Суицидальные мысли	2,1±1,1	1,6±0,6*	1,1±0,4*
Суммарный балл	25,1±4,5	18,4±3,7*	13,8±3,9*

**Таблица 2.** Результаты шкалы Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (MADRS), (n=68).

*Примечание. Отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем: \* $p < 0,05$  (метод сравнения парных измерений).*

Признаки	Первый визит (скрининг, 0-й день)	Второй визит (через 3 мес.±7 дней)	Третий визит (через 6 мес.±7 дней)
Здоров, отсутствие психических нарушений	0	0	0
Пограничное состояние	1	17	23
Слабо выраженные психические нарушения	20	30	35
Умеренно выраженные психические нарушения	39	20	10
Сильно выраженные психические нарушения	7	1	0
Тяжелое психическое состояние	1	0	0
Крайне тяжелое психическое состояние	0	0	0

**Таблица 3.** Глобальная оценка тяжести заболевания (CGI-S).

Признаки	Второй визит (через 3 мес.±7 дней)	Третий визит (через 6 мес.±7 дней)
Очень большое улучшение	0	3
Большое улучшение	22	41
Небольшое улучшение	45	24
Без изменений	1	0
Небольшое ухудшение	0	0
Большое ухудшение	0	0
Очень большое ухудшение	0	0

**Таблица 4.** Глобальная оценка динамики психического состояния (CGI-I).

базисную противосудорожную терапию. Обследование проводилось до начала лечения антидепрессантами и дважды в динамике (через 3 и 6 мес. после начала лечения). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием Microsoft Excel (Microsoft, США) и статистического программного обеспечения SPSS 15.0 (SPSS: An IBM Company, США). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

За время наблюдения у пациентов с эпилепсией при приёме эсциталопрама не отмечалось проконвульсивного эффекта. При оценке динамики выра-

женности депрессии отмечалась положительная динамика в виде снижения суммарного балла на протяжении всего наблюдения (см. табл. 2).

Через 3 мес. после приёма эсциталопрама эффективность лечения возросла более чем на 28,9% , а через 6 мес. – более чем на 46,7%. За время всего наблюдения отмечался благоприятный профиль переносимости на фоне приёма эсциталопрама.

При оценке степени тяжести состояния больных на момент обследования отмечалась положительная динамика в виде перехода пациентов из групп с сильными и умеренно выраженными психическими нарушениями в группы со слабо выраженными изменениями и пограничным состоянием (см. табл. 3).

За время наблюдения отмечалось общее улучшение состояния у всех больных по сравнению с первым обследованием (см. табл. 4).

Нежелательные явления, развившиеся у больных с эпилепсией при лечении эсциталопрамом, отмечались в виде следующих симптомов: головокружение – у двух пациентов; головная боль – у двух пациентов; сухость во рту – у двух пациентов; тошнота – у трёх пациентов; тахикардия – у трёх пациентов; общая слабость – у одного пациента. На фоне применения эсциталопрама не было зафиксировано ухудшение состояния; не отмечалось седативного

эффекта, привыкания или пристрастия к препарату; минимальное лекарственное взаимодействие с антиконвульсантами. Режим приёма эсциталопрама (10–20 мг в сутки) хорошо переносился пациентами, и сохранялась высокая приверженность к лечению на протяжении всего наблюдения.

Таким образом, результаты описанной наблюдательной программы свидетельствуют о безопасном и эффективном лечении эсциталопрамом больных эпилепсией с депрессией, он обладает хорошей переносимостью, низким лекарственным взаимодействием, а также улучшает качество жизни пациентов.

### Литература:

1. Авакян Г. Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 4: 46–49.
2. Блинов Д. В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28–33.
3. Воробьева О. В. Особенности феноменологии депрессии и подходы к ее лечению у пациентов с эпилепсией. Лечение заболеваний нервной системы. 2014; 3 (15): 17–23.
4. Гусев Е. И., Бурд Г. С., Никифоров А. С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. М. 1999; 691.
5. Калинин В. В. Депрессии при эпилепсии. Современная эпилептология. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2011; 299–311.
6. Карлов В. А. Эпилептология – XX век. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 2: 71–79.
7. Котов А. С. Тревога и депрессия у пациентов с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 3: 58.
8. Лебедева А. В., Меликян Э. Г., Гехт А. Б. Терапия депрессии у больных фокальной эпилепсии (опыт изменения циталопрама). Журн. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 2: 50–56.
9. Липатова Л. В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 20–27.
10. Михайлов В. А. Актуальные вопросы эпилептологии – стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 39–44.
11. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб. 1995; 565.
12. Современная эпилептология: проблемы и решения. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2015; 520.
13. Blanchet P., Frommer G. P. Mood change preceding epileptic seizures. J Nerv Ment Dis. 1986; 174: 471–476.
14. Blumer D., Herzog A. G., Himmelhoch J. et al. To what extent do premenstrual and interictal dysphoric disorders overlap? Significance for therapy. J Affect Disorders. 1998; 48: 215–25.
15. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. Harvard Rev Psychiatry. 2000; 8: 8–17.
16. Borges Gonçalves E., Cendes F. Depression in patients with refractory temporal lobe epilepsy. Arq Neuropsiquiatr. 2011; 69 (5): 775–777.
17. Buchanan G. F. et al. Serotonin neurones have anti-convulsant effects and reduce seizure-induced mortality. J Physiol. 2014 Oct 1; 592 (19): 4395–410.
18. Eddy M., Hugh E. Rickards, Andrea E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. Ther Adv Neurol Disord. 2011; 4 (6): 385–407.
19. Gilliam F. G., Santos J., Vahle V. et al. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? Epilepsia. 2004; 46 (2): 28–33.
20. Jacoby A., Baker G. A., Steen N. et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. community study. Epilepsy. 1996; 37: 148–61.
21. Harden C. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. Neurology. 2002; 59 (6 suppl 4): 48–55.
22. Kanner A. M. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. Epilepsy Currents. 2006; 6 (5): 141–146.
23. Kanner A. M. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis, and aggression in epilepsy. Epilepsia. 2004; 45 (2): 22–7.
24. Kanner A. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. Biol Psychiatry. 2003; 54: 388–398.
25. Kanner A. M., Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? Neurology. 2002; 58 (8 suppl 5): 27–39.
26. Kanner A. M., Kozak A. M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? Epilepsy Behav. 2000; 1 (2): 100–105.
27. Kanner A. M., Soto A. et al. Prevalence and clinical characteristic of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. Neurology. 2004; 62: 708–713.
28. Kanner A. M., Wu J. et al. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. Epilepsy Behav. 2003; 4: 548–552.
29. Maguire M. J. et al. Antidepressants for people with epilepsy and depression. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 3; 12.
30. Mendez M. F., Cummings J., Benson D. et al. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. Arch Neurol. 1986; 43: 766–770.
7. Kотов А. С. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 3: 58.
8. Лебедева А. В., Меликян Э. Г., Гехт А. Б. Журн. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 2: 50–56.
9. Липатова Л. В. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 20–27.
10. Михайлов В. А. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 39–44.

### References:

1. Avakyan G. N. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2014; 4: 46–49.
2. Blinov D. V. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2011; 2: 28–33.
3. Vorob'eva O. V. Lechenie zabolevanii nervnoi sistemy. 2014; 3 (15): 17–23.
4. Gusev E. I., Burd G. S., Nikiforov A. S. Neurological symptoms, syndromes, symptom and disease [Nevrologicheskie simptomy, sindromy, simptomokompleksy i bolezni (In Russian)]. Moscow. 1999; 691.
5. Kalinin V. V. Depression in epilepsy. Modern epileptology. Ed. El Gusev, AB Hecht [Depressii pri epilepsii. Sovremennaya epileptologiya. Pod red. E. I. Guseva, A. B. Gekht (In Russian)]. Moscow. 2011; 299–311.
6. Karlov V. A. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2014; 2: 71–79.
7. Kotov A. S. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2014; 3: 58.
8. Lebedeva A. V., Melikyan E. G., Gekht A. B. Zhurn. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika. 2011; 2: 50–56.
9. Lipatova L. V. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2010; 3: 20–27.
10. Mikhailov V. A. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2010; 3: 39–44.

11. Mosolov S. N. Clinical application of modern antidepressants [*Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov (In Russian)*]. SPb. 1995; 565.
12. Sovremennaya epileptologiya: problemy i resheniya. Pod red. E. I. Guseva, A. B. Gekht. M. 2015; 520.
13. Blanchet P., Frommer G. P. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis.* 1986; 174: 471-476.
14. Blumer D., Herzog A. G., Himmelhoch J. et al. To what extent do premenstrual and interictal dysphoric disorders overlap? Significance for therapy. *J Affect Disorders.* 1998; 48: 215-25.
15. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy – related psychiatric disorders. *Harvard Rev Psychiatry.* 2000; 8: 8-17.
16. Borges Gonçalves E., Cendes F. Depression in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011; 69 (5): 775-777.
17. Buchanan G. F. et al. Serotonin neurones have anti-convulsant effects and reduce seizure-induced mortality. *J Physiol.* 2014 Oct 1; 592 (19): 4395-410.
18. Eddy M., Hugh E. Rickards, Andrea E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011; 4 (6): 385-407.
19. Gilliam F. G., Santos J., Vahle V. et al. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia.* 2004; 46 (2): 28-33.
20. Jacoby A., Baker G. A., Steen N. et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. community study. *Epilepsy.* 1996; 37: 148-61.
21. Harden C. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology.* 2002; 59 (6 suppl 4): 48-55.
22. Kanner A. M. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. *Epilepsy Currents.* 2006; 6 (5): 141-146.
23. Kanner A. M. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis, and aggression in epilepsy. *Epilepsia.* 2004; 45 (2): 22-7.
24. Kanner A. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry.* 2003; 54: 388-398.
25. Kanner A. M., Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology.* 2002; 58 (8 suppl 5): 27-39.
26. Kanner A. M., Kozak A. M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav.* 2000; 1 (2): 100-105.
27. Kanner A. M., Soto A. et al. Prevalence and clinical characteristic of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology.* 2004; 62: 708-713.
28. Kanner A. M., Wu J. et al. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 548-552.
20. Maguire M. J. et al. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 3; 12.
30. Mendez M. F., Cummings J., Benson D. et al. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol.* 1986; 43: 766-770.

#### Сведения об авторах:

Соломатин Юрий Викторович – окружной специалист по пароксизмальным состояниям, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения Москвы». Адрес: ул. Миклухо-Маклая, д. 29, корп. 2, Москва, Россия, 117485. Тел.: +74993464284.

Рублёва Юлия Владимировна – аспирант ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: julia2105@rambler.ru

#### About the authors:

Solomatina Yury Viktorovich – Dr MSc, PhD, State Organization of health care «Diagnostic clinical center No. 1 of Department of health of Moscow». Address: ul. Miklukho-Maklaya, 29-2, Moscow, Russia, 117485. Tel.: +74993464284.

Rubleva Yulia Vladimirovna – postgraduate student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. Address: ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: julia2105@rambler.ru.

# ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ЭФФЕКТА НОВОГО ОРИГИНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ ГИЖ-298

Литвинова С. А.<sup>1</sup>, Воронина Т. А.<sup>1</sup>, Кудрин В. С.<sup>1</sup>, Гайдуков И. О.<sup>1</sup>,  
Неробкова Л. Н.<sup>1</sup>, Писклова М. В.<sup>1</sup>, Авакян Г. Г.<sup>2</sup>, Жмуренко Л. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## Резюме

**Целью** настоящего исследования было изучение электрофизиологических и нейрохимических механизмов реализации противосудорожного эффекта нового оригинального соединения ГИЖ-298 с определением лидирующей структуры – мишени воздействия соединения. **Материалы и методы.** Моделирование парциальных (фокальных) и вторично-генерализованных судорог проведено с использованием методики создания хронического эпилептогенного очага, вызванного аппликацией кобальта на мозг крыс. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проведено нейрохимическое исследование влияния ГИЖ-298 на содержание и метаболизм биогенных аминов в структурах мозга крыс. **Результаты.** Выявлено, что ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг (внутрибрюшинно) оказывает выраженный противосудорожный эффект на первичные и, особенно, вторичные эпилептические очаги в различных структурах мозга с преимущественным влиянием на кору. ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг вызывает статистически значимое увеличение содержания серотонина и дофамина во фронтальной коре через 30 мин. после введения, а также снижение скорости метаболизма дофамина в дорсальном стриатуме. **Заключение.** Противосудорожный эффект ГИЖ-298 усиливается с развитием эпилептической системы и, возможно, обусловлен повышением синтеза серотонина и дофамина в коре и уменьшением метаболизма последнего в стриатуме.

## Ключевые слова

ГИЖ-298, моноамины, структуры мозга, жидкостная хроматография, пароксизмальная активность, эпилепсия, ЭЭГ.

Статья поступила: 07.04.2016 г.; в доработанном виде: 18.07.2016 г.; принята к печати: 16.09.2016 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Литвинова С. А., Воронина Т. А., Кудрин В. С., Гайдуков И. О., Неробкова Л. Н., Писклова М. В., Авакян Г. Г., Жмуренко Л. А. Изучение электрофизиологических и нейрохимических механизмов противосудорожного эффекта нового оригинального соединения ГИЖ-298. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 19-26.

**ELECTROPHYSIOLOGICAL AND NEUROCHEMICAL STUDIES OF THE MECHANISMS OF THE ANTICONVULSANT EFFECT OF THE NEW ORIGINAL COMPOUND GIZH-298**Litvinova S.A.<sup>1</sup>, Voronina T.A.<sup>1</sup>, Kudrin V.S.<sup>1</sup>, Gaydukov I.O.<sup>1</sup>, Nerobkova L.N.<sup>1</sup>, Pisclova M.B.<sup>1</sup>, Avakyan G.G.<sup>2</sup>, Zhmurenko L.A.<sup>1</sup><sup>1</sup> FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow<sup>2</sup> FSBE HE N.I. Pirogov RNRMU MOH Russia, Moscow**Summary**

The *aim* of this study was to investigate the electrophysiological and neurochemical mechanisms of the anticonvulsant effect of a new original compound GIZH-298 and to define the leading structure as the target for influence compound. *Materials and Methods.* The partial (focal) and secondary generalized seizures were modeled by methods of creation a chronic epileptic focus that was caused by cobalt applique on the brain of rats. The liquid chromatography (HPLC) analysis used for neurochemical study of the effect GIZH-298. There was studied the effect on metabolism and quantity of biogenic amines in the brain structures of rats. *Results.* It was found that GIZH-298 at a dose of 60 mg / kg (i.p.) has a pronounced effect on the primary and especially secondary generalized epileptic foci in various brain structures with a primary influence on the cortex. GIZH-298 at a dose of 60 mg / kg caused a statistically significant increase in the content of serotonin and dopamine in the frontal cortex after 30 minutes after the administration and reduced the rate of metabolism of dopamine in the dorsal striatum. *Conclusion.* The anticonvulsant effect GIZH-298 is enhanced with increased of epileptic system, may be due to increased synthesis of serotonin and dopamine in the cortex, and decreased metabolism of the latter in the striatum.

**Key words**

GIZH-298, monoamines, brain structure, liquid chromatography (HPLC), paroxysmal activity, epilepsy, EEG.

**Received:** 07.04.2016; **in the revised form:** 18.07.2016; **accepted:** 16.09.2016.**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**

Litvinova S.A., Voronina T.A., Kudrin V.S., Gaydukov I.O., Nerobkova L.N., Pisclova M.B., Avakyan G.G., Zhmurenko L.A. Electrophysiological and neurochemical studies of the mechanisms of the anticonvulsant effect of the new original compound GIZH-298. Epilepsiya I paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 3: 19-26 (in Russian).

**Corresponding author**

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

E-mail address: sa\_litvinova@mail.ru (Litvinova S.A.).

**Введение**

Распространенность эпилепсии в разных странах, по данным ВОЗ, варьирует в очень широком диапазоне – от 1,5 до 50 случаев на 1000 человек населения, а в Российской Федерации составляет 2,98 на 1000 человек населения [6,9,16]. Несмотря на широкий спектр противосудорожных средств (ПЭП), таких как карбамазепин, финлепсин, левитирацетам, топирамат и другие, около 20-30% больных остаются резистентными к лечению. Отмечаются случаи провокации судорожных проявлений на фоне терапии ПЭП, обусловленных многообразием механизмов генерации судорог, что создает трудности подбора противосудорожной терапии [5,8]. Механизмы различных

видов и проявлений эпилепсии и связанных с ней заболеваний во многих случаях до конца не изучены, что в значительной степени влияет на дальнейшее развитие фармакологии ПЭП. Вышеизложенное свидетельствует об актуальности разработки новых оригинальных ПЭП и исследовании механизмов реализации их противосудорожных эффектов. В связи с этим **целью** данного исследования явилось изучение в эксперименте противосудорожной активности оригинального производного O-(2-R-оксимов 4-бензоил) пиридина – соединения ГИЖ-298 на модели парциальной кобальтовой эпилепсии и исследование его влияния на нейрохимические изменения в различных структурах мозга крыс.

### Материалы и методы

Исследования выполнены на самцах аутбредных половозрелых белых крыс массой 220-250 г. (питомник «Столбовая»), содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму. Для исключения влияния суточных биоритмов на скорость биосинтеза и метаболизма нейромедиаторов эксперименты были осуществлены между 10 и 12 ч дня. Эксперименты проводились с соблюдением этических правил гуманного обращения с животными, утвержденными этической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова».

Соединение ГИЖ-298 синтезировано в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» и по химической структуре представляет собой производное морфолиноэтилового эфира оксима 4-бензилпиридина.

Исследование проведено с использованием методики создания хронического эпилептогенного очага, вызванного аппликацией кобальта, которая моделирует парциальные (фокальные) и вторично-генерализованные судороги в хроническом эксперименте. Методика широко используется для изучения механизмов действия противосудорожных веществ в России и за рубежом [1,13] и рекомендована «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ФБГУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России» [4].

Операции по вживлению долгосрочных электродов проводили под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг). Вживление электродов в структуры мозга крыс (в двигательную зону коры левого и правого полушарий, дорзальный отдел гиппокампа, латеральные ядра гипоталамуса) осуществляли с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа мозга крыс [3]. Индифферентный электрод, используемый при монополярной записи, помещался в носовую кость черепа. Запись биоэлектрической активности производилась в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере. Для того чтобы избежать артефактов от движения штырьков, использовались специальные пружинные контакты. Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась на 21-канальном нейрографе «Нейросенсор», работающем на базе IBM-PC 586 с установленными фильтрами на 32 Гц, с постоянной времени (0,03 с) и с записью цифровой компьютерной ЭЭГ для последующей обработки данных.

Эпилептогенный очаг создавался аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной области коры левого полушария мозга крыс. С этой целью в кости черепа просверливалось трепанационное отверстие, в которое вводилась стеклянная канюля с порошком кобальта (диаметр канюли соответствовал диаметру отверстия и не превышал 1 мм). Канюля опускалась на поверхность коры (твердая мозговая оболочка предварительно

вскрывалась тонкой инъекционной иглой). Изучение динамики изменения биоэлектрической активности мозга крыс проводилась на первой и второй стадиях развития эпилептической системы. На первой стадии формирования первичного и вторичного эпилептогенных очагов регистрация биоэлектрической активности проводилась через 24-48 ч после аппликации кобальта. На второй стадии генерализованной эпилептиформной активности (ЭПА) в различных структурах мозга со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов и формированием вторичных очагов регистрация биоэлектрической активности проводилась на 5-6-й день после аппликации кобальта. ГИЖ-298 вводили однократно (внутрибрюшинно) в дозе 60 мг/кг после фоновой записи в течение 30 мин. После введения вещества регистрация ЭЭГ проводилась в течение 120 мин.

При проведении нейрхимического исследования крысы были разделены на следующие группы: 1-я группа – контроль (0,9% NaCl); 2-я группа – ГИЖ-298 (60 мг/кг, внутрибрюшинно). Каждая экспериментальная группа состояла из восьми животных. Декапитация животных осуществлялась через 30 мин. после инъекции 0,9% NaCl или ГИЖ-298. Структуры мозга (фронтальная кора (ФК), гипоталамус, прилежащее ядро (ПЯ), стриатум и гиппокамп) извлекались на льду, замораживались в жидком азоте и взвешивались. Перед экспериментами по определению содержания нейротрансмиттеров пробы размельчали в ручном гомогенизаторе (тефлон-стекло) в 20 объемах 0,1 н HClO<sub>4</sub> с добавлением 3,4-диоксибензиламина (0,5 нмоль/мл) в качестве внутреннего стандарта. Пробы центрифугировали при 10 000g в течение 10 мин. Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом ВЭЖХ/ЭД на хроматографе LC-304T (BAS, West Lafayette, США) с электрохимическим детектором LC-4B (BAS, West Lafayette, США) и аналитической колонкой ReproSil-Pur ODS (C18, 100×4 мм, 3,3 мкм) (Dr.Maisch, Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента, Манна-Уитни.

### Результаты и их обсуждение

При регистрации фоновой ЭЭГ животных на 1-й стадии развития эпилептической системы было выявлено наличие пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах с наибольшим числом и продолжительностью разрядов в ипсилатеральной коре и гиппокампе. Эпилептическая активность (ЭПА) характеризовалась единичными острыми высокоамплитудными волнами, пиками, а также синхронно возникающими пароксизмальными разрядами (см. табл. 1, рис. 1). Через 30 мин. после введения ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг на 1-й стадии формирования эпилептической системы наблюдалось статистически достоверное снижение числа разрядов ЭПА (в среднем за минуту) во всех исследуемых структурах моз-

Структура мозга	Контроль (фон)		ГИЖ-298 (60 мг/кг)	
	Число разрядов за мин.	Продолжительность разрядов ЭпА, в сек.	Число разрядов ЭпА за мин.	Продолжительность разрядов ЭпА, в сек.
Кора ипсилатеральная	16,7±0,6	3,0±0,1	10,7±1,1*	2,2±0,1*
Кора контрлатеральная	15,2±1,1	2,4±0,4	11,3±1,1*	1,9±0,3
Гиппокамп ипсилатеральный	18,4±1,0	2,5±0,2	14,1±1,0*	2±0,1*
Гипоталамус ипсилатеральный	16,2±1,7	2,1±0,3	10,2±1,8*	1,25±0,2*

**Таблица 1.** Влияние соединения ГИЖ-298 на судорожную активность в электрограммах различных структур мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 1-й стадии формирования эпилептической системы.

\*Достоверность отличий значений от фоновых показателей при  $p \leq 0,05$ .

Примечание: ЭпА – эпилептическая активность.

Структура мозга	Контроль (фон)		ГИЖ-298 (60 мг/кг)	
	Число разрядов ЭпА за мин.	Продолжительность разрядов ЭпА в сек.	Число разрядов ЭпА за мин.	Продолжительность разрядов ЭпА в сек.
Кора ипсилатеральная	14,2±1,8	2,6±0,3	5,1±1,2*	0,8±0,2*
Кора контрлатеральная	20,4±1,6	3±0,3	4,2±0,9*	0,4±0,1*
Гиппокамп ипсилатеральный	22±1,3	2,6±0,2	7,5±0,8*	0,6±0,1*
Гипоталамус ипсилатеральный	17,2±1,7	2,4±0,2	6,3±1,0*	0,6±0,1*

**Таблица 2.** Влияние соединения 4-бензоилпиридина ГИЖ-298 на судорожную активность в электрограммах различных структур мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 2-й стадии формирования эпилептической системы.

\*Достоверность отличий значений от фоновых показателей при  $p \leq 0,05$ .

Примечание: ЭпА – эпилептическая активность.

га. При этом наибольшая выраженность эффекта (по числу разрядов и их продолжительности) определялась в ипсилатеральной коре и гипоталамусе (см. табл. 1, рис. 1).

На 2-й стадии развития ЭпА (5-6-й день) у контрольных (фон) крыс отмечалось затухание первичного очага, регистрируемое по уменьшению числа разрядов до 14,2 и их длительности до 2,6 в электрограммах ипсилатеральной коры и формирование вторичных очагов, регистрируемых по увеличению числа разрядов и их длительности в электрограммах контрлатеральной коры (20,4 и 3), гиппокампа (22 и 2,6) и гипоталамуса (17,2 и 2,4) (см. табл. 2, рис. 2). На фоне ГИЖ-298 (60 мг/кг) отмечалось значительное и статистически достоверное уменьшение числа разрядов и их длительности во всех исследуемых структурах. Наиболее выраженный эффект выявлялся в контрлатеральной коре, где наблюдалось уменьшение числа разрядов в 5 раз, а их длительность – в 7,5 раза (см. табл. 1).

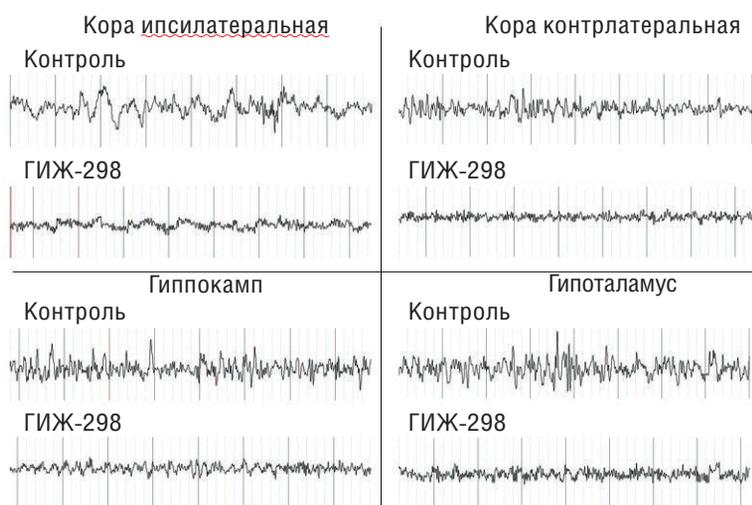
В результате нейрохимических исследований показано, что на фоне однократного введения ГИЖ-298 в терапевтической дозе (60 мг/кг) за 30 мин. до департизации отмечались изменения содержания моноаминов и их метаболитов во фронтальной коре (ФК) и стриатуме. Во фронтальной коре крыс обнаружено статистически значимое увеличение содержания серотонина (5-ОТ) и дофамина (ДА) на 18 и 38% соот-

ветственно ( $p < 0,01$ ), при этом метаболизм обоих нейромедиаторов оставался на уровне контрольных значений (см. рис. 3). Полученные данные свидетельствуют об увеличении синтеза 5-ОТ и ДА в данной структуре. В стриатуме под влиянием ГИЖ-298 наблюдалось снижение показателей содержания метаболитов – ДОФУК (3,4 диоксифенилуксусная кислота) и ГВК (гомованилиновая кислота) и показателей метаболизма дофамина – ГВК/ДА и ДОФУК/ДА на 19, 26, 29 и 23% соответственно ( $p < 0,05$ ). Снижение метаболизма ДА в стриатуме может являться следствием компенсаторных реакций на уменьшение синтеза ДА в структуре, так как содержание нейромедиатора оставалось неизменным. В прилежащем ядре (ПЯ), гиппокампе, а также в гипоталамусе ГИЖ-298 не оказывал какого-либо влияния на содержание и метаболизм биогенных аминов в сравнении с контрольной группой крыс, получивших физиологический раствор (см. рис. 3).

Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что противосудорожный эффект ГИЖ-298 отмечался как на 1-й, так на 2-й стадиях развития кобальт-индуцированной эпилептической системы (ЭС). Анализ изменений ЭЭГ активности на фоне введения ГИЖ-298 выявил преимущественное влияние соединения на вторичные очаги ЭС, особенно в контрлатеральной коре. Воздействие ГИЖ-298 на фронтальную кору отмечается также и в ней-



**Рисунок 1.** Электрограммы исследуемых структур до и после введения соединения ГИЖ 298 на 1-й стадии эпилептической системы.

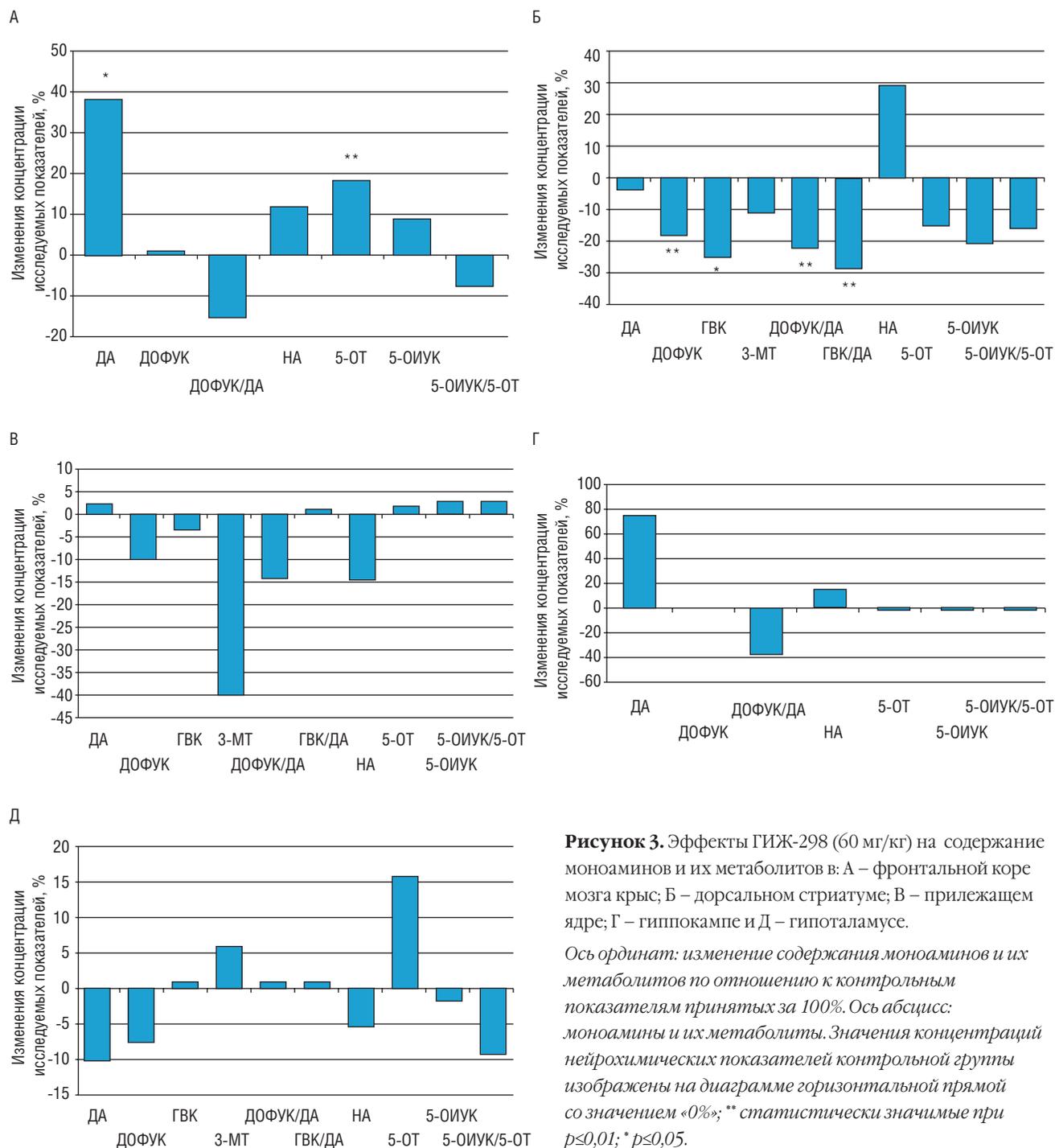


**Рисунок 2.** Электрограммы исследуемых структур до и после введения соединения ГИЖ 298 на 2-й стадии эпилептической системы.

рохимических исследованиях, в которых показано увеличение синтеза дофамина (на 38%) и серотонина (на 18%), что, возможно, вносит определенный вклад в реализацию противосудорожного эффекта соединения. Существует большое количество данных о роли серотонинергической и дофаминергической нейротрансмиссии в реализации противоэпилептической активности соединений [2]. Показано, что вещества, повышающие в мозге внеклеточный уровень серотонина (5-гидрокситриптофан и блокаторы обратного захвата серотонина) или дофамина (апоморфин, L-ДОФА перголид, бромкриптин) могут ослаблять фокальные и генерализованные припадки [11,12,14,21,22]. С другой стороны, для многих препаратов с противоэпилептической активностью, таких как вальпроевая кислота, ламотриджин, карба-

мазепин, фенитоин, зонисамид, топирамат, левитирацетам, показано повышение внеклеточной концентрации эндогенного серотонина и/или дофамина [7,10,15,17,18,19]. Согласно этим представлениям к снижению судорожного порога может приводить нарушения нейротрансмиссии как 5-НТ, так и ДА.

В стриатуме ГИЖ-298 снижает содержание метаболитов ДА при отсутствии изменений уровня самого нейромедиатора, что свидетельствует либо об ослаблении синтеза дофамина, либо о замедлении его высвобождения в синаптическую щель. По данным ряда исследований, при увеличении разрядной активности нейронов в стриатуме регистрируются высокие уровни ДОФУК и ГВК, а соединения, ингибирующие метаболизм ДА в данной структуре, оказывают противосудорожное действие [20,23].



Таким образом, в условиях методики парциальной (фокальной) эпилепсии, моделирующей вторично-генерализованные судороги у крыс с хроническим кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом, ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг оказывает выраженный противосудорожный эффект на первичные и, осо-

бенно, на вторичные эпилептические очаги в различных структурах мозга с преимущественным влиянием на кору. Механизм противосудорожного действия ГИЖ-298 может быть обусловлен повышением синтеза серотонина и дофамина в коре и уменьшением метаболизма дофамина в стриатуме.

## Литература:

1. Авакян Г. Н., Неробкова Л. Н., Воронина Т. А., Маркина Н. В., Митрофанов А. А. Влияние карбамазепина на структурно-функциональные связи в развитии эпилептической системы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002; 2: 7-10.
2. Блинов Д. В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28-33.
3. Буреш Дж., Петрань М., Захар Д. Электрофизиологические методы исследования в биологии. М. 1964; 551.
4. Воронина Т. А., Неробкова Л. Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М. 2012; 1 (14): 235-250.
5. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Руководство для врачей. М. 2010; 720.
6. Лебедева А. В., Гехт А. Б. Терапия депрессии у больных фокальной эпилепсией (опыт применения циталопрама). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 2: 50-56.
7. Писклова М. В., Литвинова С. А., Наркевич В. Б., Кудрин В. С. Изучение влияния топирамата на содержание и оборот моноаминов в структурах мозга крыс Вистар. Материалы 6-й Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». М. 2015; 78: 50.
8. Портер Р. Дж., Мелдрум Б. С. Противозлептические средства / Б. Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. Пер. с англ. – 2-е изд., перераб. и доп. М.; СПб. 2007; 464-491.
9. Сидоренко К. В., Даренская Е. Ю. Распространенность эпилепсии в мире. Успехи современного естествознания. 2014; 6: 128-130.
10. Ahmad S., Fowler L. J. and Whitton P. S. Lamotrigine, carbamazepine and phenytoin differentially alter extracellular levels of 5-hydroxytryptamine, dopamine and amino acids. *Epilepsy Res.* 2005; 63: 141-149.
11. Bozzi Y., Dunleavy M., Henshall D. Cell signaling underlying epileptic behavior. *Front. Behav. Neurosci.* 2011; 5: 45.
12. Bozzi Yuri, Emiliana Borrelli. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7: 157.
13. Bregman F. Le Saux, S. Trotter, P. Chauvel 1, and Y. Maurin. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission.* 1985; 63: 109-118.
14. Clinckers R., Smolders I., Meurs A., Ebinger G. and Michotte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. *J. Neurochem.* 2004a; 89: 834-843.
15. Dailey J. W., Yan Q. S., Adams-Curtis L. E., Ryu J. R., Ko K. H., Mishra P. K., Jobe P. C. Neurochemical correlates of anti-epileptic drugs in the genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *Life Sci.* 1996; 58: 259-266.
16. Hauser W. A. Epidemiology of epilepsy. Coll. Mater. X Congress of neurologists Russia with international participation. Nizhny Novgorod 17-21 June 2012 All-Russian Society of Neurologists. 2012; 313-314.
17. Ichikawa J. L., Meltzer H. Y. Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation. *Eur J Pharmacol.* 1999; 3: 380 (1): R1-3.
18. Muhammad Y. A-Shorbagy, Bahia M. E Sayeh, Dalaal M. Abdallah. Additional Antiepileptic Mechanisms of Levetiracetam in Lithium-Pilocarpine Treated Rats. 2013; URL: <http://PLOS.Medicine>, dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076735. Дата обращения: 06.04.2016.
19. Okada M., Kaneko S., Hirano T., Ishida M., Kondo T., Otani K. and Fukushima Y. Effects of zonisamide on extracellular levels of monoamine and its metabolite, and on Ca<sup>2+</sup>-dependent dopamine release. *Epilepsy Res.* 1992; 13: 113-119.
20. Parada A., Soares-da-Silva P. The novel anticonvulsant BIA 2-093 inhibits transmitter release during opening of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine and oxcarbazepine. *Neurochem Int.* 2002; 40 (5): 435-40.
21. Pasini A., Tortorella A., Gale K. Anticonvulsant effect of intranigral fluoxetine. *Brain Res.* 1992; 287-290.
22. Prendiville S., Gale K. Anticonvulsant effect of systemic fluoxetine on focally-evoked limbic motor seizures in rats. *Epilepsia.* 1993; 34: 381-384.
23. Samuel D., Blin O., Dusticier N., Nieoullon A. Effects of riluzole (2-amino-6-trifluoromethoxy benzothiazole) on striatal neurochemical markers in the rat, with special reference to the dopamine, choline, GABA and glutamate synaptosomal high affinity uptake systems. *Fundam Clin Pharmacol.* 1992; 6 (4-5): 177-84.

## References:

1. Avakyan G. N., Nerobkova L. N., Voronina T. A., Markina N. V., Mitrofanov A. A. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2002; 2: 7-10.
2. Blinov D. V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2011; 2: 28-33.
3. Buresh Dzh., Petran' M., Zakhar D. *Electrophysiological Methods in Biology [Elektrofiziologicheskie metody issledovaniya v biologii (in Russian)].* Moscow. 1964; 551.
4. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Guidelines for the Study of the anticonvulsant activity of pharmacological substances. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products [Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu protivosudorozhnoy aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (in Russian).* Moscow. 2012; 1 (14): 235-250.
5. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men: a guide for physicians. Guidelines for doctors [Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: *rukovodstvo dlya vrachei. Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian).* Moscow. 2010; 720.
6. Lebedeva A. V., Gekht A. B. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2011; 2: 50-56.
7. Pisklova M. V., Litvinova S. A., Narkevich V. B., Kudrin V. S. Study of the effect of topiramate on the content and turnover of monoamines in the brain structures of Wistar rats. Proceedings of the 6th International Conference «Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs» [Izuchenie vliyaniya topiramata na sodержanie i oborot monoaminov v strukturakh mozga krysv Vistar. *Materialy 6-i Mezhdunarodnoi konferentsii «Biologicheskie osnovy individual'noi chuvstvitel'nosti k psikhotropnym sredstvam» (in Russian).* Moscow. 2015; 78: 50.
8. Porter R. Dzh., Meldrum B. S. Antiepileptics / BG Kattsung. Basic and Clinical Pharmacology [Protivoepilepticheskie sredstva / B. G. Kattsung. *Bazisnaya i klinicheskaya farmakologiya. Per. s angl. – 2-e izd., pererab. i dop. (in Russian).* Moscow-Saint Petersburg. 2007; 464-491.
9. Sidorenko K. V., Darenskaya E. Yu. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2014; 6: 128-130.
10. Ahmad S., Fowler L. J. and Whitton P. S. Lamotrigine, carbamazepine and phenytoin differentially alter extracellular levels of 5-hydroxytryptamine, dopamine and amino acids. *Epilepsy Res.* 2005; 63: 141-149.
11. Bozzi Y., Dunleavy M., Henshall D. Cell signaling underlying epileptic behavior. *Front. Behav. Neurosci.* 2011; 5: 45.
12. Bozzi Yuri, Emiliana Borrelli. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7: 157.
13. Bregman F. Le Saux, S. Trotter, P. Chauvel 1, and Y. Maurin. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission.* 1985; 63: 109-118.
14. Clinckers R., Smolders I., Meurs A., Ebinger G. and Michotte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. *J. Neurochem.* 2004a; 89: 834-843.
15. Dailey J. W., Yan Q. S., Adams-Curtis L. E., Ryu J. R., Ko K. H., Mishra P. K., Jobe P. C. Neurochemical correlates of anti-epileptic drugs in the genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *Life Sci.* 1996; 58: 259-266.
16. Hauser W. A. Epidemiology of epilepsy. Coll. Mater. X Congress of neurologists Russia

- with international participation. Nizhny Novgorod 17-21 June 2012 All-Russian Society of Neurologists. 2012; 313-314.
17. Ichikawa J. L., Meltzer H. Y. Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT1A receptor activation. *Eur J Pharmacol.* 1999; 3: 380 (1): R1-3.
  18. Muhammad Y. A-Shorbagy, Bahia M. E Sayeh, Dalaal M. Abdallah. Additional Antiepileptic Mechanisms of Levetiracetam in Lithium-Pilocarpine Treated Rats. 2013; URL: [http:// PLOS Medicine, dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076735](http://PLOS Medicine, dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076735). Accessed: 06.04.2016.
  19. Okada M., Kaneko S., Hirano T., Ishida M., Kondo T., Otani K. and Fukushima Y. Effects of zonisamide on extracellular levels of monoamine and its metabolite, and on Ca<sup>2+</sup>-dependent dopamine release. *Epilepsy Res.* 1992; 13: 113-119.
  20. Parada A., Soares-da-Silva P. The novel anticonvulsant BIA 2-093 inhibits transmitter release during opening of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine and oxcarbazepine. *Neurochem Int.* 2002; 40 (5): 435-40.
  21. Pasini A., Tortorella A., Gale K. Anticonvulsant effect of intranigral fluoxetine. *Brain Res.* 1992; 287-290.
  22. Prendiville S., Gale K. Anticonvulsant effect of systemic fluoxetine on focally-evoked limbic motor seizures in rats. *Epilepsia.* 1993; 34: 381-384.
  23. Samuel D., Blin O., Desticier N., Nieoullon A. Effects of riluzole (2-amino-6-trifluoromethoxy benzothiazole) on striatal neurochemical markers in the rat, with special reference to the dopamine, choline, GABA and glutamate synaptosomal high affinity uptake systems. *Fundam Clin Pharmacol.* 1992; 6 (4-5): 177-84.

#### Сведения об авторах:

Литвинова Светлана Александровна – к.б.н., вед. науч. сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, Москва, Россия, 125315. Тел.: +7(495)6012414. e-mail: sa\_litvinova@mail.ru.

Воронина Татьяна Александровна – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул. 8, г. Москва 125315, Россия. Тел.: +74956012414. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Кудрин Владимир Сергеевич – к.м.н., руководитель лаборатории нейрохимической фармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул. 8, г. Москва 125315, Россия. Тел.: +7(495)6012153. e-mail: kudrinvs@mail.ru.

Неробкова Любовь Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул. 8, г. Москва, 125315, Россия. Тел.: +74956012414. E-mail: Ln\_Nerobkova@mail.ru.

Гайдуков Игорь Олегович – аспирант ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Балтийская ул. 8. Тел.: +74956012414. E-mail: i\_gaydukov@mail.ru.

Жмуренко Людмила Александровна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул. 8, г. Москва, 125315, Россия.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия. Тел.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan\_georgy@mail.ru. +7(495)5316941.

#### About the authors:

Litvinova Svetlana Aleksandrovna – PhD, Psychopharmacology Laboratory Researcher, Psychopharmacology Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya ul., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: sa\_litvinova@mail.ru.

Voronina Tatyana Aleksandrovna – MD, professor, head of the Laboratory of Psychopharmacology Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya ul., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +74956012414. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Kudrin Vladimir Sergeevich – PhD, Head of the Laboratory of Pharmacology neurochemical, Psychopharmacology Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya ul., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +7(495)6012153. e-mail: kudrinvs@mail.ru.

Nerobkova Lyubov Nikolaevna – PhD., Senior Research Fellow, Institute of Pharmacology named V. V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya ul., 8, Moscow, 125315, Russia. E-mail: Ln\_Nerobkova@mail.ru.

Gaidukov Igor Olegovich – Post-graduate, Institute of Pharmacology named V. V. Zakusov RAS. Address: 125315, Moscow, Baltiiskaya ul., 8. Tel.: +74956012414. E-mail: i\_gaydukov@mail.ru.

Zhmurenko Lyudmila Aleksandrovna – PhD, Institute of Pharmacology named V. V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya ul., 8, Moscow, 125315, Russia.

Avakyan Georgii Gagikovich – PhD, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Medical University RNI MU them NI Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia. Tel.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan\_georgy@mail.ru.

# ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ЮНОШЕСКОЙ МИОКЛОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Шнайдер Н. А.<sup>1</sup>, Шилкина О. С.<sup>1</sup>, Петров К. В.<sup>1</sup>, Дюжакова А. В.<sup>1</sup>,  
Маруева Н. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

## Резюме

**Цель:** анализ частоты встречаемости клинических фенотипов юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) в Восточной Сибири (на примере Сибирского федерального округа). **Материалы и методы.** Проведен анализ данных анамнеза пациентов с ЮМЭ, проживающих на территории Сибирского Федерального округа, с последующим распределением пациентов по фенотипам (согласно ранее предложенной классификации I.E. Martínez-Juárez с соавт. от 2006 г.). **Результаты.** Частота встречаемости ЮМЭ среди лиц мужского пола ниже, чем среди лиц женского пола (1:1,9). Средний возраст дебюта ЮМЭ среди лиц мужского пола выше по сравнению с лицами женского пола. Доминировал I (классический) фенотип ЮМЭ, который встречался чаще у лиц мужского пола по сравнению с женским полом. Наиболее неблагоприятный в отношении достижения стойкой клинической ремиссии II фенотип ЮМЭ встречался в 3,5 раза чаще среди лиц женского пола по сравнению с мужским полом. Фенотипы III и IV не имели статистически значимых гендерных различий. **Заключение.** Полученные результаты позволяют пересмотреть первичную диагностику ЮМЭ в отягощенных семьях: у лиц женского пола видео-ЭЭГ-мониторинг целесообразно проводить в более младшем возрасте с обязательным тестированием уровня сознания во время нагрузочных проб. Более высокая частота встречаемости II типа ЮМЭ среди лиц женского пола свидетельствует об актуальности проведения динамических длительных видео-ЭЭГ-мониторингов для исключения псевдоремиссии перед принятием решения о снижении или отмене противоэпилептической терапии.

## Ключевые слова

Идиопатическая генерализованная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, ЮМЭ, синдром Янца, клиника, подсиндром, фенотип, фенотипирование, диагностика, прогноз.

Статья поступила: 27.06.2016 г.; в доработанном виде: 17.08.2016 г.; принята к печати: 29.09.2016 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Шнайдер Н. А., Шилкина О. С., Петров К. В., Дюжакова А. В., Маруева Н. А. Частота встречаемости клинических фенотипов юношеской миоклонической эпилепсии: пилотное исследование в Сибирском федеральном округе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 27-33.

**FREQUENCY OF CLINICAL PHENOTYPES OF JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY: PILOT STUDY IN SIBERIAN FEDERAL DISTRICT**Shnayder N. A.<sup>1</sup>, Shilkina O. S.<sup>1</sup>, Petrov K. V.<sup>1</sup>, Duyzhakova A. V.<sup>1</sup>, Marueva N. A.<sup>2</sup><sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky<sup>2</sup> Chita State Medical Academy**Summary**

**Objective.** The analysis of the frequency of occurrence of clinical phenotypes of JME among residents of the Siberian Federal District (Russia). **Materials and Methods.** 80 patients with JME underwent preliminary anamnestic and clinical selection using stratified randomization. After verification of their diagnosis, patients were grouped based on the phenotype classification proposed by Martínez-Juárez et al (2006). Gender was also noted for subsequent gender-related analysis. **Results.** The incidence of JME among males was lower than among females. In general, the average JME onset age was characteristic for this clinical form of idiopathic generalized epilepsy. Furthermore, JME onset age in males was higher than in females. In general, the most frequent phenotype was the classical Type I phenotype. The frequency of Type I occurrence in males was significantly higher than that in females. Type II, the least favorable phenotype in terms of stable pharmacological remission, occurred 3.5 times less frequently in males compared to females. Types III and IV did not reveal significant gender-related differences. **Conclusions.** The results allow to revise the initial diagnosis of JME in burdened families: we recommend video-EEG monitoring in adolescent female patients at a younger age, with mandatory testing of levels of consciousness during induced stress. Higher frequency of Type II JME in females suggests imminent need for dynamic and lengthy video-EEG monitoring to exclude the chance of pseudo-remission, before a decision can be made about reduction or termination of AEDs.

**Key words**

Idiopathic generalized epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, JME, Janz syndrome, clinics, sub-syndrome, phenotype, phenotyping, diagnosis, prognosis.

**Received:** 27.06.2016; **in the revised form:** 17.08.2016; **accepted:** 29.09.2016.

**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**

Shnayder N. A., Shilkina O. S., Petrov K. V., Duyzhakova A. V., Marueva N. A. Frequency of clinical phenotypes of juvenile myoclonic epilepsy: pilot study in Siberian federal district. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 3: 27-33 (in Russian).

**Corresponding author**

Address: ul. Karla Marksa, 124, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660021.

E-mail address: NASchnaider@yandex.ru (Shnayder N. A.).

**Введение**

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – форма идиопатической генерализованной эпилепсии подросткового возраста, характеризующаяся появлением массивных миоклонических приступов, возникающих в период после пробуждения. Дебют ЮМЭ варьирует от 7 лет до 21 года с максимумом в возрастном интервале 11-15 лет. В отдельных случаях заболевание может начаться в более раннем возрасте с абсансов или генерализованных судорожных приступов (ГСП), с последующим присоединением миоклонических приступов в пубертатном периоде. Сознание во время миоклонических приступов сохранено, они возникают или учащаются в первые минуты и часы после пробуждения. В 90% случаев миоклонии сочетаются с ГСП пробуждения. У 40%

пациентов присоединяются короткие абсансы ювенильного типа [5,6]. D. Janz (1985) не описал ни одного случая ЮМЭ вследствие органического поражения мозга, хотя отмечал, что изредка в анамнезе могут отмечаться фебрильные судороги или изолированные приступы в детстве [10,11]. В течение последних лет нейрпатология ЮМЭ пересматривается, что обусловлено внедрением новых молекулярно-генетических методов диагностики и методов нейровизуализации. Так, у некоторых пациентов показано фокальное или диффузное повышение числа дистопичных нейронов в сером веществе стриатума и субкортикальном белом веществе больших полушарий головного мозга [14]. Внедрение в клиническую практику высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило верифицировать

наличие у ряда пациентов с ЮМЭ малых аномалий развития в виде значительного укрупнения, утолщения и увеличения церебрального кортикального серого вещества в мезиальных отделах лобных долей [12,16]. Метод анализа родословных (клинико-генеалогический анализ) показал, что у 50% пациентов имеются члены семьи первой или второй степени родства с эпилептическими приступами [7]; у 80% сибсов с симптоматикой и 6% бессимптомных сибсов на ЭЭГ регистрируются диффузные комплексы полиспайк-волна 4-6 Гц. У 12% бессимптомных сибсов отмечаются диффузные неспецифические нарушения ЭЭГ. Степень конкордантности у монозиготных близнецов варьирует от 0,7 до 1,0; у дизиготных такая же, как у сибсов [9]. Имеется связь между ЮМЭ и другими возраст-зависимыми идиопатическими генерализованными эпилепсиями, такими как детская абсансная эпилепсия, эпилепсия с изолированными ГСП и ранняя детская миоклоническая эпилепсия, что обусловлено тем, что в одной семье могут наблюдаться несколько фенотипов.

В 2001 г. классификационный подкомитет Международной Лиги борьбы с эпилепсией (ILAE) предложил объединить ЮМЭ, юношескую абсансную эпилепсию (ЮАЭ) и эпилепсию с изолированными ГСП в группу с варьируемым фенотипом. Предполагается, что ЮМЭ не существует в качестве единственного фенотипа заболевания, даже у членов одной семьи. В 2006 г. I. E. Martínez-Juárez и соавт. [13] выделили четыре фенотипа ЮМЭ: 1-й тип – классический фенотип ЮМЭ (72%); 2-й тип – фенотип детской абсансной эпилепсии (ДАЭ) с трансформацией в ЮМЭ (18%); 3-й тип – фенотип ЮМЭ с абсансами (7%) и 4-й тип – фенотип ЮМЭ с атоническими приступами (3%). Авторы исследовали клинические и электроэнцефалографические (ЭЭГ) фенотипы ЮМЭ у членов различных семей и оценили клинические проявления в течение  $11 \pm 6$  лет (максимально в течение 52 лет). Было показано, что 40% семей имели ЮМЭ как единственный клинический фенотип, в этих семьях среди родственников пробандов с ЮМЭ в 40% случаев эпилепсия протекала как ЮМЭ 1-го типа, реже встречалась эпилепсия с изолированными ГСП (35%). В то же время 66% семей пациентов с ЮМЭ 2-го типа имели различные формы идиопатической генерализованной эпилепсии среди членов родословной. При этом абсансы были более распространены среди членов семей пробандов с ЮМЭ 2-го типа, чем в семьях пробандов с ЮМЭ 1-го типа ( $p < 0,001$ ). Передача по материнской линии и плохой ответ на противосудорожные препараты (ПЭП) дополнительно характеризовали ЮМЭ 2-го типа. Только у 7% больных с ЮМЭ 2-го типа достигалась фармакоиндуцированная ремиссия приступов по сравнению с 58% больных ЮМЭ 1-го типа, 56% – с ЮМЭ 3-го типа и 62% – с ЮМЭ 4-го типа. Долгосрочный мониторинг (1-40 лет для ЮМЭ 1-го типа; 5-52 лет для ЮМЭ 2-го типа, 5-26 лет для ЮМЭ 3-го

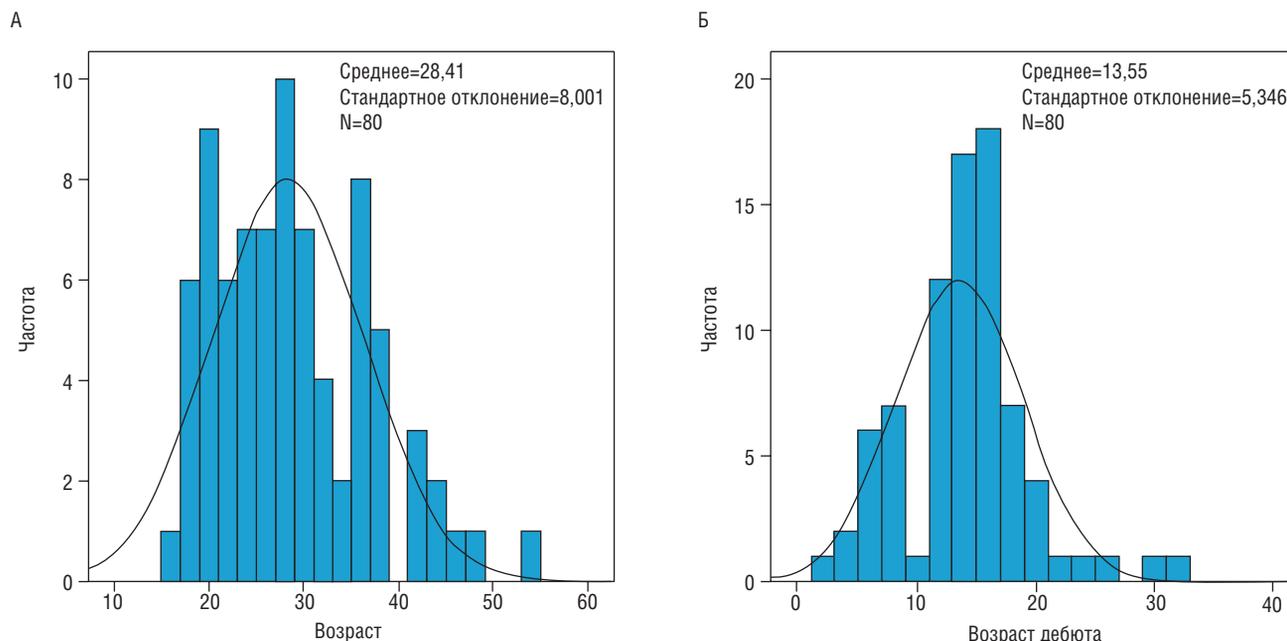
типа и 3-18 лет для ЮМЭ 4-го типа) показал, что все фенотипы ЮМЭ имеют хроническое и, возможно, пожизненное течение [13].

Аналогичного исследования, а также изучения гендерных аспектов фенотипирования ЮМЭ, в России в доступных литературных источниках не найдено, что побудило нас к проведению данного исследования.

**Цель исследования** – анализ частоты встречаемости клинических фенотипов юношеской миоклонической эпилепсии среди жителей Сибирского федерального округа (по данным регистра Университетской клиники).

### Материалы и методы

Исследование проводилось в рамках комплексных исследований по теме №210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина», номер регистрации 0120.0807480, на базе неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (далее – НЦ УК). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. К неврологам-эпилептологам НЦ УК обращаются за консультативной и лечебно-диагностической помощью, а также состоят на диспансерном учете, не только жители Красноярского края, но и других регионов Сибирского федерального округа (Алтайского края, Томской области, Иркутской области, Забайкальского края, Республики Хакасия, Республики Тыва) [2,3,15]. Методом случайной выборки нами отобрано 80 амбулаторных карт больных с уточненным диагнозом ЮМЭ, состоящих на диспансерном учете у невролога-эпилептолога НЦ УК в период 2005-2015 гг. (временной срез наблюдения – 10 лет). Для верификации диагноза ЮМЭ использованы следующие методы диагностики: видео-ЭЭГ-мониторинг с проведением нагрузочных проб (ритмическая фотостимуляция – РФС, триггерная фотостимуляция – ТФС, гипервентиляция – ГВ, по показаниям – депривация сна, лицам женского пола – исследование в перименструальный период с учетом колебаний уровня эстрогенов, обладающих потенциально проконвульсантным эффектом), в т.ч. проведено тестирование уровня сознания во время функциональных проб (РФС, ТФС и ГВ) с серийным счетом вслух, стоя с вытянутыми вперед руками (в последнем случае осуществлялся дополнительный контроль среднего медицинского персонала для исключения риска падений пациентов во время исследования в случае развития миоклоний нижних конечностей или ГСП); МРТ головного мозга высокопольная (с мощностью магнитного поля 1,5 Тесла и выше) по протоколу «Эпилепсия» с МР-спектроскопией гиппокампов. Тща-



**Рисунок 1.** Гистограмма распределения возраста пациентов на момент проведения настоящего исследования (А) и возраста дебюта юношеской миоклонической эпилепсии (Б).

Характеристика выборки	Средний возраст (на момент исследования) $M \pm m$	Медиана возраста (на момент исследования, Ме $(Q_{25}; Q_{75})$ )	Средний возраст дебюта ЮМЭ $M \pm m$	Медиана возраста дебюта ЮМЭ $Me (Q_{25}; Q_{75})$
Общая выборка	28,4±0,89	27,5 (22:35)	13,6±0,59	14 (11:16)
Лица мужского пола	27,2±1,52	26 (20:34)	14±0,77	15 (12:18)
Лица женского пола	29±1,11	28 (22,5:35)	12±0,81*	13 (8:15)*

**Таблица 1.** Характеристика больных с юношеской миоклонической эпилепсией по возрасту (в годах).

\* Статистически значимые межгрупповые различия показателей среди лиц мужского и женского пола по критерию Стьюдента ( $p \leq 0,05$ ).

тельно анализировались данные анамнеза, включая возраст дебюта, тип эпилептических приступов дебюта, динамику развития заболевания. Распределение пациентов по фенотипам осуществлялось согласно ранее предложенной классификации I. E. Martínez-Juárez и соавт. (2006) [13]. Выделялись 1, 2, 3 и 4-й типы ЮМЭ в зависимости от клинического фенотипа заболевания. Пациенты были распределены на две группы сравнения в зависимости от пола.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием лицензионного пакета программ SPSS, версия 20 (SPSS: An IBM Company, США). Для параметрических показателей рассчитывались средние значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), медиана (Me) и интерквартильный размах ( $Q_{25}; Q_{75}$ ). Для непараметрических показателей рассчитывалась доля, ошибка доли. Межгрупповые сравнения параметрических показателей проводились в случае нормального распределения первичных данных с последующим использованием критерия Стьюдента. Межгрупповые различия признава-

лись как статистически значимые при значении  $p < 0,05$ . Межгрупповые различия по непараметрическим данным рассчитывались по критерию Фишера и считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

На момент исследования в общей выборке возраст пациентов с ЮМЭ варьировал от 16 до 53 лет. Распределение возраста было нормальным (см. рис. 1), средний возраст составил 28,4±0,89 лет, медиана – 27,5 (22:35) лет (см. табл. 1). Распределение пациентов по полу было следующим: лица мужского пола – 27 (33,8%) человек, женского пола – 53 (66,3%) человека.

Возраст пациентов мужского пола на момент проведения исследования варьировал от 18 до 47 лет, средний возраст составил 27,2±1,52 лет, медиана – 26 (20:34) лет. Возраст пациентов женского пола варьировал от 16 до 53 лет, средний возраст составил 29±1,11 лет, медиана – 28 (22,5:35) лет. Статистически значимых различий по возрасту пациентов мужского и женского полов не отмечено ( $p > 0,05$ ), но соотноше-

Фенотип ЮМЭ	Общая выборка N=80 Абс. (%)	Мужской пол n <sub>1</sub> =27 Абс. (%)	Женский пол n <sub>2</sub> =53 Абс. (%)	P
I тип	50 (62,5)	19 (70,4)*	31 (58,5)	p<0,05
II тип	8 (10,0)	1 (3,7)	7 (13,2)*	p<0,01
III тип	2 (2,5)	1 (3,7)	1 (1,9)	p>0,05
IV тип	20 (25,0)	6 (22,2)	14 (26,4)	p>0,05

**Таблица 2.** Распределение пациентов по фенотипу юношеской миоклонической эпилепсии.

\* Статистически значимые межгрупповые различия показателей среди лиц мужского и женского пола по критерию Фишера ( $p \leq 0,05$ ).

ние лиц мужского и женского полов составило 1:1,9 соответственно ( $p < 0,05$ ).

Возраст дебюта ЮМЭ в общей выборке варьировал от 2 до 32 лет, средний возраст составил  $13,6 \pm 0,59$  лет, медиана – 14 (11:16) лет. Возраст дебюта заболевания среди лиц мужского пола варьировал от 15 до 24 лет, средний возраст составил  $14 \pm 0,77$  лет, медиана – 15 (12:18) лет. Возраст дебюта эпилептических приступов у лиц женского пола варьировал от 2 до 32 лет; средний возраст составил  $12 \pm 0,81$  лет, медиана – 13 (8:15) лет. В целом средний возраст дебюта ЮМЭ в общей выборке характерен для данной клинической формы идиопатической генерализованной эпилепсии, но отмечались гендерные особенности – средний возраст и медиана возраста дебюта ЮМЭ у лиц мужского пола были выше по сравнению с таковыми у лиц женского пола ( $p < 0,05$ ).

Распределение клинических случаев по фенотипам в общей выборке было следующим: 1-й тип (классический фенотип) – 62,5%; 2-й тип – фенотип ЮМЭ, развившейся из ДАЭ – 10,0%; 3-й тип – фенотип ЮМЭ с абсансами – 2,5%; 4-й тип – фенотип ЮМЭ с ГСП – 25,0 % (см. табл. 2). Среди лиц мужского пола: 1-й тип – 70,4%; 2-й тип – 3,7%; 3-й тип – 3,7%; 4-й тип – 22,2% человек. Среди лиц женского пола: 1-й тип – 58,5%; 2-й тип – 13,2%; 3-й тип – 3,7%; 4-й тип – 26%. В целом, в общей выборке по частоте встречаемости статистически значимо преобладал 1-й (классический) тип ЮМЭ (62,5% случаев), что сопоставимо с данными исследования I. E. Martínez-Juárez и соавт. (72 % случаев) [13]. В то же время нами выявлены гендерные особенности – частота встречаемости 1-го типа ЮМЭ среди лиц мужского пола была выше, чем среди лиц женского пола (70,4% против 58,5% соответственно,  $p < 0,05$ ), а наиболее неблагоприятный в отношении достижения стойкой фармакоиндуцированной ремиссии 2-й тип ЮМЭ встречался среди лиц мужского пола в 3,5 раза реже, чем среди лиц женского пола (3,7 против 13,2% соответственно,  $p < 0,01$ ). Статистически значимых гендерных различий по частоте встречаемости 3-го и 4-го типов ЮМЭ не выявлено ( $p > 0,05$ ).

### Заключение

По данным проведенного пилотного исследования показано, что частота встречаемости ЮМЭ среди лиц мужского пола была ниже, чем среди лиц женского пола (1:1,9). В то же время возраст дебюта ЮМЭ среди лиц мужского пола был выше по сравнению с лицами женского пола. Анализ частоты встречаемости клинических фенотипов ЮМЭ свидетельствует о том, что в целом в выборке доминировал 1-й (классический) тип, но он встречался чаще у лиц мужского пола по сравнению с женским (70,4 против 58,5% соответственно). Наиболее неблагоприятный в отношении достижения стойкой клинической ремиссии 2-й тип ЮМЭ встречался в 3,5 раза чаще среди лиц женского пола по сравнению с мужским (13,2 против 3,7% соответственно). Полученные результаты позволяют нам по-новому взглянуть на первичную диагностику и прогноз ЮМЭ в отягощенных семьях: у лиц женского пола (девочки, подростки) видео-ЭЭГ-мониторинг необходимо проводить в более младшем возрасте с обязательным тестированием уровня сознания во время нагрузочных проб (РФС, ТФС и ГВ) для своевременной (ранней) диагностики абсансов, имеющих более короткую длительность при ЮМЭ по сравнению с ДАЭ, и редких миоклоний верхних конечностей, в т.ч. фотосенситивных, которые при дебюте заболевания могут амнезировать/игнорировать пациенты и не замечать члены семьи, друзья, одноклассники, учителя. Более высокая частота встречаемости 2-го типа ЮМЭ среди лиц женского пола свидетельствует о том, что чрезвычайно актуально проведение динамических и длительных видео-ЭЭГ-мониторингов и с целью исключения псевдоремиссии приступов на фоне даже длительной фармакотерапии ЮМЭ перед принятием ответственного решения о снижении или отмене противосудорожной терапии [1,8]. Для ЮМЭ, в целом, характерна высокая частота рецидивов после прекращения приема ПЭП, варьирующая от 78,3% случаев [4] до 90% [17]. Фенотипирование и генотипирование ЮМЭ может дать нам новые ответы на вопросы о прогнозировании течения и исходов заболевания, что имеет несомненное практическое значение.

**Литература:**

- Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 720.
- Крицкая Ю. А., Шнайдер Н. А., Ширшов Ю. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в Забайкалье. Эпилепсия и пароксизмальные расстройства. 2012; 4 (1): 23-28.
- Маруева Н. А., Шнайдер Н. А., Шульмин А. В. Эпидемиология эпилепсии и судорожных синдромов в детской популяции Забайкальского края. Забайкальский медицинский вестник. 2015; 2: 119-128.
- Миронов М. Б. Факторы риска и частота рецидивов у больных юношескими формами идиопатической генерализованной эпилепсии. Дисс. канд. мед. наук. М. 2005; 119.
- Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М. 2000; 319.
- Шнайдер Н. А., Шаповалова Е. А., Дмитренко Д. В. Эпидемиология детской эпилепсии. Сибирское медицинское обозрение. 2012; 74 (2): 44-50.
- Delgado-Escueta A.V., Greenberg DA, Treiman L. et al. Mapping the gene for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30 (4): 8-18.
- Dmitrenko D. V., Shnayder N. A., Kiselev I. A., et al. Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014; 4 (9): 506-515.
- Greenberg D. A., Delgado-Escueta A.V., Maldonado H. M., Widelitz H. Segregation analysis of juvenile myoclonic epilepsy. *Genetic epidemiology*. 1988; 5 (2): 81-94.
- Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurologica Scandinavica*. 1985; 72 (5): 449-459.
- Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 1989; 56: 23-33.
- Koepp M. J., Hamandi K. Systems and Networks in Myoclonic Seizures and Epilepsies in Generalized Seizures: From Clinical Libbey J. Phenomenology to Underlying Systems and Networks. Montrouge, France: Eurotext. 2006; 163-182.
- Martínez-Juárez I.E., Alonso M.E., Medina M. T., et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006; 129 (5): 1269-1280.
- Meencke H. J., Veith G. The relevance of slight migrational disturbances (microdysgenesis) to the etiology of the epilepsies. *Advances in Neurology*. 1999; 79 (3); 123-131.
- Shnayder N. A., Dmitrenko D. V., Sadykova A. V. et al. Epidemiological studies on epilepsy in Siberia. *Medical and Health Science Journal*. 2011; 6: 35-42.
- Woermann F. G., Free S. L., Koepp M. J., et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain*. 1999; 122 (11): 2101-2109.
- Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Paris. 1992; 316-327.

**References:**

- Karlov V. A. Epilepsy in children and adults, women and men. Guide for physicians. [*Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)*]. Moscow. 2010; 720.
- Kritskaya Yu. A., Shnayder N. A., Shirshov Yu. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye rasstroistva*. 2012; 4 (1): 23-28.
- Marueva N. A., Shnayder N. A., Shulmin A. V. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2015; 2: 119-128.
- Mironov M. B. Factors of risk and frequency of relapses for patients juvenile idiopathic generalized forms of epilepsy. PhD diss. [*Faktory riska i chastota retsidivov u bol'nykh yunosheskimi formami idiopaticheskoi generalizovannoi epilepsii. Diss. kand. med. nauk. (in Russian)*]. Moscow. 2005; 119.
- Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S. Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnosis, therapy [*Idiopaticheskie formy epilepsii: sistematika, diagnostika, terapiya (in Russian)*]. Moscow. 2000; 319.
- Shnayder N. A., Shapovalova E. A., Dmitrenko D. V. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2012; 74 (2): 44-50.
- Delgado-Escueta A.V., Greenberg DA, Treiman L. et al. Mapping the gene for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30 (4): 8-18.
- Dmitrenko D. V., Shnayder N. A., Kiselev I. A., et al. Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014; 4 (9): 506-515.
- Greenberg D. A., Delgado-Escueta A.V., Maldonado H. M., Widelitz H. Segregation analysis of juvenile myoclonic epilepsy. *Genetic epidemiology*. 1988; 5 (2): 81-94.
- Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurologica Scandinavica*. 1985; 72 (5): 449-459.
- Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 1989; 56: 23-33.
- Koepp M. J., Hamandi K. Systems and Networks in Myoclonic Seizures and Epilepsies in Generalized Seisures: From Clinical Libbey J. Phenomenology to Underlying Systems and Networks. Montrouge, France: Eurotext. 2006; 163-182.
- Martínez-Juárez I.E., Alonso M.E., Medina M. T., et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006; 129 (5): 1269-1280.
- Meencke H. J., Veith G. The relevance of slight migrational disturbances (microdysgenesis) to the etiology of the epilepsies. *Advances in Neurology*. 1999; 79 (3); 123-131.
- Shnayder N. A., Dmitrenko D. V., Sadykova A. V. et al. Epidemiological studies on epilepsy in Siberia. *Medical and Health Science Journal*. 2011; 6: 35-42.
- Woermann F. G., Free S. L., Koepp M. J., et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain*. 1999; 122 (11): 2101-2109.
- Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Paris. 1992; 316-327.

### Сведения об авторах:

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, руководитель неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: ул. Карла Маркса, 124, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660021. Тел.: +73912016524. E-mail: NASHnaider@yandex.ru.

Шилкина Ольга Сергеевна – аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: ул. Карла Маркса, 124, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660021. Тел.: +7(391)2215356; E-mail: olgabbn@mail.ru.

Петров Кирилл Владимирович – студент 3-го курса педиатрического факультета, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: ул. Карла Маркса, 124, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660021. Тел.: +7(391)2215356; E-mail: kirya23petrov@mail.ru.

Дюжакова Анна Владиславна – студентка 5-го курса лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: ул. Карла Маркса, 124, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660021. Тел.: +7(391)2215356. E-mail: humsterzoa@gmail.com.

Маруева Наталья Александровна – к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Читинская государственная медицинская академия. Адрес: ул. Горького, 39А, г. Чита, Россия, 672000; докторант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: ул. Карла Маркса, 124, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660021. Тел.: +7(924)2962345. E-mail: maruevana@mail.ru.

### About the authors:

Shnayder Natalia Alekseyevna – MD, Prof., head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Postgraduate Education Institute, head of the Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Karla Marksa, 124, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660021. tel.: +7 (391) 201-65-24. E-mail: NASHnaider@yandex.ru.

Shilkina Olga Sergeevna – researcher of the department of medical genetics and clinical neurophysiology of the Postgraduate Education Institute, neurologist of the neurological center of epileptology, neurogenetics and brain research, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Karla Marksa, 124, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660021. tel.: +7(391)2215356. E-mail: olgabbn@mail.ru.

Petrov Kirill Vladimirovich – medical student of the pediatric faculty, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Karla Marksa, 124, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660021. tel.: +7(391)2215356. E-mail: kirya23petrov@mail.ru.

Duyzhakova Anna Vladislavna – medical student of the therapeutic faculty, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Karla Marksa, 124, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660021. tel.: +7(391)2215356. E-mail: humsterzoa@gmail.com.

Marueva Natalia Aleksandrovna – PhD, assistant of the department neurology, neurosurgery and medical genetics, the Chita State Medical University Address: ul. Gorkogo, 39A, Chita, Russia, 672090 ; postdoc-student of the department of medical genetics and clinical neurophysiology of the Postgraduate Education Institute, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Karla Marksa, 124, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660021. tel.: +7(924)2962345. e-mail: maruevana@mail.ru.

# ВЫБОР АНТИДЕПРЕССАНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Липатова Л. В., Бутома Б. Г., Капустина Т. В.

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

## Резюме

Распространенность депрессии (Д) среди больных эпилепсией (БЭ) достаточно высока и составляет 12-37%, что обусловлено общими нейробиологическими структурно-морфологическими и нейромедиаторными механизмами, лежащими в основе этих заболеваний. Депрессия отрицательно влияет на качество жизни и контроль припадков у БЭ, ассоциирована с высоким риском суицидальности у БЭ, при этом заболевание плохо диагностируется у БЭ, и редко назначаются антидепрессанты (АД) для лечения Д у БЭ. Целью нашего проспективного наблюдательного исследования с активным контролем было оценить клиническую эффективность и безопасность АД второго поколения – эсциталопрама при лечении депрессивных расстройств у 30 БЭ с Д. Материалы и методы. Группу контроля составили 30 БЭД, не получавших АД. Оценка эффективности лечения у БЭ с Д осуществлялась в трех точках (исходно, через 3 и 6 месяцев лечения АД) посредством бальной оценки выраженности депрессии с помощью психометрических шкал и шкал оценки общего клинического впечатления о тяжести нарушений. Результаты. В группе БЭД, получавших АД, достоверно уменьшились значения Д, имелась тенденция к уменьшению тяжести и частоты припадков, улучшение показателей общего клинического впечатления, в то время как отчетливой динамики этих показателей в группе сравнения не отмечалось. Заключение. Полученные нами данные подтверждают необходимость раннего выявления Д у БЭ и назначения АД с гармоничным профилем эффективности и безопасности.

## Ключевые слова

Эпилепсия, депрессивные расстройства, антидепрессанты.

Статья поступила: 18.05.2016 г.; в доработанном виде: 19.08.2016 г.; принята к печати: 22.09.2016 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Липатова Л. В., Бутома Б. Г., Капустина Т. В. Выбор антидепрессантов для лечения ассоциированных с эпилепсией депрессивных расстройств. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 34-44.

### THE CHOICE OF ANTIDEPRESSANTS FOR THE TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS ASSOCIATED WITH EPILEPSY

Lipatova L. V., Butoma B. G., Kapustina T. V.

St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

#### Summary

*The prevalence of depression (D) in patients with epilepsy (PE) is quite high and 12-37% due to common neurobiological structural and morphological and neurotransmitter mechanisms underlying these diseases. Depression negatively affects the quality of life and control of seizures in PE is associated with a high risk of suicidality in PE, the disease is poorly diagnosed the PE shall be appointed and rarely antidepressants (AD) for the treatment D in PE. **Materials and Methods.** The aim of our prospective observational study with an active control was to evaluate the clinical efficacy and safety of AD the second generation – of escitalopram in the treatment of depressive disorders in 30 PE with D. The control group consisted of 30 PE not receiving AD. Evaluation of the effectiveness of treatment in PE with D was carried out at three points (baseline, after 3 and 6 months of treatment AD) by depression rating score using psychometric scales and scales assessing the overall clinical impression of the gravity of the violations. **Results.** In the PED group, treated with AD significantly decreased the values of D, there was a decrease in the severity and frequency of seizures, improvement in the overall clinical impression, while distinct trends in these indicators in the comparative group were note. **Conclusion.** Our findings confirm the need for early detection of D in PE and destination AD with a harmonious profile of efficacy and safety.*

#### Key words

*Epilepsy, depressive disorders, antidepressants.*

**Received:** 18.05.2016; **in the revised form:** 19.08.2016; **accepted:** 22.09.2016.

#### 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

Lipatova L. V., Butoma B. G., Kapustina T. V. The choice of antidepressants for the treatment of depressive disorders associated with epilepsy. *Epilepsiya I paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 3: 34-44 (in Russian).

#### Corresponding author

Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019

E-mail address: l\_lipatova@mail.ru (Lipatova L. V.).

Депрессия (Д) является четвертой основной причиной, приводящей к инвалидизации людей в общей популяции [37]. Распространенность Д среди больных эпилепсией (БЭ) во всем мире колеблется между 12 и 37% [4,17,29,36,13]. Несмотря на высокую встречаемость Д у БЭ, это расстройство часто остается нераспознанным, так как такие симптомы, как нарушение сна, подавленное настроение или повышенная возбудимость, трудности концентрации внимания и нарушение поведения, изменение аппетита, снижение либидо, могут быть расценены как нежелательные явления терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) или когнитивные и поведенческие нарушения вследствие эпилепсии. Недооценка данной проблемы и неправильная тактика ведения пациентов приводит к целому ряду значимых социальных последствий, росту прямых и не прямых расходов на здравоохранение [1,14]. Наличие

депрессии снижает качество жизни в большей степени, чем частота и тяжесть эпилептических приступов [9,21]. Депрессия уносит жизни около 1 млн человек ежегодно из-за совершенного суицида, причем на один завершённый суицид приходится 20 незавершённых [8,26]. Частота суицида при сочетании депрессии и эпилепсии в 5-10 раз выше, чем в общей популяции. Этот показатель в 5 раз выше (возрастает до 25 раз) у больных парциальной височной эпилепсией [7]. Суицид имеет наибольший стандартизованный индекс смертности среди всех летальных случаев больных эпилепсией [10,21].

Коморбидность эпилепсии и депрессии обусловлена общими патогенетическими нейромедиаторными механизмами и вовлечением единых структурно-анатомических отделов головного мозга в патологический процесс. Возникновение депрессии при эпилепсии может быть обусловлено как

особенностями течения самого заболевания (формой эпилепсии, фармакорезистентностью, прогрессирующей патологическим процессом), так и ятрогенными причинами. У пациентов с височной формой эпилепсии Д занимает первое место и оказывает существенное влияние на психоэмоциональное состояние больных. Депрессия выявляется у 3-10% пациентов с контролируруемыми припадками и у 20-55% – с фармакорезистентными [28]. Кроме того, существуют данные о развитии и утяжелении депрессии у БЭ, подвергшихся оперативному лечению этого заболевания, в послеоперационном периоде, что делает проблему особенно актуальной. Результаты Каппер А. и соавт. (2006) свидетельствуют о том, что в течение 4-6 нед. после операции примерно у 30% БЭ выявляется депрессия, а при сохраняющихся припадках – у 68% БЭ.

Больным эпилепсией с клинически выраженной депрессией зачастую АД не назначаются: только 17% БЭ получают терапию антидепрессантами. Существует ряд аргументов для тактики избегания лечения АД больных с активной эпилепсией, однако они, как правило, иррациональны. С точки зрения больного, основной проблемой может явиться то обстоятельство, что психиатрический диагноз депрессии для пациента может быть более стигматизирующим, чем диагноз эпилепсии. А с точки зрения врача, недостаточно осведомленного в области психиатрии, существуют необоснованные опасения, что лечение АД сопряжено с увеличением проконвульсивного риска у БЭ и возникновением кинетических и динамических взаимодействий с АЭП.

Перед назначением АД больным эпилепсией необходимо оценить этиологические (психологические и биологические) факторы, которые могут быть ответственными за развитие депрессивной реакции у пациентов [15]. Кроме того, очень важен анализ АЭП-терапии: класса применяемых антиэпилептических препаратов (АЭП), механизма действия, дозы, темпа титрования применяемых АЭП, межлекарственных взаимодействий, индивидуальной чувствительности к АЭП и спектра побочных эффектов терапии, позитивных и негативных психотропных эффектов АЭП [13,43,47].

АЭП-стабилизаторы аффекта применяются в психиатрии для лечения и профилактики аффективных расстройств [51]. Карбамазепин используется как альтернатива литию при долгосрочном лечении биполярной депрессии. Препараты вальпроевой кислоты особенно эффективны при лечении острой мании, но также используются и для профилактики этого расстройства [44]. Кроме того, АЭП нового поколения были апробированы для широкого круга психиатрических показаний. В плацебо-контролируемых исследованиях были установлены позитивные психотропные эффекты ламотриджина при биполярных расстройствах [12]; доказана эффективность габапентина при отдельных тревожных расстрой-

ствах [31]. Окскарбазепин обладает такими стабилизирующими свойствами, как карбамазепин. Накоплены данные и о позитивном психотропном эффекте тиагабина, активно исследуется действие топирамата при аффективных расстройствах, однако пока еще получено недостаточно данных контролируемых исследований, касающихся этого вопроса [32]. К сожалению, отсутствуют систематические исследования позитивных психотропных эффектов АЭП у больных с эпилепсией. Положительный опыт применения АЭП при лечении больных с психическими заболеваниями не всегда применим к эпилептологии [44].

Негативные психотропные эффекты АЭП в виде повышенного риска развития фармакогенной депрессии как у взрослых, так и детей отмечены в контролируемых исследованиях барбитуратов [11], вигабатрина [11,32], тиагабина [48] и топирамата [22], что связано с потенциацией эффектов ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) этих АЭП, патогенетически важных для индукции депрессии.

Эти эффекты объяснимы с позиций теории Ketter T. A. и соавт. (1999), которые разделили АЭП – модуляторы настроения на два класса: оказывающие деактивирующее действие вследствие ГАМК-ергических механизмов и оказывающие активирующие эффекты за счет антиглутаматергического действия. Препараты второго класса обладают потенциально анксиогенным и антидепрессивным эффектом, могут вызвать активизацию, возбуждение пациента, снижение массы тела. Кроме нейромедиаторной, существуют другие теории, объясняющие психотропные эффекты АЭП и основанные на воздействии АЭП на вольтаж-зависимые каналы нейрональных мембран [16,40]. В ряде исследований было показано, что гомеостаз  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$  важен для настроения и поведения [49]. В нескольких экспериментальных моделях было установлено, что  $Ca^{2+}$ -блокаторы вольтаж-зависимых каналов обладают антидепрессивной активностью, а некоторые антидепрессанты по своему механизму действия являются ингибиторами активности каналов  $Ca^{2+}$  [20]. Большинство препаратов-стабилизаторов настроения с антидепрессивными свойствами имеют механизм действия, связанный с блокадой  $Na^{+}$ -каналов [16]. Таким образом, следует учитывать описанные психотропные эффекты для того, чтобы избежать усиления существующих поведенческих и аффективных нарушений и достичь позитивного поведенческого действия [5,29].

Предсказать развитие позитивного психотропного эффекта при лечении АЭП сложно, так как лекарственное воздействие на настроение зависит от биологических и преморбидных особенностей пациента, наличия у него в анамнезе психических расстройств или индивидуальной уязвимости (генетически обусловленной предрасположенности) к их возникновению. Если у пациента развивается депрессия, следует

прежде всего проанализировать текущую терапию АЭП, так как в некоторых случаях при хорошем контроле припадков АЭП может развиться феномен Ландольта – «альтернативная депрессия», или «насильственная нормализация ЭЭГ» [30]. Возникновение такой реакции не требует отмены АЭП, но необходима коррекция лечения: пересмотр доз применяемых АЭП, назначение альтернативной или добавочной терапии АЭП или АД.

В международном соглашении ILAE (International League Against Epilepsy) по лечению нейropsychиатрических состояний у больных эпилепсией отмечено, что следует предпринимать безотлагательные меры даже в случае наличия у БЭ легкого эпизода депрессии, так как при этом возрастает риск суицида. Депрессия отрицательно влияет на качество жизни пациента и контроль припадков, при этом значительно увеличиваются расходы системы здравоохранения на ведение БЭ с тяжелыми и неконтролируемыми припадками. Необходимо также соблюдать осторожность при отмене АЭП с позитивными психотропными свойствами, что может привести к развитию или усилению уже имеющейся депрессии. При биполярных расстройствах у БЭ следует избегать лечение литием, если есть другие терапевтические возможности, так как возрастает риск усиления припадков и нейротоксичности при лечении литием, а при сочетании лития с карбамазепином возможно развитие энцефалопатии [25].

При выборе антидепрессантов для лечения БЭ с депрессией специалист должен оценить три принципиальных момента: проконвульсивные свойства АД, фармакодинамические свойства АД и фармакокинетические взаимодействия с АЭП [46].

Единственное опубликованное контролируемое исследование эффективности антидепрессантов (амитриптилина, номифензина и плацебо) у пациентов с эпилепсией не смогло продемонстрировать существенные преимущества антидепрессантов по сравнению с плацебо, что, возможно, было связано с малыми дозами применяемых АЭП (75 мг/сут.). В продолженном исследовании в открытой фазе лечения 26 нон-респондеров получали большие дозы АД (150 мг/сут.). После 6 нед. терапии АД у 17 пациентов отмечена ремиссия депрессивных симптомов [39]. Позитивный эффект лечения АД БЭ был продемонстрирован в исследовании Blumer D., Altshuler L. L. (1998, 2004). 200 БЭ получали АД в течение 20 мес.: вначале трициклические АД (имипрамин и амитриптилин) в дозах не более 150 мг/сут. для предотвращения развития нежелательных явлений терапии. 22 нон-респондера получали дополнительно комбинацию с селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) пароксетином в дозе 10-50 мг в сут. При этом у 15 пациентов полностью регрессировали симптомы депрессии, у четырех – частично, и только три пациента оставались рефрактерными к такому лечению.

Антидепрессант	Риск развития припадка
Bupropion – IR	0,4
Bupropion – SR	0,08-0,1
Citalopram	0,3
Duloxetine	0,2
Escitalopram	0,04
Fluoxetine	0,2
Fluvoxamine	0,2
Mirtazapine	0,04
Paroxetine	0,1
Reboxetine	0,2
Sertraline	0,0-0,2
Trazodone	0,0
Venlafaxine	0,3
Venlafaxine XR	0,0

**Таблица 1.** Риск развития эпилептических припадков у больных, получающих антидепрессанты нового поколения (адаптировано из [37]).

Потенциальной проблемой антидепрессантов является провокация эпилептических припадков, хотя риск возникновения припадков АД зачастую переоценивается [42,45]. В таблице 1 представлены данные, основанные на сообщениях о возникновении *de novo* припадков у больных, получавших АД в Англии. Наибольший проконвульсивный риск, согласно этим данным, установлен для трициклического АД кломипрамина, а также для тетрациклического АД мапротилина. Важно отметить, что риск развития припадка зависел от дозы АД: у амитриптилина риск развития припадков *de novo* был выявлен только при применении относительно высоких ежедневных доз (более 200 мг в сут.).

Риск провоцирования приступов является относительно низким для антидепрессантов нового поколения. В клинических исследованиях пароксетина риск развития припадка составил 0,1% (у шести больных из 4,126 пациентов). В группе активных контролей, получавших амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, миансерин, доксепин, или мапротилин, частота приступов возрастала в три раза (0,3%; пять больных из 1 775) (база данных Smith Kline Beecham). Согласно данным Montgomery S. A. (2005), риск развития эпилептических припадков у пациентов, получающих антидепрессанты нового поколения, не выше популяционного (см. табл. 1).

На экспериментальных моделях эпилепсии было показано, что СИОЗС имеют низкий эпилептогенный потенциал, при этом был отмечен дозозависимый антиэпилептогенный эффект СИОЗС. Ингибиторы MAO и атипичные АД, такие как виллоксазин и trazодон, также обладают минимальным риском развития припадков. С учетом имеющегося высокого проконвульсивного риска, следует избегать назначения таких классических АД, как мапротилин и кломипрамин. Кроме того, в ряде случаев может быть полез-

Механизм	Побочный эффект
Антихолинергический	Сухость во рту, делирий
Антагонисты натриевых каналов	Кардиотоксичность
Антагонисты Н1-рецепторов	Седация
Стимуляция 5-HT2-рецепторов	Увеличение веса
Блокада $\alpha_1$ -рецепторов	Ортостатическая гипотония

**Таблица 2.** Побочные эффекты трициклических антидепрессантов [45].

ным проведение ЭЭГ и ЭЭГ-мониторинга большим количеством больных эпилепсией, получающим АД.

Исследования риска увеличения припадков при лечении антидепрессантами БЭ малочисленны. В исследовании Kappner A. M. и соавт. (2000) было показано, что из 100 больных, получавших сертралин, 28 имели ятрогенные депрессии вследствие лечения АЭП. Только у одного БЭ имелось значительное увеличение частоты приступов на протяжении периода наблюдения в течение 10 мес.

По мнению K. Noe и соавт. (2011), для инициальной терапии депрессии у БЭ оптимальное сочетание безопасности и эффективности отмечается при использовании циталопрама, сертралина или миртазапина, при этом следует избегать назначения бупропиона. Следует руководствоваться правилом «Start low, go slow, and use the lowest effective dose» (начинать с малых доз, медленно увеличивать дозу и использовать минимальные эффективные дозы АД). В клиническом исследовании Yilmaz Z. и соавт. (2010) была показана большая безопасность при использовании высоких доз S-энантиомера циталопрама (эсциталопрама) по сравнению с циталопрамом: эсциталопрам реже вызывал развитие НЯ и возникновение припадков. Частота единичных или повторных приступов составила 43 случая (13,5%) в группе, получавшей лечение циталопрамом, и 1 (1,6%) случай (однократный приступ) в группе, получавшей эсциталопрам ( $p=0,0065$ ). Причина этого отличия не ясна, однако существует предположение, что R-энантиомер циталопрама уменьшает ингибиторное влияние на гистаминовые рецепторы.

Интересные данные были получены E. Favale и соавт. [18]: исследователи, основываясь на существующих представлениях и роли серотонинергического дефицита в эпилептогенезе, провели открытое наблюдательное исследование, целью которого было оценить эффект СИОЗС циталопрама у больных эпилепсией с плохим контролем припадков в течение 8-10 мес. наблюдения. Средняя частота припадков у БЭ общей группы, получавших циталопрам в дозе 20 мг/сут., уменьшилась на 55,6%, а у 9 пациентов отмечено улучшение, по меньшей мере, на 50%.

По мнению B. Schmitz (2002), АД, эффективные в лечении депрессии при эпилепсии, могут также

улучшать контроль припадков у БЭ, так как у пациентов улучшается сон, и они становятся более комплаентными к лечению АЭП.

Особое внимание при выборе АД следует обратить на фармакодинамические и фармакокинетические свойства АД. Классические трициклические антидепрессанты имеют потенциально опасные антихолинергические побочные эффекты. Ряд других побочных эффектов, таких как кардиотоксичность, седация, прибавка в весе, тремор, связаны с их воздействием на натриевые каналы, Н1-рецепторы, 5-HT2 рецепторы и  $\alpha_1$ -рецепторы (см. табл. 3). Эти побочные эффекты особенно трудно или невозможно диагностировать у больных эпилепсией, которые принимают АЭП, имеющие похожий спектр побочных эффектов.

АЭП-ингибиторы, или индукторы цитохромов печени также существенно изменяют биотрансформацию АД, назначаемых в качестве сопутствующей терапии. Некоторые фармакокинетические взаимодействия между АЭП и антидепрессантами в значительной степени предсказуемы, потому что имеют аналогичный метаболизм с участием ферментов цитохромов P-450.

АД второго поколения неодинаковы по своему фармакокинетическому потенциалу фармакокинетических взаимодействий с АЭП: флуоксетин и пароксетин являются потенциальными ингибиторами цитохрома CYP2D6, флювоксамин значительно ингибирует CYP1A2 и CYP2C19, анефазодон значительно ингибирует CYP3A4. Таким образом, могут формироваться существенные клинически значимые межлекарственные взаимодействия. Дулоксетин и бупропион являются умеренными ингибиторами CYP2D6, а сертралин может вызывать значительную ингибицию изоформы этого фермента, но только в высоких дозах. Циталопрам, эсциталопрам, венлафаксин, миртазапин и ребоксетин – слабые или незначимые ингибиторы цитохромов *in vitro* и маловероятно, что они будут значимо взаимодействовать с препаратами сопутствующей терапии. Таким образом, хотя взаимодействие АД может быть предсказуемым при особых обстоятельствах, предпочтение должно быть отдано АД с наиболее благоприятным профилем межлекарственного взаимодействия [47].

Немаловажным критерием при выборе АД для женщин, больных эпилепсией, является низкая вероятность возникновения аномалий развития вследствие приема медикаментов. В исследовании J. Reefhuis с соавт. (2015), в котором изучался риск врожденных мальформаций у детей, рожденных от 27872 матерей, принимавших АД- СИОЗС за месяц до беременности и в течение 3 мес. беременности, было показано, что при лечении циталопрамом, эсциталопрамом и сертралином риск тератогенеза не увеличивался, в то время как при приеме флуоксетина и пароксетина в раннем периоде беременности риск развития врожденных аномалий увеличивался в 2-3,5 раза [41].

Шкала	Показатель депрессии	БЭД			БЭД+АД		
		Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3
MADRS1	Объективная гипотимия	3,0±1,5	2,9±1,4	3,0±1,0	3,1±1,6	2,7±1,0	2,0±0,9*
MADRS2	Субъективная гипотимия	3,0±1,1	3,0±1,0	3,0±0,9	3,1±1,0	2,9±0,9	2,1±0,7*
MADRS3	Тревога	2,8±0,9	2,8±1,1	2,8±1,1	2,5±1,1	2,9±1,0	1,7±0,8*
MADRS4	Бессонница	2,7±0,6	2,7±1,1	2,6±0,7	2,4±1,1	2,7±0,9	2,0±0,7
MADRS5	Снижение аппетита	3,2±1,1	3,1±1,0	3,1±1,0	3,3±1,1	2,9±0,8	2,5±0,8
MADRS6	Трудности концентрации внимания	2,9±0,8	2,9±1,0	2,9±1,1	3,0±1,0	2,8±0,9	2,1±0,9
MADRS7	Нарушения деятельности	3,4±1,3	3,3±1,3	3,4±1,3	3,3±1,4	2,9±0,9	2,0±0,8*
MADRS8	Ангедония	3,0±1,2	3,1±1,2	3,1±1,2	3,1±1,0	2,8±0,9	1,8±1,1*
MADRS9	Пессимистические мысли	3,2±1,0	3,1±0,9	3,0±0,9	3,1±1,0	3,1±0,8	1,9±1,3*
MADRS10	Суицидальные мысли	2,7±1,2	2,6±1,1	2,5±0,7	2,8±1,3	2,6±1,2	1,5±0,8*
MADRS	Суммарный балл	29,9±1,0	29,5±1,0	29,4±1,1	29,7±1,1	28,3±0,9	19,6±0,8*

**Таблица 3.** Динамика показателей депрессии по шкале MADRS в сравниваемых группах больных эпилепсией.

Примечание. БЭД (1) – группа больных эпилепсией с депрессией, не получавшие антидепрессант, БЭД+АД (2) – группа больных эпилепсией с депрессией, получавшие антидепрессант (эсциталопрам), \* статистически значимо,  $p \leq 0,05$  (2-1).

**Целью** нашего проспективного наблюдательного исследования с активным контролем было оценить клиническую эффективность и безопасность АД второго поколения – эсциталопрама при лечении депрессивных расстройств у больных эпилепсией.

## Материалы и методы

Обследовано 60 больных эпилепсией и ассоциированными депрессивными расстройствами (БЭД). Депрессивные расстройства верифицировались психиатром согласно критериям МКБ-10. Типология депрессий у БЭД определялась согласно классификации, предложенной Авербухом Е. С. (1962). Степень выраженности депрессии и тревоги оценивалась с помощью шкалы Монтгомери-Асберг для оценки депрессии – MADRS (Montgomery S. A., Asberg M., 1979), исследовалась динамика ряда биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ГГТ).

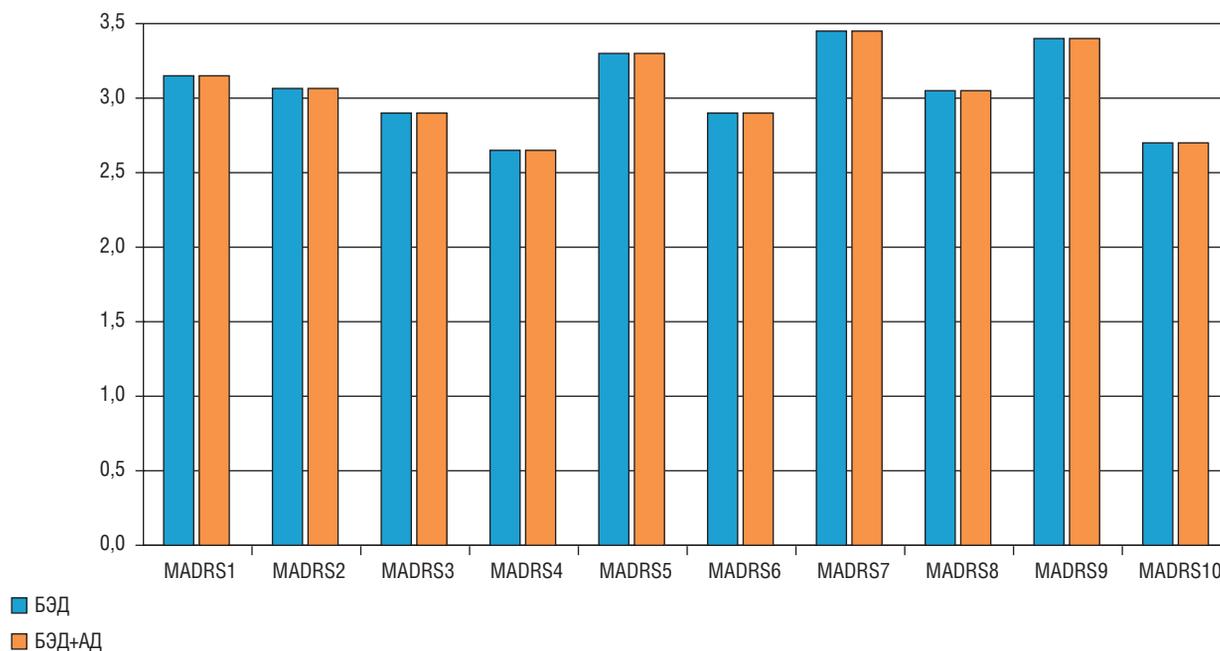
Первая группа БЭ (30 человек) с верифицированной депрессией получала антидепрессант из группы СИОЗС эсциталопрам. Выбор АД обусловлен наименьшей вероятностью развития проконвульсивного действия у БЭД (Montgomery S. A., 2005). Эсциталопрам назначался по 10 мг однократно в течение суток, длительность приема препарата составляла 6 мес. Другая группа больных эпилепсией с синдромом депрессии (30 человек) АД не получала. Базовая терапия АЭП не менялась в обеих группах. Оценка эффективности лечения БЭД осуществлялась в трех точках (исходно, через 3 и 6 мес. лечения АД) посредством бальной оценки выраженности депрессии по шкале MADRS, тяжести эпилептических припадков по шкале «National Health Seizure Severity Scale-NHS-3» (O'Donoghue M.F. et al., 1996) и частоты припадков, исследования общего клинического впечатления о тяжести нарушений (CGI-S) по шкале «Clinical Global Impression scale-CGI-S» (Guy W., 1976), исследования общего клинического впечатления об улуч-

шении состояния по шкале «Clinical Global Impressionscale-CGI-I» (Guy W., 1976) – изменения по сравнению с исходным состоянием.

## Результаты

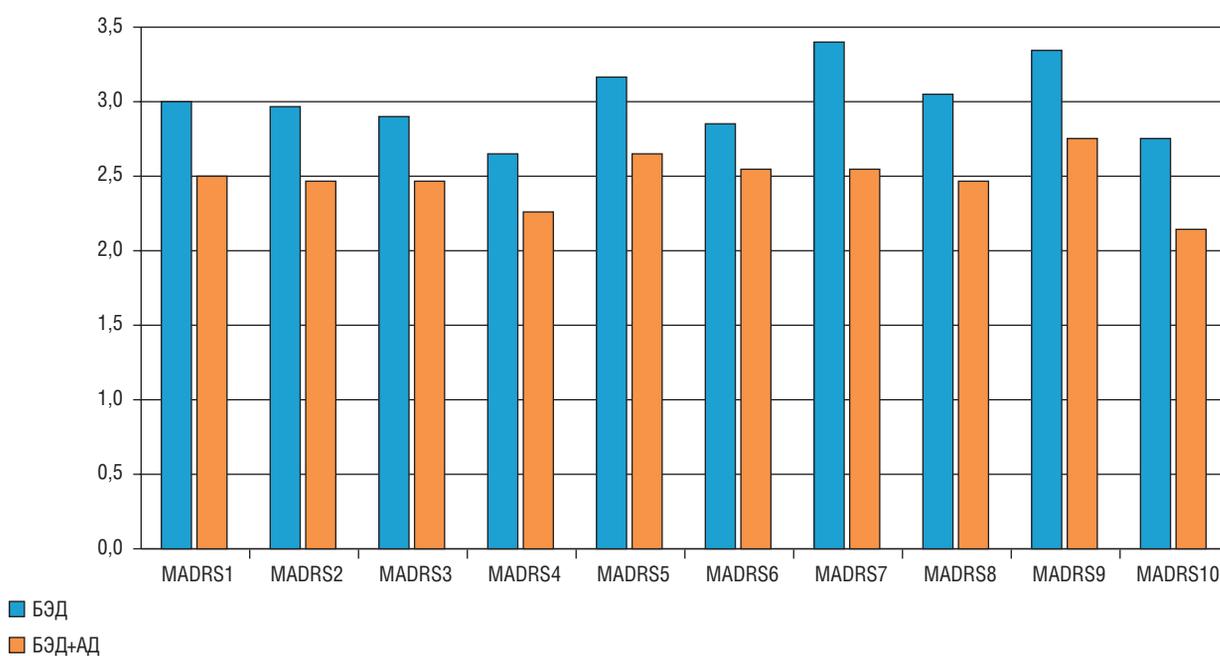
У обследованных нами БЭД были выявлены три варианта депрессий, согласно классификации типологии депрессий Авербуха Е. С. (1962): ипохондрически-депрессивный – у 40%, астенически-депрессивный – у 30%, тревожно-депрессивный – у 30%. Другие виды депрессий – деперсонализационно-депрессивный, меланхолический, навязчиво-депрессивный – у обследуемых групп БЭ не обнаружены. В ряде случаев отнести клинические проявления депрессивного синдрома к одному из указанных вариантов представлялось затруднительным. Это объясняется тем, что у значительной доли больных эпилепсией депрессивные синдромы имеют атипичную картину [33].

У 85 % больных общей группы выявлен средней степени тяжести исходный уровень депрессии, у 3% – легкой, у 2% – тяжелой. Шкальные значения уровня депрессии и тревоги, тяжести припадков в группах сравнения в начале исследования были практически одинаковыми, а через 6 месяцев наблюдения в первой группе остались практически неизменными (суммарный балл по шкале MADRS на первом визите был равен 29,9±1,0, в конце наблюдения – 29,4±1,1), а во второй, получавшей АД, отмечалось статистически значимое снижение уровня депрессии – суммарный балл по шкале MADRS до лечения АД был равен 29,7±1,1, после – 19,6±0,8 ( $p \leq 0,05$ ). Наибольшая динамика отмечена по таким субсферам шкалы оценки депрессии, как объективные признаки подавленности (объективная гипотимия); субъективные, высказываемые, признаки подавленности (субъективная гипотимия); тревога; ангедония; нарушение деятельности; пессимистические и суицидальные мысли (см. табл. 3, рис. 1 и 2).



**Рисунок 1.** Структура депрессивного состояния по шкале MADRS в сравниваемых группах больных эпилепсией на 1-м визите (до лечения антидепрессантом).

*Примечание.* БЭД – группа больных эпилепсией с депрессией, не получавшие антидепрессант, БЭД+АД – группа больных эпилепсией с депрессией, получавшие антидепрессант (эсциталопрам). Показатели шкалы MADRS: MADRS1 – объективная гипотимия; MADRS2 – субъективная гипотимия; MADRS3 – тревога; MADRS4 – бессонница; MADRS5 – бессонница; MADRS6 – трудности концентрации внимания; MADRS7 – нарушения деятельности; MADRS8 – ангедония; MADRS9 – пессимистические мысли; MADRS10 – суицидальные мысли.



**Рисунок 2.** Структура депрессивного состояния по шкале MADRS в сравниваемых группах больных эпилепсией на 3-м визите (после лечения антидепрессантом).

*Примечание.* БЭД – группа больных эпилепсией с депрессией, не получавшие антидепрессант, БЭД+АД – группа больных эпилепсией с депрессией, получавшие антидепрессант (эсциталопрам). Показатели шкалы MADRS: MADRS1 – объективная гипотимия; MADRS2 – субъективная гипотимия; MADRS3 – тревога; MADRS4 – бессонница; MADRS5 – бессонница; MADRS6 – трудности концентрации внимания; MADRS7 – нарушения деятельности; MADRS8 – Ангедония; MADRS9- Пессимистические мысли; MADRS10 – суицидальные мысли.

Визит	БЭД			БЭД+АД		
	NHS-3	CGI-S	CGI-I	NHS-3	CGI-S	CGI-I
1	18,5±0,5	5,3±0,5	–	18,5±0,5	5,5±0,9	–
2	19,2±1,1	5,2±1,1	4,9±1,2	15,9±0,9	4,2±1,8	3,3±1,2
3	18,9±1,6	5,0±1,0	4,7±1,4	15,2±0,8	3,5±1,7*	2,5±0,6*

**Таблица 4.** Динамика показателей тяжести эпилептических припадков, общего клинического впечатления о тяжести нарушений и общего клинического впечатления об улучшении состояния в сравниваемых группах больных эпилепсией.

*Примечание:* БЭД (1) – группа больных эпилепсией с депрессией, не получавших антидепрессант; БЭД+АД (2) – группа больных эпилепсией с депрессией, получавших антидепрессант (эсциталопрам), статистически значимо \*  $p \leq 0,05$  (2-1).

В группе БЭД, получавших АД, имелась тенденция к уменьшению тяжести припадков, оцениваемых по шкале NHS-3, частота приступов сократилась у них, в среднем, на 18%, в то время как отчетливой динамики этих показателей в первой группе БЭД не отмечалось.

Общее клиническое впечатление о тяжести нарушений (CGI-S) в первой группе БЭД осталось неизменным и оценивалось пациентами на протяжении всех трех визитов как «выраженное заболевание с явными симптомами и очень значительными функциональными нарушениями». Во второй группе БЭД оценка тяжести нарушений из разряда «выраженное заболевание» переместилась в разряд «средней» и «легкой» степени тяжести заболевания.

Оценка общего клинического впечатления об улучшении состояния по сравнению с исходным уровнем состояния БЭД (CGI-I) в первой группе осталась практически неизменной (оценки варьировали между «незначительным снижением выраженности симптомов» и «без изменений»), а во второй – отмечена положительная динамика в сторону изменения оценок своего состояния как «очень значительное улучшение, очень высокий уровень активности и минимальные остаточные симптомы, что отражает выраженные изменения» и «значительное улучшение – заметное улучшение со значительным снижением выраженности симптомов, повышением уровня активности, при этом некоторые симптомы сохраняются» (см. табл. 4).

Биохимические показатели печеночных ферментов АЛТ, АСТ, ГГТ были в пределах нормативных значений в обеих группах в течение всего периода наблюдения.

### Заключение

Полученные нами данные подтверждают эффективность и безопасность применения АД-СИОЗС на примере эсциталопрама. Применение этого АД у БЭ с депрессивными расстройствами способствует регрессу депрессивной симптоматики у БЭ, улучшению контроля припадков и самооценки своего состояния пациентами.

Таким образом, после установления диагноза депрессивного эпизода (интериктальной депрессии) лечение этого расстройства следует начинать с АД-СИОЗС. Именно эта группа АД является препаратами первого ряда выбора, так как они обладают низким риском потенциации припадков и имеют благоприятный профиль безопасности. Следует избегать назначения энзим-ингибирующих АД-СИОЗС, способных значительно повышать уровень АЭП в крови. Начинать лечение АД следует с малых доз, с медленным повышением суточных доз, до достижения желаемого клинического эффекта с целью минимизировать нежелательные побочные явления. Терапию АД следует продолжать не менее 6 мес. после регресса депрессивного эпизода и продолжать не менее двух лет после выздоровления в случае рекуррентной депрессии, при наличии второго и последующих эпизодов [2,3,25].

### Литература:

- Бурд С. Г., Ридер Ф. К., Бадалян О. Л., Авакян Г. Г., Чуканова А. С. Депрессия и эпилепсия: две стороны одной медали. Русский медицинский журнал. Неврология. 2008; 16 (12): 1-5.
- Воробьева О. В. Фармакотерапия эпилепсии, ассоциированной с депрессией. Ж. Эффективная фармакотерапия. 2013; 32: 38-44.
- Калинин В. В. Аффективные и тревожные расстройства у больных эпилепсией: вопросы феноменологии и адекватной терапии. Ж. Вестник эпилептологии. 2008; 1: 13-17.
- Котов А. С. Тревога и депрессия у пациентов с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 3: 58.
- Липатова Л. В., Сивакова Н. А. Особенности терапии больных эпилепсией с неспецифическими психическими нарушениями. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (3): 59-60.
- Blumer D., Altshuler L.L. Affective disorders. In: Engel J, Pedley A, eds. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia. 1998; 2083-99.
- Blumer D., Montouris G., Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. Epilepsy Behav. 2004; 5: 826-840.
- Blumer D., Montouris G., Davies K. et al. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis, and prevention. Epilepsy Behav. 2002; 3: 232-241.
- Boylan L. S., Flint L.A., Labovitz D. L. et al. Depression but not seizure frequency

- predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004; 62: 258-261.
10. Brent D. A. Overrepresentation of epileptics in a consecutive series of suicide attempters seen at a children's hospital, 1978-1983. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986; 25: 242-6.
  11. Brent D. A., Crumrine P. K., Varma R. R. et al. Phenobarbital: treat treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics*. 1987; 80: 909-17.
  12. Calabrese J. R., Bowden CL., Sachs G. S., et al. A double blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression: Lamictal 602 Study group. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 79-8.
  13. Comai S., Tau M., Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach part 1: neurobiology. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32: 83-94.
  14. Cramer J., Blum D., Fanning K., Reed M.; Epilepsy Impact Project Group. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004; 5: 337-342.
  15. Dudra-Jastrzebska M. et al. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacological reports*. 2007; 59: 369-378.
  16. El-Mallakh R.S., Huff M.O. Mood stabilizers and ion regulation. *Harv Rev Psychiatry*. 2001; 9: 23-32.
  17. Ettinger A., Reed M., Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*. 2004; 63: 1008-1014.
  18. Favale E., Audenino D., Cocito L., Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human. *Epileptogenesis Seizure*. 2003; 12: 316-318.
  19. Ferrie C. D., Robinson R. O., Panayiotopoulos C. P. Psychotic and severe behavioural reactions with vigabatrin: a review. *Acta Neurol Scand*. 1996; 93: 1-8.
  20. Galeotti N., Bartolini A., Ghelardini C., Blockade of intracellular calcium release induces an antidepressant-like effect in the mouse forced swimming test. *Neuropharmacology*. 2006 Mar; 50 (3): 309-16.
  21. Gillian F. G., Barry J. J., Hermann B. P. et al. Rapid detection of major depression in epilepsy a multicenter study. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 388-405.
  22. Janssen-Cilag. Topamax. Product Monograph. 1996.
  23. Kanner A. M., Kozak A. M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav*. 2000; 1: 100-5.
  24. Kanner A. M. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. *Epilepsy Currents*. 2006; 6 (5): 141-146.
  25. Kerr M. P., Mensah S., Besag F., Toffol B., Ettinger A., Kanemoto K., Kanner A., Kemp S., Krishnamoorthy E., Curt LaFrance Jr W., Mula M., Schmitz B., Tebartz van Elst L., Trollor J., Wilson S. J. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 52 (11): 2133-2138, 2011.
  26. Kessler R. C., Berglund P. A., Demler O., Jin R., Walters E. E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) under review.
  27. Ketter T. A., Post R. M., Theodore W. H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*. 1999; 53 (5, Suppl. 2): 53-67.
  28. Kimiskidis Vasilios K. et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Annals of General Psychiatry*. 2007; 6: 28.
  29. Kobau R., Gilliam F., Thurman D. J. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 Healthstyles Survey. *Epilepsia*. 2006; 47: 1915-1921.
  30. Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychoses (twilight states). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1953; 5: 121.
  31. Letterman L., Markowitz J. S. Gabapentin: a review of published experience in the treatment of bipolar disorder and other psychiatric conditions. *Pharmacotherapy*. 1999; 99: 565-72.
  32. Levinson D. F., Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology*. 1999; 53: 1503-11.
  33. Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord*. 1998; 50: 245-51.
  34. Mendez M. F., Cummings J. L., Benson D. F. Depression in epilepsy: significance and phenomenology. *Arch Neurol*. 1986; 43: 766-770.
  35. Mohammadi M. R., Ghanizadeh A., Davidian H., Mohammadi M., Norouzi M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure*. 2006; 15: 476-482.
  36. Montgomery S. A., Asberg M. A. new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134: 382-389.
  37. Montgomery S. A. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract*. 2005; 59: 1435-40.
  38. Murray C. J., Lopez A. D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet*. 1997; 349: 1436-1442.
  39. Noe K. H., Locke D. E. C., Sirven J. I. Treatment of Depression in Patients with Epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*. 2011; 13: 371-379.
  40. Porter R. J., Dhir A., Macdonald R. L., Rogawski M. A. Mechanisms of action of antiseizure drugs. *Handb Clin Neurol*. 2012; 108: 663-681.
  41. Ramsey T. A., Frazer A., Mendels J. Plasma and erythrocyte cations in affective illness. *Neuropsychobiology*. 1979; 5: 1-10.
  42. Reefhuis J., Devine O., Friedman J. M., Louik C., Honein M. A. Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ*. 2015; 351. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3190> (Published 08 July 2015).
  43. Robertson M. M., Trimble M. R. The treatment of depression in epilepsy: a double blind trial. *J Affect Disord*. 1985; 9: 127-36.
  44. Robertson M. M., Trimble M. R., Townsend H. R. A. Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia*. 1987; 28: 364-72.
  45. Schmitz B. Antidepressant Drugs: Indications and Guidelines for Use in Epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43 (2): 14-18.
  46. Schmitz B. Psychiatrische Symptome bei Epilepsie: welschen Effekth aben Antiepileptika? Novo Nordisk Satelliten Symposium, Deutsche Ligagegen Epilepsie, Handout: Tiagabin: Einweiterer Schritt in der Kunstzuehelfen. 1996; 24-7.
  47. Spina E., Santoro V., D'Arrigo C. Clinically Relevant Pharmacokinetic Drug Interactions with Second-Generation Antidepressants: An Update Clinical Therapeutics. 2008; 30 (7): 1206-47.
  48. Spina E. et al. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther*. 2008 Jul; 30 (7): 1206-27. Flockhart, DA (2007). Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.
  49. Thomas L., Trimble M., Schmitz B., et al. Vigabatrin and behaviour disorders: a retrospective study. *Epilepsy Res* 1996; 25: 21-7.
  50. Torres S. J., Nowson C. A., Worsley A. Dietary electrolytes are related to mood. *Br J Nutr*. 2008; 100: 1038-1045.
  51. Walden J., Normann C., Langosch J., et al. Differential treatment of bipolar disorders with old and new antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology*. 1998; 38: 181-4.
  52. Yilmaz Z., Ceschi A., Rauber-Luthy C. H., Sauer O., Stedler U., Prasa D., Seidel C., Hackl E., Hoffmann-Walbeck P., Gerber-Zupan G., Bauer K., Kupferschmidt H., Kullak-Ublick G.-A., Wilks M. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. *Clinical Toxicology*. 2010; 48: 207-212.

## References:

- Burd S. G., Rider F. K., Badalyan O. L., Avakyan G. G., Chukanova A. S. *Russkii meditsinskii zhurnal. Nevrologiya*. 2008; 16 (12): 1-5.
- Vorob'eva O. V. *Zh. Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013; 32: 38-44.
- Kalinin V. V. *Zh. Vestnik epileptologii*. 2008; 1: 13-17.
- Kotov A. S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 3: 58.
- Lipatova L. V., Sivakova N. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 6 (3): 59-60.
- Blumer D., Altschuler L. L. Affective disorders. In: Engel J, Pedley A, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia. 1998; 2083-99.
- Blumer D., Montouris G., Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004; 5: 826-840.
- Blumer D., Montouris G., Davies K. et al. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis, and prevention. *Epilepsy Behav*. 2002; 3: 232-241.
- Boylan L. S., Flint L. A., Labovitz D. L. et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004; 62: 258-261.
- Brent D. A. Overrepresentation of epileptics in a consecutive series of suicide attempters seen at a children's hospital, 1978-1983. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1986; 25: 242-6.
- Brent D. A., Crumrine P. K., Varma R. R. et al. Phenobarbital: treat treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics*. 1987; 80: 909-17.
- Calabrese J. R., Bowden CL., Sachs G. S., et al. A double blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression: Lamictal 602 Study group. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 79-8.
- Comai S., Tau M., Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a trans-lational approach part 1: neurobiology. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32: 83-94.
- Cramer J., Blum D., Fanning K., Reed M.; Epilepsy Impact Project Group. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004; 5: 337-342.
- Dudra-Jastrzebska M. et al. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacological reports*. 2007; 59: 369-378.
- El-Mallakh R. S., Huff M. O. Mood stabilizers and ion regulation. *Harv Rev Psychiatry*. 2001; 9: 23-32.
- Ettinger A., Reed M., Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*. 2004; 63: 1008-1014.
- Favale E., Audenino D., Cocito L., Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human. *Epileptogenesis Seizure*. 2003; 12: 316-318.
- Ferrie C. D., Robinson R. O., Panayiotopoulos C. P. Psychotic and severe behavioural re-actions with vigabatrin: a review. *Acta Neurol Scand*. 1996; 93: 1-8.
- Galeotti N., Bartolini A., Ghelardini C. Blockade of intracellular calcium release in-duces an antidepressant-like effect in the mouse forced swimming test. *Neuropharmacology*. 2006 Mar; 50 (3): 309-16.
- Gilliam F. G., Barry J. J., Hermann B. P. et al. Rapid detection of major depression in epilepsy a multicenter study. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 388-405.
- Janssen-Cilag. Topamax. Product Monograph. 1996.
- Kanner A. M., Kozak A. M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav*. 2000; 1: 100-5.
- Kanner A. M. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. *Epilepsy Currents*. 2006; 6 (5): 141-146.
- Kerr M. P., Mensah S., Besag F., Toffol B., Ettinger A., Kanemoto K., Kanner A., Kemp S., Krishnamoorthy E., Curt LaFrance Jr W., Mula M., Schmitz B., Tebartz van Elst L., Trollor J., Wilson S. J. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 52 (11): 2133-2138, 2011.
- Kessler R. C., Berglund P. A., Demler O., Jin R., Walters E. E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) under review.
- Ketter T. A., Post R. M., Theodore W. H. Positive and negative psychiatric effects of anti-epileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*. 1999; 53 (5, Suppl. 2): 53-67.
- Kimiskidis Vasilios K. et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Annals of General Psychiatry*. 2007; 6: 28.
- Kobau R., Gilliam F., Thurman D. J. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 Healthstyles Survey. *Epilepsia*. 2006; 47: 1915-1921.
- Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychoses (twilight states). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1953; 5: 121.
- Letterman L., Markowitz J. S. Gabapentin: a review of published experience in the treatment of bipolar disorder and other psychiatric conditions. *Pharmacotherapy*. 1999; 99: 565-72.
- Levinson D. F., Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology*. 1999; 53: 1503-11.
- Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord*. 1998; 50: 245-51.
- Mendez M. F., Cummings J. L., Benson D. F. Depression in epilepsy: significance and phenomenology. *Arch Neurol*. 1986; 43: 766-770.
- Mohammadi M. R., Ghanizadeh A., Davidian H., Mohammadi M., Norouziyan M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure*. 2006; 15: 476-482.
- Montgomery S. A., Asberg M. A. new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134: 382-389.
- Montgomery S. A. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract*. 2005; 59: 1435-40.
- Murray C. J., Lopez A. D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet*. 1997; 349: 1436-1442.
- Noe K. H., Locke D. E. C., Sirven J. I. Treatment of Depression in Patients with Epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*. 2011; 13: 371-379.
- Porter R. J., Dhir A., Macdonald R. L., Rogawski M. A. Mechanisms of action of anti-seizure drugs. *Handb Clin Neurol*. 2012; 108: 663-681.
- Ramsey T. A., Frazer A., Mendels J. Plasma and erythrocyte cations in affective illness. *Neuropsychobiology*. 1979; 5: 1-10.
- Reefhuis J., Devine O., Friedman J. M., Louik C., Honein M. A. Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ*. 2015; 351. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3190> (Published 08 July 2015).
- Robertson M. M., Trimble M. R. The treatment of depression in epilepsy: a double blind trial. *J Affect Disord*. 1985; 9: 127-36.
- Robertson M. M., Trimble M. R., Townsend H. R. A. Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia*. 1987; 28: 364-72.
- Schmitz B. Antidepressant Drugs: Indications and Guidelines for Use in Epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43 (2): 14-18.
- Schmitz B. Psychiatrische Symptome bei Epilepsie: welschen Effekth aben Antiepileptika? Novo Nordisk Satelliten Symposium, Deutsche Ligagegen Epilepsie, Handout: Tiagabin: Einweiterer Schritt in der Kunstzuehelfen. 1996; 24-7.
- Spina E., Santoro V., D'Arrigo C. Clinically Relevant Pharmacokinetic Drug Interactions with Second-Generation Antidepressants: An Update Clinical Therapeutics. 2008; 30 (7): 1206-47.
- Spina E. et al. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther*. 2008 Jul; 30 (7): 1206-27. Flockhart, DA (2007). Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.
- Thomas L., Trimble M., Schmitz B., et al. Vigabatrin and behaviour disorders: a retrospective study. *Epilepsy Res*. 1996; 25: 21-7.
- Torres S. J., Nowson C. A., Worsley A. Dietary electrolytes are related to mood. *Br J Nutr*. 2008; 100: 1038-1045.
- Walden J., Normann C., Langosch J., et al. Differential treatment of bipolar disorders with old and new antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology*. 1998; 38: 181-4.
- Yilmaz Z., Ceschi A., Rauber-Luthy C. H., Sauer O., Stedtler U., Prasa D., Seidel C., Hackl E., Hoffmann-Walbeck P., Gerber-Zupan G., Bauer K., Kupferschmidt H., Kullak-Ublick G.-A., Wilks M. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. *Clinical Toxicology*. 2010; 48: 207-212.

**Сведения об авторах:**

Липатова Людмила Валентиновна – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения органических психических заболеваний и эпилепсии, СПбНИИПНИ им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. Тел.: +7(812)4127280. e-mail: l\_lipatova@mail.ru.

Бутома Борис Георгиевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных СПбНИИПНИ им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. Тел.: +7(812)4127280. e-mail: butbor08@gmail.com.

Капустина Татьяна Владимировна – врач лаборант-исследователь отделения отделения лечения органических психических заболеваний и эпилепсии, СПбНИИПНИ им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. Тел.: +7(812)4127280. e-mail: ololoshakaptv@yandex.ru.

**About the authors:**

Lipatova Lyudmila Valentinovna – MD, PhD, Principal Researcher, Head of the Department of treatment of patients with organic mental disorders and epilepsy, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019. Tel.: +7(812)4127280. e-mail: l\_lipatova@mail.ru.

Butoma Boris Georgievitch – MD, PhD, leading researcher of the department of the psychosocial rehabilitation of psychiatric patients, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019. Tel.: +7(812)4127280. e-mail: butbor08@gmail.com.

Kapustina Tatiana Vladimirovna – MD, researcher of the Department of treatment of patients with organic mental disorders and epilepsy, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019. Tel.: +7(812)4127280. e-mail:ololoshakaptv@yandex.ru

# НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ТИКОЗНЫХ ГИПЕРКИНЕЗОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ АНТИКОНВУЛЬСАНТНОГО РЯДА

Зыков В. П.<sup>1</sup>, Каширина Э. А.<sup>2</sup>, Наугольных Ю. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России,  
Москва

<sup>2</sup> Детская городская поликлиника № 110, Москва

## Резюме

**Цель** – оценить и сравнить клиническую эффективность топирамата и леветирacetама при лечении тикозных расстройств. **Материалы и методы.** У 17 пациентов с тиками в возрасте от 10 до 17 лет оценивалась эффективность топирамата в дозах 1-2 мг/кг и леветирacetама в дозе до 30 мг/кг. Клиническая оценка тяжести гиперкинезов и показатели поверхностной электромиографии (ЭМГ) фиксировались до приема препарата и на фоне лечения через шесть недель. Тяжесть клинической картины оценивали по Международной Йельской шкале (1989). В контрольную группу вошли 15 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. **Результаты.** Применение топирамата и леветирacetама значительно уменьшало проявления гиперкинезов у пациентов с тиками, определяемых по Йельской шкале ( $p < 0,05$ ) оценки тяжести тиков, а также распространенность залповой активности по ЭМГ при регистрации гиперкинезов с различных мышечных групп. Максимальный эффект был получен в группе пациентов, принимающих топирамат ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Проведенное исследование показало клиническую эффективность применения антиконвульсантов при лечении тиков у детей.

## Ключевые слова

Тики, Йельская шкала оценки тяжести тиков, поверхностная электромиография, топирамат, леветирacetам.

Статья поступила: 26.04.2016 г.; в доработанном виде: 22.06.2016 г.; принята к печати: 12.09.2016 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Зыков В. П., Каширина Э. А., Наугольных Ю. В. Новые возможности терапии тикозных гиперкинезов с использованием препаратов антиконвульсантного ряда. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 45-51.

**POSSIBILITIES OF TIC HYPERKINESIA THERAPY USING ANTICONVULSANTS**Zykov V. P.<sup>1</sup>, Kashirina E. A.<sup>2</sup>, Naugolnykh Yu. V.<sup>2</sup><sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow<sup>2</sup> City Children's polyclinic № 110, Moscow**Summary**

**Objective:** to evaluate and compare the clinical efficacy of topiramate and levetiracetam in the treatment of tic disorders.

**Materials and methods.** We assessed the effectiveness of 1-2 mg/kg topiramate and up to 30 mg/kg levetiracetam in 17 tic patients aged 10 to 17 years old. Clinical evaluation of hyperkinesia severity and surface electromyography (EMG) were recorded before receiving the drug and later after 6 weeks of treatment. The clinical severity was assessed by Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS, 1989). The control group consisted of 15 healthy children of comparable sex and age.

**Results.** Topiramate and levetiracetam significantly reduced the hyperkinesia, tics severity according to Yale Scale ( $p < 0.05$ ), and the prevalence of firing activity on EMG when registering hyperkinesia from different muscle groups. The maximum effect was obtained in the topiramate treatment group ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** The study has shown the clinical efficacy of anticonvulsants in the treatment of tics in children.

**Key words**

Tics, Yale Global Tic Severity Scale, surface electromyography, topiramate, levetiracetam.

**Received:** 26.04.2016; **in the revised form:** 22.06.2016; **accepted:** 12.09.2016.**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**

Zykov V. P., Kashirina E. A., Naugol'nykh Yu. V. New possibilities of tic hyperkinesia therapy using anticonvulsants. Epilepsiya I paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 3: 45-51 (in Russian).

**Corresponding author**

Address: ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, Russia, 125993.

E-mail address: zykov\_vp@mail.ru (Zykov V. P.).

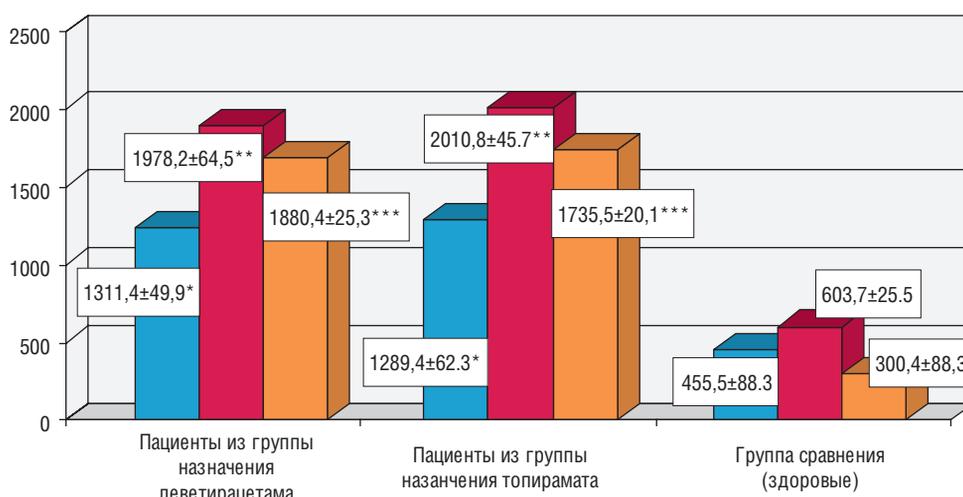
**Введение**

Тики являются доминирующей формой гиперкинезов детского возраста. Распространенность их у детей достигает 6% [6,8], хронические формы диагностируются у 1% в популяции, сочетаются с нарушением обучения, тревогой, синдромом дефицита внимания [6,7,8]. Одним из наиболее сложных вопросов является изучение подходов к разработке медикаментозной терапии при тиках. В основе патогенеза тиковых расстройств лежат генетические нарушения нейротрансмиссии дофамина, серотонина, ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты [6]. Существует целый ряд препаратов антиконвульсантного ряда (топирамат, леветирацетам), обладающих ГАМК-ергическим действием и оказывающих воздействие на патогенетические

механизмы возникновения тиков. В отечественной литературе мы практически не встретили публикаций, посвященных использованию антиконвульсантов для купирования тиковых гиперкинезов. Топирамат является активатором оборота биогенной аминокислоты ГАМК (g-аминомасляная кислота – GABA) – основного тормозного медиатора нейронной системы. Топирамат блокирует потенциалзависимые каналы проникновения ионов натрия и кальция, инактивируя тем самым два основных глутаматных рецептора – каинатный (аффинитетный к каинатной кислоте) и AMPA (аффинитетный к α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоте), отвечающих за процессы возбуждения в синаптической системе [2,4,11,13,17]. Леветирацетам – противозлептический препарат, механизм действия кото-

Группа пациентов	Показатели Йельской шкалы оценки тяжести тиков, баллы	Подсчет моторных тиков за 20 мин., количество	Подсчет вокальных тиков за 20 мин., количество
Пациенты из группы назначения леветирacetамa, n=5	61,2±7,5	109,1±29,9	55,3±29,2
Пациенты из группы назначения топирамата, n=12	63,5±9,7	102,7±33,5	52,1±28,8

**Таблица 1.** Оценка клинических проявлений тиков по Йельской шкале и подсчету тиков за 20 мин.



- m. Orbicularis oris
- m. Supraspinatus
- m. Flexor digitorum superficialis

**Рисунок 1.** Показатели амплитуды залповой активности с исследуемых мышечных групп у пациентов из группы назначения топирамата и леветирacetамa (до приема препаратов) и в группе сравнения.

\*  $p < 0,001$  – показатели амплитуды мышечного сокращения с регистрацией залповой активности между группами пациентов до лечения и группой сравнения с *m. Orbicularis oris*;

\*\*  $p < 0,001$  – показатели амплитуды мышечного сокращения с регистрацией залповой активности между группами пациентов до лечения и группой сравнения с *m. Supraspinatus*;

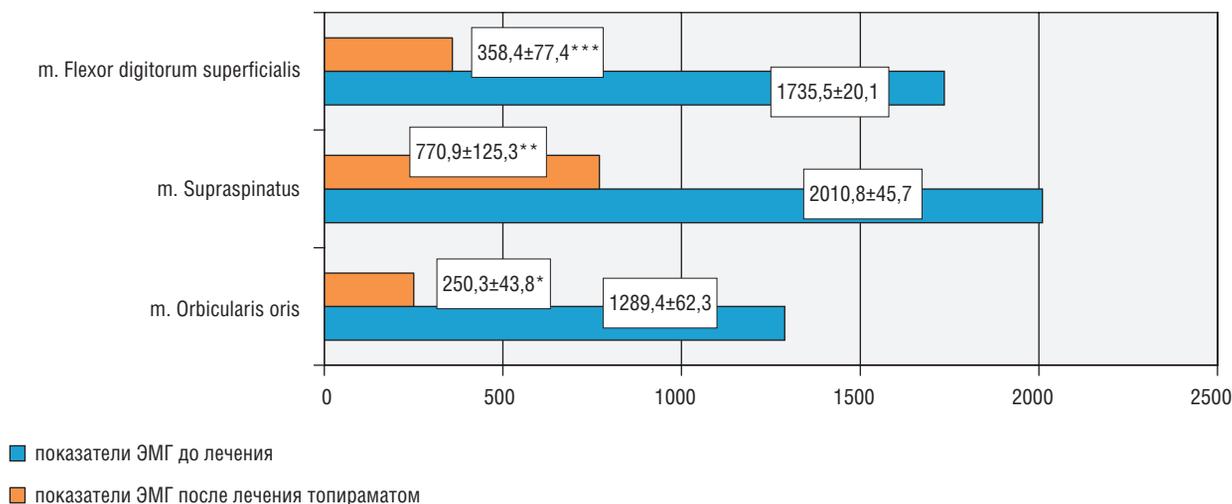
\*\*\*  $p < 0,001$  – показатели амплитуды мышечного сокращения с регистрацией залповой активности между группами пациентов до лечения и группой сравнения с *m. Flexor digitorum superficialis*.

рого до конца не изучен. Исследования *in vitro* показали, что леветирacetам частично восстанавливает токи через GABA-зависимые каналы [4]. Один из предполагаемых механизмов основан на доказанном связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащемся в сером веществе головного и спинного мозга. Считается, что таким образом реализуется противосудорожный эффект, который выражен в противодействии гиперсинхронизации нейронной активности. Не изменяет нормальную нейротрансмиссию, однако подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные GABA-агонистом бикикулином, и возбуждение глутаматных рецепторов [4]. Другим механизмом действия леветирacetамa является модуляция ГАМК-эргических и глициновых рецепторов, которые снижают возбудимость нейрона, причем ГАМК-эргическое взаимодействие является главным механизмом торможе-

ния в мозге, обеспечивающим лечебный эффект многих противоэпилептических препаратов. Тормозной эффект ГАМК осуществляется в значительной мере за счет активации притока ионов хлора внутрь нейрона, чем достигается эффект тормозной гиперполяризации [2]. Леветирacetам является единственным противоэпилептическим препаратом, который противодействует блокирующему притоку ионов хлора эффекту цинка и R-карболинов, тем самым восстанавливает приток хлоридов через ГАМК- и глициновые рецепторы и приводит к усилению торможения в нейронах [12,14]. Важной его клинической особенностью является минимум побочных эффектов и устойчивость терапевтического действия, что обеспечивает значительно больший процент долгосрочного удержания на препарате, чем у многих других противоэпилептических средств. Леветирacetам

Группа пациентов	Показатели Йельской шкалы оценки тяжести тиков до терапии, баллы	Показатели Йельской шкалы оценки тяжести тиков после терапии, баллы	Уровень достоверности показателей Йельской шкалы до и после лечения
Пациенты из группы назначения леветирацетама, n=5	61,2±7,5	40,2±10,2*	* p<0,05
Пациенты из группы назначения топирамата, n=12	63,5±9,7	39,9±9,8**	** p<0,05

**Таблица 2.** Оценка клинических проявлений тиков по Йельской шкале в исследуемых группах до и после применения антиконвульсантной терапии.



**Рисунок 2.** Динамика показателей поверхностной электромиографии (амплитуда залповой активности, мкВ) с исследуемых мышечных групп до и после проведения терапии топираматом у детей с тиками.

\* p<0,001 – между показателями интерференционной пробы с провокацией гиперкинезов до и после лечения топираматом при записи с m. Orbicularis oris;

\*\* p<0,05 – между показателями интерференционной пробы с провокацией гиперкинезов до и после лечения топираматом при записи с m. Supraspinatus;

\*\*\* p<0,001 – между показателями интерференционной пробы с провокацией гиперкинезов до и после лечения топираматом при записи с m. Flexor digitorum superficialis.

практически не взаимодействует с другими лекарствами, что делает его предпочтительным при сочетанной терапии [14,15].

В отечественной диагностической практике используют методические приемы и способы анализа поверхностной ЭМГ, выработанной Ю.С. Юсевич [9]. Биоэлектрическая активность мышц при гиперкинезах с помощью метода поверхностной электромиографии (ЭМГ) изучалась рядом авторов, но такие публикации в литературных источниках встречаются редко. Исследовались клиничко-электромиографические показатели у детей с гиперкинетической формой детского церебрального паралича [3]. Известны работы Г.Г. Шанько (1990) по регистрации залповой активности при записи ЭМГ при тиках у детей [1].

Формирование залповой активности осуществляется за счет потока импульсов от корково-подкорковых структур к спинальным мотонейронам Ю.С. Юсевич [10].

С помощью метода поверхностной электромиографии возможно объективно зарегистрировать ги-

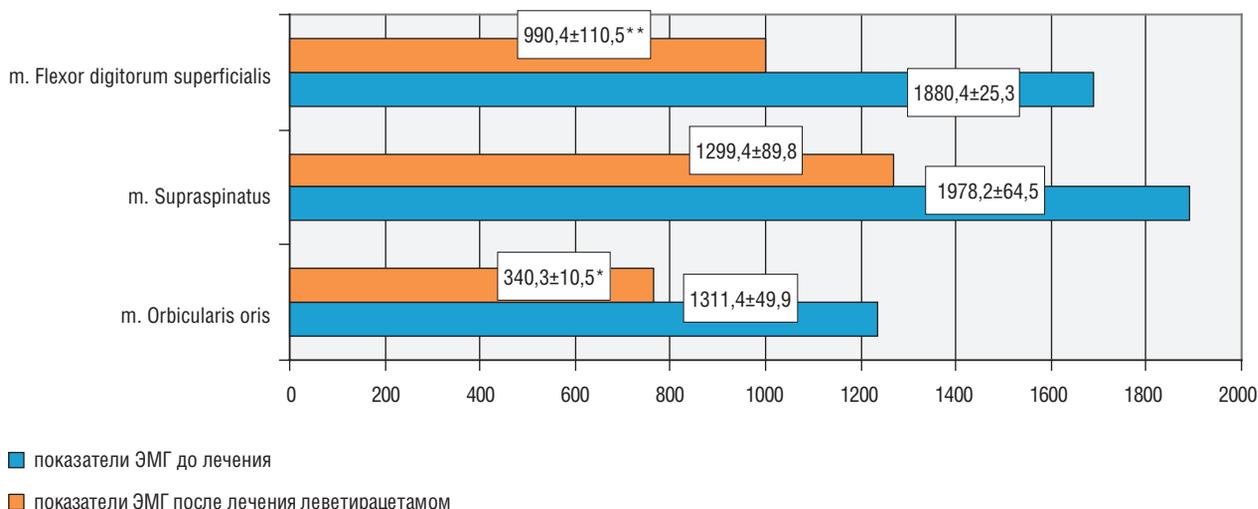
перкинезы в виде залповой активности у больных с тиковыми гиперкинезами и сравнить влияние препаратов топирамат и леветирацетам на подавление залповой активности при тиках.

**Цель исследования** – оценить клиническую эффективность топирамата и леветирацетама у больных тиками.

### Материалы и методы

Обследовано 17 пациентов с тиковыми гиперкинезами в возрасте от 10 до 17 лет. Хронические моторно-вокальные тики были выявлены у 15 обследуемых, у двух пациентов – хронические моторные тики, у одного пациента был диагностирован синдром Туретта согласно критериям DSM – IV, а также рекомендациям The Tourette Syndrome Classification Study Group (1993). Терапия топираматом была проведена у 12 пациентов, пять пациентов принимали препарат леветирацетам. Тяжесть клинической картины оценивали по Международной Йельской шкале с определением совокуп-

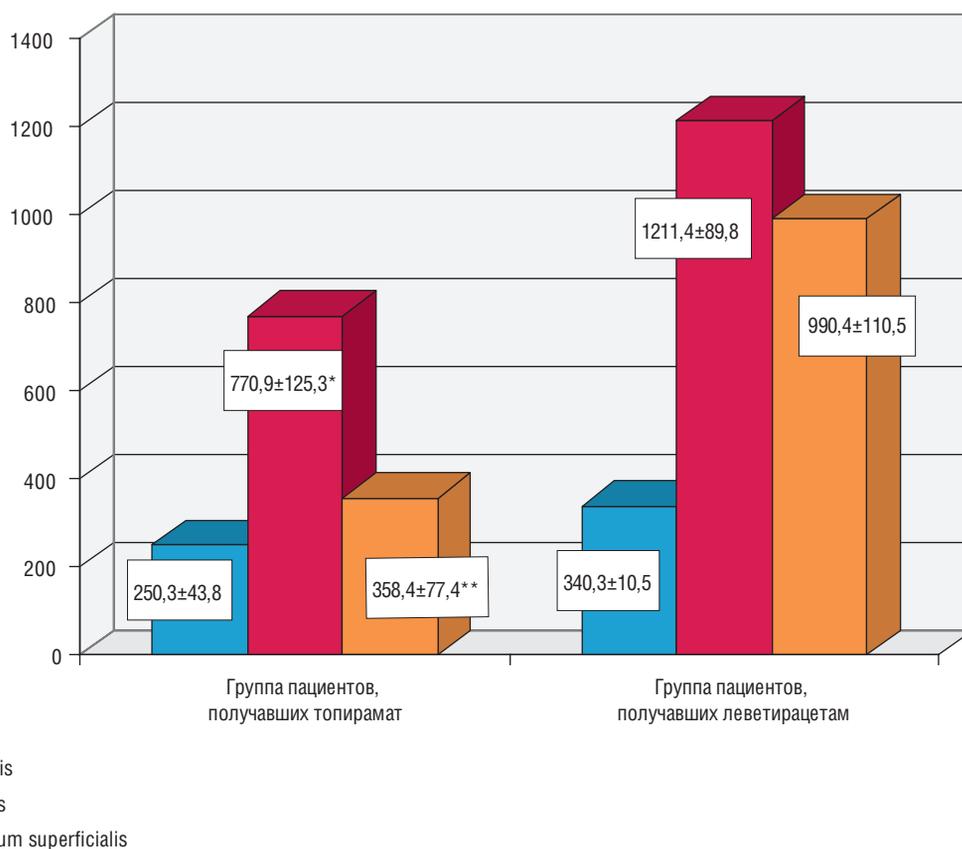
## Оригинальные статьи



**Рисунок 3.** Динамика показателей поверхностной электромиографии (амплитуда залповой активности, мкВ) с исследуемых мышечных групп до и после проведения терапии леветирацетамом у детей с тиками.

\*  $p < 0,05$  – между показателями интерференционной пробы с провокацией гиперкинезов до и после лечения леветирацетамом при записи с *m. Orbicularis oris*;

\*\*  $p < 0,05$  – между показателями интерференционной пробы с провокацией гиперкинезов до и после лечения леветирацетамом при записи с *m. Flexor digitorum superficialis*.



**Рисунок 4.** Сравнительная характеристика показателей поверхностной ЭМГ (динамика амплитуды залповой активности, мкВ) на фоне применения топирамата и леветирацетам у детей с тиковыми гиперкинезами.

\*  $p < 0,05$  – показатели интерференционной пробы с провокацией гиперкинезов при записи с *m. Supraspinatus* между группами, получавшими топирамат и леветирацетам;

\*\*  $p < 0,05$  – показатели интерференционной пробы с провокацией гиперкинезов при записи с *m. Flexor digitorum superficialis* между группами, получавшими топирамат и леветирацетам.

ной и суммарной тяжести тиков [16], а также с помощью подсчета тиков за 20 мин. [6]. В контрольную группу вошли 15 здоровых детей, сопоставимых с изучаемыми группами по полу и возрасту. Исследование тиковых гиперкинезов проводилась с помощью метода поверхностной электромиографии (ЭМГ) с мимических мышц (*m. orbicularis oris*), мышц плечевого пояса (*m. supraspinatus*), мышц верхних конечностей (*m. flexor digitorum superficialis*) по стандартной методике [5]. Запись интерференционной кривой осуществлялась в режиме покоя и при стимуляции гиперкинеза в мышцах плечевого пояса и мышцах верхних конечностей с помощью провокационных проб: проба с 10 сгибаниями-разгибаниями пальцев кисти [6]. За залповую активность принимали вспышки высокоамплитудной кривой более 500 мкВ.

Для коррекции тиков использовались препараты: топирамат в суточной дозе 1-2 мг/кг и леветирацетам в суточной дозе до 30 мг/кг, оказывающих влияние на механизм возникновения тиковых гиперкинезов. Показатели поверхностной ЭМГ фиксировались дважды: до приема препарата и на фоне лечения через шесть недель.

### Результаты и их обсуждение

Тики у пациентов были представлены различными моторными и вокальными гиперкинезами. У всех обследуемых тиковые гиперкинезы имели длительное течение с периодами обострения и частичной ремиссии. Степень выраженности клинических проявлений, определяемая с помощью Йельской шкалы оценки тяжести тиков (суммарная тяжесть тиков + совокупное расстройство) и подсчета тиков за 20 мин., приведена в таблице 1.

Тиковые гиперкинезы регистрировались с помощью поверхностной электромиографии в виде залповой активности (вспышки высокоамплитудной кривой) в различных пробах. Динамика показателей амплитуды залповой активности (мкВ) при записи поверхностной электромиографии в интерференционной пробе с тонической нагрузкой (с провокацией гиперкинезов с мышц плечевого пояса и мышц верхних конечностей) у исследуемых пациентов представлена на рисунке 1. Залповая активность при записи поверхностной ЭМГ с исследуемых мышечных

групп в интерференционной пробе в покое у обследуемых пациентов не регистрировалась.

Терапия антиконвульсантами способствовала значительному уменьшению клинических проявлений тиковых гиперкинезов, что отразилось в показателях Йельской шкалы оценки тяжести тиков (суммарная и совокупная тяжесть) (см. табл. 2).

Терапия топираматом привела к достоверному снижению амплитуды залповой активности во всех исследуемых мышечных группах у пациентов с тиковыми гиперкинезами (см. рис. 2).

Назначение препарата леветирацетам также достоверно улучшило показатели поверхностной ЭМГ. Значимое уменьшение залповой активности было зарегистрировано в мимической мускулатуре и мышцах верхних конечностей (см. рис. 3).

Таким образом, антиконвульсанты оказали значимое воздействие на уменьшение клинических проявлений тиковых гиперкинезов, что было зарегистрировано с помощью поверхностной ЭМГ в виде достоверного уменьшения амплитуды залповой активности с исследуемых мышечных групп.

Максимальный эффект был получен в группе пациентов, принимавших топирамат (см. рис. 4).

### Выводы:

1. Терапия антиконвульсантами способствовала значительному снижению клинических проявлений тиковых гиперкинезов, определяемых с помощью Йельской шкалы оценки тяжести тиков.
2. Анализ динамики показателей поверхностной ЭМГ выявил достоверное уменьшение амплитуды залповой активности у обследуемых пациентов после курса терапии антиконвульсантами.
3. Максимальный эффект был получен в группе пациентов, принимавших топирамат.
4. С помощью метода поверхностной ЭМГ возможно объективно зарегистрировать тики в виде записи высокоамплитудной кривой длительностью менее 100 мс.
5. Метод поверхностной ЭМГ возможно использовать в качестве контроля эффективности проводимой терапии.
6. Проведенное исследование показало клинические возможности применения препаратов антиконвульсантного ряда при лечении тиков у детей.

### Литература:

1. Антонов И. П., Шанько Г. Г. Гиперкинезы у детей. Вопросы этиологии, патогенеза, лечения. Минск. 1975; 213 с.
2. Белова Е. И. Основы нейрофармакологии. М. 2006; 176 с.
3. Бурьгина А. Д., Андреева М. К., Кухнина Т. М., Богданова Л. А. Изменения клинико-электромиографических показателей у больных с гиперкинетической формой детского церебрального паралича и их динамика при комплексном санаторно-курортном лечении с включением транс-церебрального воздействия электрического поля ультравысокой частоты. Вopr. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 1993; 5: 42-46.
4. Видаль, справочник лекарственных средств – электронный справочник. 2012-2016; [vidal.ru/drugs/baclosan\\_\\_1616](http://vidal.ru/drugs/baclosan__1616). Дата обращения: 06.04.2016.
5. Зенков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных заболеваний. М. 2011; 488 с.
6. Зыков В. П. Тики детского возраста. М. 2002; 163 с.
7. Левин О. С. Тиковые гиперкинезы. Экстрапирамидные расстройства: руководство по лечению и диагностике. Под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской. М. 2002; 313-325; 327-355.
8. Шанько Г. Г. Генерализованный тик (болезнь Жилье де ля Туретта) у детей и подростков: методические рекомендации. Минск. 1990; 29 с.
9. Электромиография. Практикум по нервным болезням и нейрохирургии. [neuroenc.ru/dop-metody...jelektromiografija.html](http://neuroenc.ru/dop-metody...jelektromiografija.html). Дата обращения: 06.04.2016.

- Юсевич Ю. С. Электромиография в клинике нервных болезней. М. 1958; 128.
- Vamard E. A., Skolnick P., Olsen R. W. et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50 (2): 291-313.
- Bushara K. O., Malik T., Exonder R. E. The effect of Levetiracetam on essential tremor. *Neurology.* 2005; 64: 1078-1080.
- Costa E. From GABAA receptor diversity emerges a unified vision of GABA-ergic inhibition. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998; 38: 321-350.
- Dooley M., Plosker G. L. Levetiracetam. A review of its adjunctive use in the partial onself seizures. *Drugs.* 2000; 60: 871-893.
- Glass G. A., Stankiewicz L., Mithoefer A. et al. Levetiracetam forseizures after liver transplantation. *Neurology.* 2005; 64: 1084-1085.
- Leckman M. A., Riddle M. T., Hardin S. I., Ort K. I., Swartz J. Stevenson The Yale Global Tic Severity Scale; initial testing of a clinical – rated scale of tic severity. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1989; 28: 566-573.
- Yang C. S., Zhang L. N., Zeng L. N., Huang L., Liu Y. T. Topiramate for Tourette's syndrome in children a meta-analysis. *Pediatr. Neurol.* 2013 Nov; 49 (5).

### References:

- Antonov I. P., Shan'ko G. G. Hyperkinesia in children. Questions of etiology, pathogenesis, treatment [*Giperkinezy u detei. Voprosy etiologii, patogeneza, lecheniya (in Russian)*]. Minsk. 1975; 213 s.
- Belova E. I. Fundamentals of neuropharmacology [*Osnovy neurofarmakologii (in Russian)*]. Moscow. 2006; 176 s.
- Burygina A. D., Andreeva M. K., Kukhnina T. M., Bogdanova L. A. *Vopr. kurortologii, fizioterapii i lecheb. fiz. kul'tury.* 1993; 5: 42-46.
- Vidal, reference medicinal products – electronic directory. [vidal.ru/drugs/baclosan\\_1616](http://vidal.ru/drugs/baclosan_1616). Accessed: 06.04.2016.
- Zenkov L. R., Ronkin M. A. Functional diagnosis of nervous diseases [*Funktsional'naya diagnostika nervnykh zabolovaniy (in Russian)*]. Moscow. 2011; 488 s.
- Zykov V. P. Childhood Tiki [*Tiki detskogo vozrasta (in Russian)*]. Moscow. 2002; 163 s.
- Levin O. S. Tic hyperkinesia. Extrapryamidal disorders: A guide to diagnosis and treatment. Ed. VN Stock, IA Ivanova-Smolenskaya [*Tikoznye giperkinezy. Ekstrapiramidnye rasstroistva: Rukovodstvo po lecheniyu i diagnostike. Pod red. V. N. Shtoka, I. A. Ivanovoi-Smolenskoi (in Russian)*]. Moscow. 2002; 313-325; 327-355.
- Shan'ko G. G. Generalized tick (disease Gilles de la Tourette's syndrome) in children and adolescents: guidelines [*Generalizovannyi tik (bolezn' Zhill' de Iya Turetta) u detei i podrostkov: metodicheskie rekomendatsii (in Russian)*]. Minsk. 1990; 29 s.
- Electromyography. Workshop on nervous diseases and neurosurgery. [nevro-enc.ru/dop-metody...jelektromiografija.html](http://nevro-enc.ru/dop-metody...jelektromiografija.html). Accessed: 06.04.2016.
- Yusevich Yu. S. Electromyography in the clinic of nervous diseases [*Elektromiografiya v klinike nervnykh boleznei (in Russian)*]. Moscow. 1958; 128.
- Bamard E. A., Skolnick P., Olsen R. W. et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50 (2): 291-313.
- Bushara K. O., Malik T., Exonder R. E. The effect of Levetiracetam on essential tremor. *Neurology.* 2005; 64: 1078-1080.
- Costa E. From GABAA receptor diversity emerges a unified vision of GABA-ergic inhibition. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998; 38: 321-350.
- Dooley M., Plosker G. L. Levetiracetam. A review of its adjunctive use in the partial onself seizures. *Drugs.* 2000; 60: 871-893.
- Glass G. A., Stankiewicz L., Mithoefer A. et al. Levetiracetam forseizures after liver transplantation. *Neurology.* 2005; 64: 1084-1085.
- Leckman M. A., Riddle M. T., Hardin S. I., Ort K. I., Swartz J. Stevenson The Yale Global Tic Severity Scale; initial testing of a clinical – rated scale of tic severity. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1989; 28: 566-573.
- Yang C. S., Zhang L. N., Zeng L. N., Huang L., Liu Y. T. Topiramate for Tourette's syndrome in children a meta-analysis. *Pediatr. Neurol.* 2013 Nov; 49 (5).

### Сведения об авторах:

Зыков Валерий Петрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста Российской академии последилового образования. Адрес: ул. Баррикадная, 2/1, Москва, Россия, 125995. Тел.: +7(495)4966212. E-mail: [zykov\\_vp@mail.ru](mailto:zykov_vp@mail.ru).

Каширина Эльмира Агасалимовна – главный врач ГБУЗ ДГП № 110. Адрес: ул. Декабристов 39, Москва, Россия, 127490. Тел.: +7(499)2049262. E-mail: [dgp110@yandex.ru](mailto:dgp110@yandex.ru).

Наугольных Юлия Валерьевна – к.м.н., заведующая отделением неврологии ГБУЗ ДГП № 110. Адрес: ул. Декабристов 39, Москва, Россия, 127490. Тел.: +7(499)2010638. E-mail: [julia-nv@mail.ru](mailto:julia-nv@mail.ru).

### About the authors:

Zykov Valery Petrovich – MD, Professor, Head of Department of Pediatric Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Address: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, Russia, 125995. Tel.: +7(495)4966212. E-mail: [zykov\\_vp@mail.ru](mailto:zykov_vp@mail.ru).

Kashirina Elmira Agasalimovna – Chief Physician of GBUZ MCP No. 110. Address: ul. Dekabristov 39, Moscow, Russia, 127490. Tel.: +7(499)2049262. E-mail: [dgp110@yandex.ru](mailto:dgp110@yandex.ru).

Naugolnykh Yulia Valerievna – PhD., Head of the Department of Neurology of GBUZ MCP No. 110. Address: ul. Dekabristov 39, Moscow, Russia, 127490. Tel.: +7(499)2010638. E-mail: [julia-nv@mail.ru](mailto:julia-nv@mail.ru).

# ЭПИЛЕПСИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ МИОКЛОНУСОМ ВЕК

Миронов М. Б.<sup>1</sup>, Бобылова М. Ю.<sup>3</sup>, Абрамов М. О.<sup>3</sup>,  
Красильщикова Т. М.<sup>2</sup>, Заваденко А. Н.<sup>2</sup>, Щедеркина И. О.<sup>2</sup>,  
Петрухин А. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального  
медико-биологического агентства», Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

## Резюме

Эпилептический миоклонус век (ЭМВ) с абсансами или без – эпилептические приступы, проявляющиеся прикрыванием глаз и частыми (3-6 раз в сек.) ритмическими миоклониями век («трепетание век»), которые могут сопровождаться короткими абсансами или протекают без потери сознания. Проведен анализ форм эпилепсии и типов приступов, ассоциированных с эпилептическим миоклонусом век. Описан синдром навязчивых движений глаз, ассоциированный с эпилептическим миоклонусом век. Предложен сценарий проведения видео-ЭЭГ-мониторинга при ЭМВ. ЭМВ – редкий тип приступов, встречающийся как при генерализованных, так и при фокальных формах эпилепсии. ЭМВ часто сочетается с навязчивыми движениями глаз, которые требуют дифференциального диагноза с тиками и другими навязчивостями. Применение продолженного ВЭМ необходимо во избежание состояний мнимого ухудшения или мнимого улучшения. Эффективность АЭП при лечении ЭМВ зависит от эпилептических синдромов, ассоциированных с ЭМВ.

## Ключевые слова

Эпилепсия, эпилептический миоклонус век, синдром навязчивых движений глаз, видео-ЭЭГ-мониторинг.

Статья поступила: 24.06.2016 г.; в доработанном виде: 19.08.2016 г.; принята к печати: 20.09.2016 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., Бобылова М. Ю., Абрамов М. О., Красильщикова Т. М., Заваденко А. Н., Щедеркина И. О., Петрухин А. С. Эпилепсия, ассоциированная с эпилептическим миоклонусом век. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 52-62.

### EPILEPSY ASSOCIATED WITH EPILEPTIC EYELID MYOCLONIA WITH OR WITHOUT ABSENCES

Mironov M. B.<sup>1</sup>, Bobylova M. Yu.<sup>3</sup>, Abramov M. O.<sup>3</sup>, Krasilshchikova T. M.<sup>2</sup>, Zavadenko A. N.<sup>2</sup>, Shchederkina I. O.<sup>2</sup>, Petrukhin A. S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Training Institute of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

<sup>2</sup> FSBE HE N.I. Pirogov RNRMU MOH Russia, Moscow

<sup>3</sup> Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

#### Summary

*Epileptic eyelid myoclonia with or without absences – epileptic seizures presented with closing of eyes and frequent (3-6 times per second) rhythmic myoclonias of eyelids («eyelid fluttering»). They can be accompanied by absences seizures of short duration or they are not accompanied by loss of consciousness. We analyzed the forms of epilepsy, seizure types and compulsive movements of eyes associated with epileptic eyelid myoclonia. We present an algorithm of video-EEG monitoring to diagnostic this epileptic syndrome. Epileptic eyelid myoclonia is a seldom type of seizures. It is observed with generalized and focal epilepsies. Epileptic eyelid myoclonia can be combined with obsessive eye movements what is need differential diagnosis with tics and other obsessions. Using of prolong EEG monitoring is necessary in order to avoid the deterioration of the state of imaginary or perceived improvement. AEP efficiency depends on the epileptic syndrome associated with of epileptic eyelid myoclonia.*

#### Key words

*Epilepsy, epileptic eyelid myoclonia, compulsive eye movements, video-EEG-monitoring.*

**Received:** 24.06.2016; **in the revised form:** 19.08.2016; **accepted:** 20.09.2016.

#### 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., Bobylova M. Yu., Abramov M. O., Krasilshchikova T. M., Zavadenko A. N., Shchederkina I. O., Petrukhin A. S. Epilepsy associated with epileptic eyelid myoclonia with or without absences. *Epilepsiya I paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 3: 52-62 (in Russian).

#### Corresponding author

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

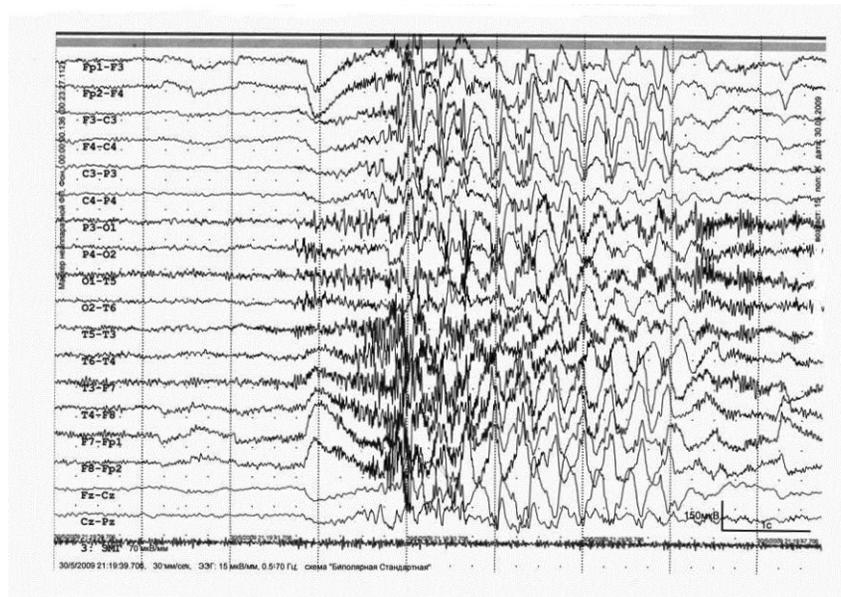
E-mail address: mironovmb@mail.ru (Mironov M. B.).

Эпилептический миоклонус век (ЭМВ) с абсансами или без – эпилептические приступы, проявляющиеся прикрыванием глаз и частыми (3-6 раз в сек.) ритмическими миоклониями век («трепетание век») [24]. Они могут сопровождаться короткими абсансами или протекают без потери сознания. В проекте международной классификации эпилептических приступов ЭМВ включен в группу абсансных приступов со специфическими характеристиками [8], что является дискуссионным, так как они нередко протекают без абсансов.

Синдром миоклонии век с абсансами был впервые описан Jeavons в 1977 г. как форма фотосенситивной эпилепсии [20] и позже был подтвержден другими исследователями [7,17]. Первое описание синдрома предложил Дживонс: «характеристикой приступов

являются короткие эпизоды подергиваний век с девиацией глаз вверх, ассоциированные с генерализованными разрядами пик-волна на ЭЭГ, возникающие при закрывании глаз. Все пациенты фотосенситивны. Средний возраст дебюта составляет 6 лет. Прогноз не такой хороший, как при детской абсанс-эпилепсии, ремиссии, как правило, не достигается. Мы наблюдали взрослых пациентов с этим синдромом, у которых отмечался хороший ответ на комбинированную терапию вальпроатами и этосуксимидом» [20].

Синдром миоклонуса век с абсансами подробно изучался и в дальнейшем, наиболее полные публикации начали появляться с 1989 г. [7,9,10,15,17,19,25]. В 1996 г. Duncan J. S. и Panayiotopoulos C. P. предложили в своей книге, посвященной данной проблеме,



**Рисунок 1.** Видео-ЭЭГ-мониторинг.

*В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирован эпилептический миоклонус век с абсансом. На ЭЭГ отмечается появление биокципитальных спайков, которым предшествует появление окулографического коррелята, с быстрым формированием диффузного разряда групп полиспайков, комплексов полипик-волна низкой степени синхронизации в начале разряда с постепенным нарастанием выраженности билатеральной синхронии с переходом в генерализованный пик-волновой разряд.*

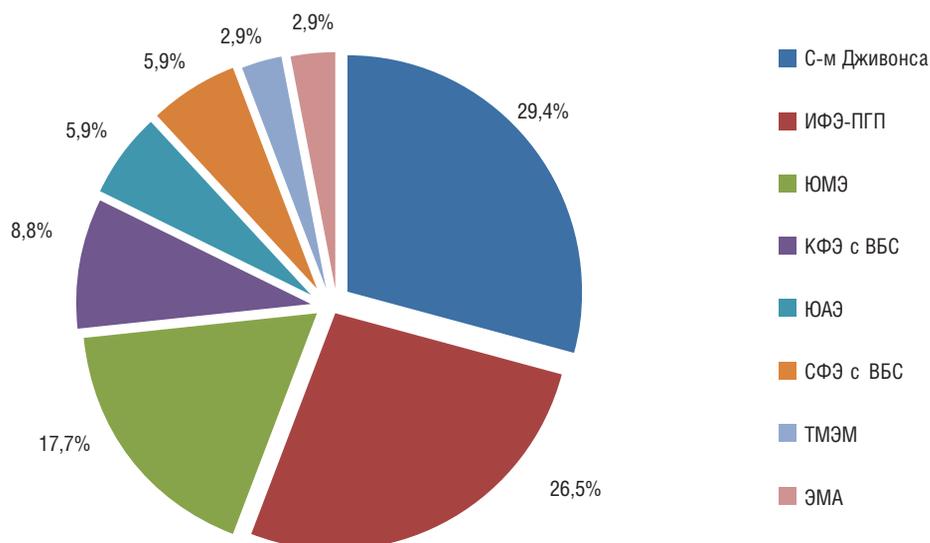
назвать миоклонию век с абсансами синдромом Дживонса в знак признания заслуг ученого [13]. Несмотря на многочисленные публикации на данную тему, в настоящее время ILAE не выделяет эпилептический миоклонус век с абсансами в отдельный синдром [14] и рассматривает его только с позиции типа приступов.

ЭМВ без абсансов представляет собой приступы трепетания век, часто ассоциированные с заведением глазных яблок вверх с клоническим компонентом и возможной ретропульсией головы. Данные приступы короткие (0,5–5 сек.), преимущественно возникают после закрывания глаз и наблюдаются часто в течение суток, количество приступов может достигать сотен. При этом изменения уровня сознания в момент приступа не отмечается.

ЭМВ возникает при закрывании глаз или при проведении ритмической фотостимуляции. В основе приступов лежит феномен «eyes closure sensitivity» (ECS) – появление эпилептиформной активности в первые 1–3 сек. после закрывания глаз. Предлагаются разные теории, объясняющие данный феномен: механизм, связанный с закрыванием глаз (eyes closure mechanism) [18,33]; прерывание световой импульсации [28,31,32]; потеря центрального зрения (fixation-off sensitivity) [6,23]. В ряде случаев эпилептический миоклонус век может возникать при закрытых глазах пациента, при этом визуальное наблюдение в этот период показывает более плотное смыкание век с подкатыванием вверх глазных яблок.

Для реализации приступов при синдроме Дживонса необходима триада: 1 – движения в периорбитальной мускулатуре (смыкание век) и глазных яблок; 2 – феномен ESC в виде появления диффузных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ после закрывания глаз; 3 – эпилептический миоклонус век, возникающий синхронно с разрядами [24].

На ЭЭГ синхронно с эпилептическим миоклонусом век регистрируется характерный ЭЭГ-паттерн – разряды диффузных полиспайков, комплексов полипик-волна различной степени билатеральной синхронизации, которым предшествует окулографический артефакт. Может отмечаться амплитудное преобладание разрядов у части пациентов в лобных отведениях, в других случаях наблюдается амплитудный акцент в задних отделах, преимущественно в затылочных областях. Продолжительность разрядов может значительно варьировать. Наиболее часто встречаются разряды длительностью 0,5–3 сек. Значительно реже разряды формируют более длительные группы (см. рис 1). Максимально индекс диффузной полипик-волновой активности отмечается после утреннего насильственного пробуждения, когда у большинства пациентов наблюдаются длительные разряды диффузных билатерально-асинхронных полиспайков, групп диффузных полиспайков, комплексов пик-, полипик-волна в сочетании с диффузными медленными волнами. В ходе сна отмечается значительное снижение индекса диффузной полипик-волновой активности или полная ее редукция.



**Рисунок 2.** Эпилептические синдромы, ассоциированные с эпилептическим миоклонусом век.

*Примечание.* ИФЭ-ПГП – идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами; ЮМЭ – юношеская миоклоническая эпилепсия; КФЭ с ВБС – криптогенная фокальная эпилепсия с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ; ЮАЭ – юношеская абсанс эпилепсия; СФЭ с ВБС – симптоматическая фокальная эпилепсия с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ; ТМЭМ – тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества; ЭМА – эпилепсия с миоклоническими абсансами.

### Варианты эпилептического миоклонуса век:

- Эпилептический миоклонус век;
- Эпилептический миоклонус век с абсансами;
- Эпилептический миоклонус век с изменением уровня сознания;
- Эпилептический миоклонус век, ассоциированный с миоклоническими приступами;
- Статус эпилептического миоклонуса век;
- Неэпилептический миоклонус век (навязчивые движения глаз, имитирующие ЭМВ), при этом отсутствует электроэнцефалографический коррелят эпилептического миоклонуса век.

Синдром Дживонса (синонимы: синдром ЭМВ, синдром миоклонии век с абсансами или без) – форма эпилепсии, которая манифестирует появлением частых приступов, представляющих собой миоклонии век, нередко в совокупности с абсансами. Дебютирует заболевание обычно в детском возрасте. Пик дебюта соответствует возрасту 6-8 лет (от 2 до 14 лет). Синдром в два раза чаще встречается у лиц женского пола [24].

Долгое время синдром ЭМВ относился к идиопатическим генерализованным формам эпилепсии. Большинство авторов до настоящего времени склоняется к тому, что синдром Дживонса является генетически детерминированной формой эпилепсии [9,24,29].

Однако в настоящее время накоплено достаточное количество наблюдений, свидетельствующих о том, что синдром ЭМВ может встречаться как при генерализованных, так и при фокальных формах эпилеп-

сии в рамках феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Этиологические факторы также многообразны. В ряде случаев причиной эпилепсии с ЭМВ могут служить структурные нарушения в коре головного мозга (фокальные корковые дисплазии, гипоксически-ишемические поражения и т.д.), и в таких случаях мы констатируем симптоматический фокальный характер эпилепсии [15,16,27]. В других случаях анамнестические данные, включая положительный семейный анамнез, отсутствие в неврологическом статусе очаговой симптоматики, первично-генерализованный характер эпилептиформных нарушений в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга и отсутствие изменений на МРТ, заставляют предположить идиопатическую генерализованную форму и свидетельствуют о генетически детерминированном синдроме [9,24,29].

В последнее время появились публикации, показавшие возможность возникновения ЭМВ при идиопатических фокальных формах эпилепсии в рамках феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. В 2009 г. К. Ю. Мухин на основании собственных результатов и анализа литературы предложил новую форму эпилепсии: «идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами» [4]. При этом ЭМВ возникает у пациентов с нормальным интеллектом, отсутствием очаговой неврологической симптоматики, у которых возможны фокальные приступы, приуроченные ко сну, и регистрируются доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) на ЭЭГ.

По нашим наблюдениям, эпилепсия с ЭМВ также может возникать транзиторно на фоне других эпилептических синдромов.

В отечественной литературе ЭМВ посвящены единичные публикации [1,3,4].

ЭМВ является редким типом приступов. По нашим данным, как и по данным других авторов, синдром Дживонса среди пациентов с эпилепсией встречается в 2,7% случаев; составляя 12,9% среди идиопатических генерализованных эпилепсий с абсансами [17].

Результаты нашего исследования показали, что дебют эпилепсии в общей группе пациентов с ЭМВ варьируют в широком возрастном диапазоне: от 3 мес. жизни до 14 лет. Средний возраст дебюта составил  $6,2 \pm 4,09$  лет.

Наше исследование выявило многообразие эпилептических синдромов, ассоциированных с ЭМВ, с различными этиологическими факторами и прогнозом (см. рис. 2). ЭМВ выявлен у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией, идиопатической фокальной эпилепсией, криптогенной/симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ, эпилептическими энцефалопатиями. Общим для всех вышеперечисленных синдромов, ассоциированных с ЭМВ, является фотосенситивность и феномен ECS.

Ряд авторов допускает наличие в клинической картине ЭМВ не только в рамках синдрома Дживонса, но и при других формах идиопатической генерализованной эпилепсии [24]. Наши данные показывают, что среди пациентов с ЭМВ формы ИГЭ выявлены в 26,5% случаев: юношеская миоклоническая эпилепсия констатируется у 17,7% пациентов, юношеская абсанс-эпилепсия – в 5,9%, эпилепсия с миоклоническими абсансами – одного пациента (2,9%).

Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами (ИФЭ-ПГП) в нашем исследовании была второй по численности пациентов с ЭМВ – 26,5% случаев. В 2009 г. в группе пациентов с редкими фокальными приступами, приуроченными ко сну, у которых регистрировались доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и диффузные эпилептиформные разряды на ЭЭГ, К.Ю. Мухин выявил эпилептический миоклонус век в 30% случаев [4].

Возможность возникновения ЭМВ у пациентов с симптоматическими или криптогенными формами эпилепсии подтверждается работами зарубежных авторов [15,24,25,30]. Наше исследование показало, что среди пациентов с ЭМВ криптогенная фокальная эпилепсия выявляется в 8,8% случаев, симптоматическая фокальная эпилепсия – в 5,9% случаев. Среди этиологических факторов, лежащих в основе СФЭ/КФЭ, можно отметить перинатальные гипоксически-ишемические поражения (как диффузные, так и локальные), фокальную корковую дисплазию.

В ходе работы мы выявили ЭМВ, провоцируемый закрытием глаз, у пациентки с тяжелой миоклонической эпилепсией младенчества (ТМЭМ). По данным Ш. Драве, указанная ассоциация не является редкой для данного синдрома [12]. Так, в исследовании 1992 г. фотосенситивность была выявлена в 49% случаев ТМЭМ. При этом у 10 из 63 пациентов отмечались аутоиндуцированные приступы ЭМВ [11].

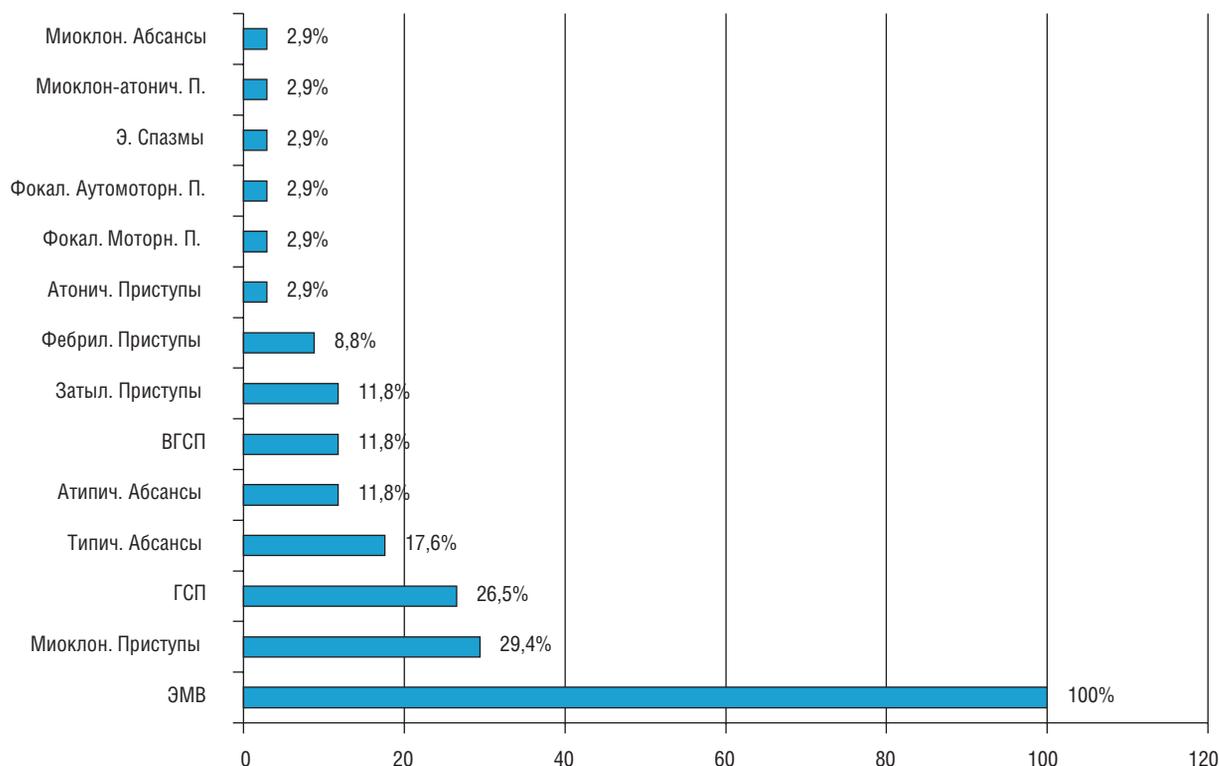
В основе возникновения ЭМВ при фокальных формах эпилепсии и при эпилептических энцефалопатиях лежит феномен вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ [2].

**Эпилептические синдромы, при которых возможен эпилептический миоклонус век (данные авторов и данные литературных источников):**

- Синдром Дживонса;
- Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами;
- Юношеская миоклоническая эпилепсия;
- Идиопатическая затылочная фотосенситивная эпилепсия;
- Абсансные фотосенситивные формы эпилепсии;
- Синдром Драве;
- Синдром Дузе;
- Симптоматическая/криптогенная фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами и феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ;
- Синдром Тассинари;
- Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии;
- Другие недифференцируемые фотосенситивные формы с ЭЭГ-феноменом «eyes closure sensitivity».

Большинство авторов сходятся во мнении, что ЭМВ может ассоциироваться с миоклоническими приступами, абсансами и генерализованными судорожными приступами, при этом фокальные приступы не характерны для синдрома Дживонса [24]. Наше исследование (включавшее 34 пациента) показало, что при эпилепсии, ассоциированной с ЭМВ, могут отмечаться 13 различных типов приступов как генерализованных, так и фокальных (см. рис. 3). Наиболее частыми типами приступов являлись соответственно: миоклонические и абсансы – по 29,4% случаев, генерализованные тонико-клонические приступы – 26,5% случаев. Вторично-генерализованные судорожные приступы и приступы, исходящие из затылочной коры, были выявлены с одинаковой частотой – 11,8%. Фебрильные приступы отмечены в 8,8% случаев. Остальные типы приступов встречались в единичных случаях: атонические приступы (2,9%), фокальные моторные (2,9%), фокальные аутомоторные приступы (2,9%), эпилептические спазмы (2,9%), миоклонически-атонические приступы (2,9%), миоклонические абсансы (2,9%).

При анализе интериктальной биоэлектрической активности мы выявили, что диффузные разряды



**Рисунок 3.** Типы приступов, ассоциированные с эпилептическим миоклонусом век (%).

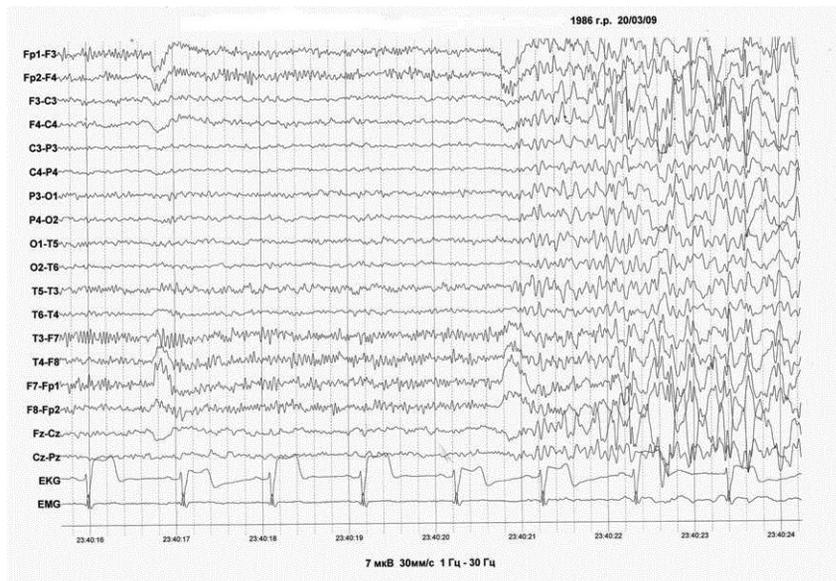
*Примечание.* Миоклон. Абсансы – миоклонические абсансы; миоклон-атонич. П. – миоклонически-атонические приступы; Э. спазмы – эпилептические спазмы; Фокал. Аутомоторн. П. – фокальные аутомоторные приступы; Фокал. Моторн. П. – фокальные моторные приступы; Атонич. приступы – атонические приступы; Фебрил. Приступы – фебрильные приступы; Затыл. Приступы – затылочные приступы; ВГСП – вторично-генерализованные судорожные приступы; Атипич. Абсансы – атипичные абсансы; Типич. Абсансы – типичные абсансы; ГСП – генерализованные судорожные приступы; Миоклон. Приступы – миоклонические приступы; ЭМВ – эпилептический миоклонус век.

регистрировались в 100% случаев, региональная/ мультирегиональная эпилептиформная активность присутствовала также в 100% случаев, в т.ч. у пациентов с эпилепсией с миоклоническими абсансами (ЭМА), юношеской абсанс-эпилепсией (ЮАЭ) и юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ). В 26,5% случаев в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга констатированы доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) с нарастанием индекса во сне, причем они отмечались у всех пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией с псевдогенерализованными приступами.

Следует отметить, что родители и окружающие не всегда замечали ЭМВ и в 64,7% случаев этот вид приступов впервые был выявлен при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга, вне зависимости от наличия или отсутствия других типов приступов в этот период. Наш опыт показывает, что и в период назначения антиэпилептической терапии при эпилепсии, ассоциированной с ЭМВ, возможна ложная оценка состояния пациентов их близкими: как состояние мнимого улучшения (псевдоремиссии), так и наоборот – состояние мнимого ухудшения. Псевдоремиссия – состояние, при котором у пациента с установленным

диагнозом эпилепсии и получающего антиэпилептические препараты (АЭП), возникают эпилептические приступы, не диагностируемые пациентом и его окружающими. Мнимое ухудшение при эпилепсии – состояние, при котором пациент и его семья в период после точного установления диагноза эпилепсии и назначения АЭП (согласно форме заболевания и типам приступов) сообщают лечащему врачу о нарастании частоты существующих приступов или появлении у них новых типов приступов. При этом тщательный врачебный опрос и дополнительное обследование, включающее продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг, доказывают, что пароксизмальные состояния, являющиеся предметом жалоб больного, не являются эпилептическими, а следовательно, отсутствует ухудшение течения эпилепсии и нет необходимости в интенсификации терапии.

Ряд авторов, изучавших эпилепсию с ЭМВ, предполагали, что целью медленного прикрывания глаз является самоиндуцирование приступов с целью получения удовольствия, в т.ч. и близкого к сексуальному [11]. В одной из наших публикаций была представлена история болезни пациентки 29 лет с диагнозом юношеская миоклоническая эпилепсия, у ко-



**Рисунок 4.** Видео-ЭЭГ-мониторинг.

*В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрированы навязчивые движения глаз в виде заведения глазных яблок вверх с одновременным прикрыванием век и их трепетанием. На ЭЭГ указанные события сопровождались появлением окулографического артефакта в лобных отделах. Часть движений глаз сопровождалась появлением коротких диффузных разрядов полипик-волна, тогда как большая часть гиперкинезов протекала без появления эпилептиформной активности.*

торой ретроспективно был выявлен ЭМВ. В комментариях о своих ощущениях в период эпилептического миоклонуса век она рассказала: «Разряды, может быть, и происходят в голове, а внизу живота такое тепло возникало...».

Другие авторы, наоборот, считают, что аутоиндукция не характерна для синдрома Дживонса. Так Panayiotopoulos С.Р. и соавт. обследовали 17 взрослых пациентов с миоклонусом век с абсансами с применением видео-ЭЭГ-мониторинга [26]. В этой группе, по мнению авторов, в 15 случаях не было возможности заподозрить случаи самоиндукции приступов. Напротив, пациенты рассматривали миоклонус век как неприятное, «социально смущающее» состояние. Авторы подчеркивают, что пациенты были довольны, когда на фоне терапии частота приступов уменьшилась. По мнению Panayiotopoulos С.Р., это противоречит понятию аутоиндукции, так как в противном случае на фоне лечения, наоборот, должна была нарастать частота миоклоний век, если цель заключалась в провокации приступов. Пациенты в группе Панайотополуса объясняли возникновение миоклонуса век как насильственное, независящее от них самих, движение глаз, возникающее при световом раздражителе [27]. В ходе нашего наблюдения пациентка 30 лет с синдромом Дживонса и эпилептическим миоклонусом век объяснила свое поведение следующим образом: «Я не могу не закрывать глаза, потому что возникает ощущение, как будто песчинка попала в глаза».

Представляет интерес публикация Kent и соавт., которые провели обследование шести пациентов с ЭМВ. В пяти случаях были выявлены различные компульсивные или тикоподобные симптомы. К ним можно отнести ощущения, которые с трудом можно контролировать силой воли, и которые вызывают навязчивые движения глаз. При этом компульсии, в случае возникновения приступа, приводили к чувству внутреннего облегчения [21]. Авторы предложили интересный термин «компульсивная аутоиндукция», сравнивая свои наблюдения с синдромом Туретта. Подчеркивается схожесть тикоподобных движений глаз, вызывающих разряды на ЭЭГ у светочувствительных пациентов с обсессивно-компульсивными симптомами при синдроме Туретта. Защищая свое предположение о обсессивно-компульсивной природе навязчивых движений глаз, авторы заключают, что самоиндукция разрядов, возможно, не является преднамеренной или даже протекает незамеченная пациентом [21].

В ходе нашего исследования у всех пациентов с ЭМВ было выявлено схожее поведение в виде стереотипных движений глаз – неестественно долгое прикрывание глаз на 1-5 сек., нередко в сочетании с заведением глазных яблок вверх (с ротаторным компонентом), а также с трепетанием век. В большинстве случаев движения носили навязчивый характер. Зарегистрированные движения глаз могли сопровождаться диффузными полипик-волновыми разрядами – ЭЭГ-паттерном ЭМВ, но также могли протекать без появления эпилептиформной активности на ЭЭГ (см. рис. 4).

Соотношение навязчивых движений глаз (то есть неестественно долгое прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх и миоклониями век) и ЭМВ составило 3:1. Таким образом, наше исследование показало, что при сопоставлении клинико-электроэнцефалографических данных навязчивые движения глаз преобладают в клинике над собственно эпилептическим миоклонусом век.

Выявляются характерные особенности поведения пациентов. Большинство пациентов маскируют навязчивые движения глаз. Могут отворачиваться от наблюдателей или создавать видимость естественных ситуаций: кашель, зевота, манерность. Одинаковы ситуации, учащающие навязчивые движения глаз: стресс, скука, одиночество.

### **Варианты электроэнцефалографических изменений, возникающих в момент навязчивых движений глаз у пациентов с ЭМВ (см. рис. 4):**

- Появление в затылочных отведениях альфа-ритма;
- Гиперсинхронные диффузные вспышки экзальтированных бета- и альфа-волн;
- Региональные низкоамплитудные спайки, полиспайки, комплексы полиспайк-волна в затылочных областях;
- Диффузные разряды полиспайков, комплексов полипик-волна низкой степени билатеральной синхронизации с амплитудным преобладанием и началом в большинстве случаев в задних отделах;
- Длительные диффузные разряды групп полиспайков, комплексов пик-, полипик-волна низкой степени синхронизации в начале разряда с постепенным нарастанием выраженности билатеральной синхронии с переходом в генерализованный пик-волновой разряд.

### **Клинические проявления навязчивых движений глаз:**

- Прикрывание глаз;
- Прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх;
- Прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх с трепетанием век;
- Прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх с покашливанием;
- Прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх с приоткрыванием рта и напряжением периоральной мускулатуры;
- Прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх и появление зевоты или покашливания;
- В состоянии пассивного бодрствования (с закрытыми глазами) – более плотное смыкание век и заведение глазных яблок вверх.

### **Варианты клинико-электроэнцефалографических коррелятов ЭМВ:**

1. Закрывание глаз – возникновение диффузного разряда на ЭЭГ – синхронно появление ЭМВ – «классические» проявления ЭМВ;

2. Закрывание глаз + заведение глазных яблок вверх + трепетание век – далее диффузный разряд без ЭМВ;

3. Закрывание глаз + заведение глазных яблок вверх + трепетание век – далее диффузный разряд и синхронно ЭМВ;

4. Начало диффузного разряда синхронно трепетанию век без предшествующего окулографического коррелята – данный коррелят отмечается исключительно в состоянии пассивного бодрствования. При этом визуальный контроль показывает более плотное прикрывание глаз и заведение глазных яблок вверх, предшествующее эпилептическому приступу.

По нашему опыту и данным литературы, пациенты тщательно скрывают от окружающих свои ощущения, возникающие при навязчивых движениях глаз. В ряде случаев пациенты рассказывали о «приятных» ощущениях, чувстве оргазма или, наоборот, о неприятных ощущениях и насильственности движений глаз.

По нашему мнению, в развитии синдрома навязчивых движений глаз при ЭМВ могут играть роль разные механизмы – аутоиндукция приступов, привычные действия, обсессивно-компульсивные состояния, манерность. Тот факт, что большинство наблюдаемых нами пациентов с ЭМВ игнорировали просьбу врачей как-либо трактовать навязчивые движения глаз, наталкивает на мысль, что мы имеем дело с привычными действиями. Возможно, сходный механизм имеют случайные прикрывания глаз, встречающиеся чаще всего в дебюте ЭМВ. Одно из объяснений механизма навязчивых движений глаз при эпилепсии, ассоциированной с ЭМВ, можно представить следующим образом. Пациент с эпилепсией в какой-то момент, осознанно или нет, обнаруживает у себя способность при закрывании глаз получать удовлетворение. Это могут быть приятные ощущения, близкие к сексуальным, или ощущения релаксации. Для этого необходимо сочетание феномена ECS, эпилепсии и особых психоэмоциональных черт характера. Возможно, что часть пациентов с эпилепсией, находящихся в ремиссии, ранее получали такое же удовольствие от разрядов и от приступов, но не умели управлять этим; в период ремиссии они были лишены привычных разрядов. Далее постепенно привычка закрепляется. Можно предположить, что у части пациентов со временем не только эпилептиформные разряды или приступы вызывают удовлетворение (осознанное или нет), но и сами привычные движения глаз. Принципиально важно отметить, что при навязчивых движениях глаз мы имеем дело не с аутоиндукцией в чистом виде, а с моделью поведения, которая со временем, возможно, начинает носить обсессивно-компульсивный характер, или характер привычных движений. Подтверждением теории «привычных движений глаз» может являться значительное их учащение без синхронных эпилептиформных разрядов, которое мы нередко наблюда-

ли у наших пациентов с синдромом Дживонса, возникающее при блокировании эпилептиформной активности в ходе антиэпилептического лечения. Мы предлагаем называть данный симптомокомплекс «синдром навязчивых движений глаз, ассоциированный с эпилептическим миоклонусом век».

Наше исследование показало, что при синдромах, ассоциированных с ЭМВ, на фоне АЭП улучшение в отношении приступов возможно в 97,1%, при этом ремиссия достигается лишь в 61,8%. Это согласуется с результатами исследований других авторов, показавших, что эпилепсия с ЭМВ нередко резистентна к лечению [24]. При этом крайне важен возраст дебюта приступов и форма эпилепсии. По нашим данным, дебют симптоматической и криптогенной фокальных эпилепсий и синдрома Драве (наиболее резистентные формы) характерен в раннем детском возрасте, тогда как в более позднем возрасте преобладают идиопатические формы эпилепсии. В связи с этим можно сделать вывод о том, что с возрастом резистентность приступов снижается. Отмечается различная эффективность АЭП при лечении отдельных эпилептических синдромов, ассоциированных с ЭМВ. Высокий процент ремиссии наблюдался при следующих формах эпилепсии: ЮМЭ, ЮАЭ и ЭМА (в 100% случаев). В самых больших группах пациентов в нашем исследовании – синдром Дживонса и ИФЭ-ПГП были получены следующие результаты. В случаях идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами ремиссия была достигнута в 66,7% случаев, снижение приступов на 50% и более – в 33,3%. При синдроме Дживонса купирование приступов наблюдалось в 60,0% случаев, улучшение на 50% – в 40,0%. У пациентов с криптогенной фокальной эпилепсией и феноменом вторичной билатеральной синхронизации блокирование приступов констатировалось в 33,3% случаев и снижение частоты пароксизмов – в 66,7%. Назначение АЭП пациентам с симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) привело лишь к снижению частоты приступов, ремиссия не была достигнута. При тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества ремиссии и значимого улучшения достигнуто не было.

На основании публикаций мировой литературы и собственного опыта авторов можно отметить, что ЭМВ и навязчивые движения глаз, ассоциированные с ним, могут встречаться при многих эпилептических синдромах. Пациенты с ЭМВ нередко резистентны к АЭП. Однако данный тип эпилептических приступов клинически мало заметен, и в большинстве случаев

выявляется впервые только при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга. В связи с этим крайне важным, по нашему мнению, является регистрация эпилептического миоклонуса век и навязчивых движений глаз в ходе данного исследования. Мы предлагаем сценарий проведения видео-ЭЭГ-мониторинга для выявления ЭМВ и навязчивых движений глаз, успешно зарекомендовавший себя.

#### Сценарий проведения видео-ЭЭГ-мониторинга при эпилепсии с эпилептическим миоклонусом век:

- Тщательный сбор анамнеза;
  - При выявлении эпилептического миоклонуса век или появлении диффузных полипик-волновых разрядов в момент закрывания глаз на ЭЭГ обязательное уточнение анамнеза;
  - Важна совместная работа врачей и родителей – родители отмечают навязчивые движения глаз и помогают тестировать пациента;
  - Видеокадр должен максимально приближать лицо пациента. Однако существует возможность присоединения миоклонических приступов и сложных абсансов в ходе исследования, поэтому в кадр должна входить вся верхняя половина тела.
- Исследование в состоянии бодрствования*
- Проведение пробы «открытие-закрывание глаз»;
  - Ритмическая фотостимуляция в сочетании с пробой «отрывание-закрывание глаз»;
  - Состояние бодрствования после насильственного пробуждения (возможно после дневного сна);
  - Эмоциональная и интеллектуальная нагрузка (решение задач, чтение книг);
  - Создание ситуации, приводящей к скуке пациента;
  - Создание одиночества;
  - Особый контроль (как визуальный, так и электроэнцефалографический) за пациентами, находящимися в состоянии бодрствования, особенно в покое или скуке;
  - Тестирование уровня сознания в момент приступов.

#### Заключение

ЭМВ – редкий тип приступов, встречающийся как при генерализованных, так и при фокальных формах эпилепсии. ЭМВ часто сочетается с навязчивыми движениями глаз, которые требуют дифференциального диагноза с тиками и другими навязчивостями. Эффективность АЭП при лечении ЭМВ зависит от эпилептических синдромов, ассоциированных с ЭМВ.

#### Литература:

1. Карлов В. А., Андреева О. В. Стимулсенситивная эпилепсия. М., 2006; 114 с.
2. Карлов В. А., Овнатанов Б. С. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность на ЭЭГ. Журнал невропат., психиатр. 1987; 87 (6): 805-812.
3. Миронов М. Б. Эпилептический миоклонус век (лекция). Русский журнал детской неврологии. 2010; V (4): 29-38.
4. Мухин К. Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии. 2009; 4 (2): 3-19.
5. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. 2004. М. 440 с.

6. Agathonikou A., Koutroumanidis M., Panayiotopoulos C. P. Fixation-off-sensitive epilepsy with absences and absence status: video-EEG documentation. *Neurology*. 1997 Jan; 48 (1): 231-4.
7. Appleton R. E., Panayiotopoulos C. P., Acomb B. A., Beirne M. Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1993; 56: 1312-6.
8. Berg A. T. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology. *Epilepsy Res*. 2009; 70: 11-19.
9. Bianchi A. Italian League Against Epilepsy. Studies of concordance of syndromes in families with absence epilepsies. In: Duncan J, Panayiotopoulos CP, editors. Typical absence seizures and related epileptic syndromes. London. 1995: 328-37.
10. Dalla Bernardina B., Sgro V., Fontana E. et al. Eyelid myoclonia with absences. In: Beaumanoir A., Gastaut H., Naquet R., editors. Reflex seizures and reflex epilepsies. Geneve. 1989; 193-200.
11. Derby C. E., De Court R. A. Binnie C. D. Wilkins A. J. The self-induction of epileptic seizures by eye-closure. *Epilepsia*. 1980; 21: 31-42.
12. Dravet C., Bureau M., Guerrini R., Giraud N., Roger J. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J., Dravet C., Bureau M., Dreifuss F. E., Perret A., Wolf P., editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London. 1992; 75-88.
13. Dravet C., Guerrini R. Dravet syndrome. London. 2011; P. 30.
14. Duncan J. S., Panayiotopoulos C. P. Eyelid myoclonia with absences. London. 1996.
15. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
16. Ferrie C. D., Agathonikou A., Parker A., Robinson R. O., Panayiotopoulos C. P. The spectrum of childhood epilepsies with eyelid myoclonia. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. *Eyelid myoclonia with absences*. London. 1996; 39-48.
17. Ferrie C. D., Robinson R. O., Knott C., Panayiotopoulos C. P. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand*. 1995; 91: 200-2.
18. Giannakodimos S., Panayiotopoulos C. P. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia*. 1996; 37: 36-44.
19. Gigli G. L., Calia E., Luciani L. et al. Eye closure sensitivity without photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy: polysomnographic study of electroencephalographic epileptiform discharge rates. *Epilepsia*. 1991 Sep-Oct; 32 (5): 677-83.
20. Gobbi G., Bruno L., Mainetti S. et al. Eye closure seizures. In: Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R, editors. *Reflex seizures and reflex epilepsies*. Geneve. 1989; 181-91.
21. Jeavons P. M. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev Med Child Neurol*. 1977; 19: 3-8.
22. Kent L., Blake A., Whitehouse W. Eyelid myoclonia with absences: phenomenology in children. *Seizure*. 1998 Jun; 7 (3): 193-9.
23. Massa R., de Saint-Martin A., Carcangiu R. et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology*. 2001; 57 (6): 1071-1079.
24. Ming X., Kaplan P. W. Fixation-off and eyes closed catamenial generalized nonconvulsive status epilepticus with eyelid myoclonic jerks. *Epilepsia*. 1998 Jun; 39 (6): 664-8.
25. Panayiotopoulos C. P. Atlas of epilepsies. Springer. 2010.
26. Panayiotopoulos C. P., Agathonikou A., Koutroumanidis M. et al. Eyelid myoclonia with absences: the symptoms. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. *Eyelid myoclonia with absences*. London. 1996; 17-26.
27. Panayiotopoulos C. P., Giannakodimos S., Agathonikou A., Koutroumanidis M. Eyelid myoclonia is not a manoeuvre for self-induced seizures in eyelid myoclonia with absences. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. *Eyelid myoclonia with absences*. London. 1996: 93-106.
28. Panayiotopoulos CP. Absence epilepsies. In: Engel JJ, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997; 2327-46.
29. Panayiotopoulos C. P. Conversion of photosensitive to scotosensitive epilepsy: report of a case. *Neurology*. 1979 Nov; 29 (11): 1550-4.
30. Parker A., Gardiner R. M., Panayiotopoulos C. P., Agathonikou A., Ferrie C. Observations on families of patients with eyelid myoclonia with absences. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. *Eyelid myoclonia with absences*. London. 1996; 107-14.
31. Scuderi C., Musumeci S. A., Ferri R., Calabrese G., Elia M. Eyelid myoclonia with absences in three subjects with mental retardation. *Neurol Sci*. 2000 Aug; 21 (4): 247-50.
32. Termine C., Rubboli G., Veggianti P. Eye-closure-triggered paroxysmal activity and cognitive impairment: a case report. *Epilepsia*. 2006; 47 (2): 115-8.
33. Veggianti P., Viri M., Lanzi G. Electrical status epilepticus on eye closure: a case report. *Neurophysiol Clin*. 1992 Sep; 22 (4): 281-6.
34. Wakamoto H., Nagao H., Manabe K., Kobayashi H., Hayashi M. Nonconvulsive status epilepticus in eyelid myoclonia with absences--evidence of provocation unrelated to photosensitivity. *Neuropediatrics*. 1999 Jun; 30 (3): 149-50.

## References:

1. Karlov V. A., Andreeva O. V. Stimulus sensitive epilepsy [*Stimulussensitivnaya epilepsiya (in Russian)*]. Moscow. 2006; 114 s.
2. Karlov V. A., Ovnatanov B. S. *Zhurnal nevropat, psikhiatr*. 1987; 87 (6): 805-812.
3. Mironov M. B. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2010; V (4): 29-38.
4. Mukhin K. Yu. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2009; 4 (2): 3-19.
5. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Glukhova L. Yu. Epilepsy. Atlas Electrical clinical diagnostics [*Epilepsiya. Atlas elektroklinicheskoi diagnostiki (in Russian)*]. Moscow. 2004; 440 s.
6. Agathonikou A., Koutroumanidis M., Panayiotopoulos C. P. Fixation-off-sensitive epilepsy with absences and absence status: video-EEG documentation. *Neurology*. 1997 Jan; 48 (1): 231-4.
7. Appleton R. E., Panayiotopoulos C. P., Acomb B. A., Beirne M. Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1993; 56: 1312-6.
8. Berg A. T. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology. *Epilepsy Res*. 2009; 70: 11-19.
9. Bianchi A. Italian League Against Epilepsy. Studies of concordance of syndromes in families with absence epilepsies. In: Duncan J, Panayiotopoulos CP, editors. Typical absence seizures and related epileptic syndromes. London. 1995: 328-37.
10. Dalla Bernardina B., Sgro V., Fontana E. et al. Eyelid myoclonia with absences. In: Beaumanoir A., Gastaut H., Naquet R., editors. Reflex seizures and reflex epilepsies. Geneve. 1989; 193-200.
11. Derby C. E., De Court R. A. Binnie C. D. Wilkins A. J. The self-induction of epileptic seizures by eye-closure. *Epilepsia*. 1980; 21: 31-42.
12. Dravet C., Bureau M., Guerrini R., Giraud N., Roger J. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J., Dravet C., Bureau M., Dreifuss F. E., Perret A., Wolf P., editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London. 1992; 75-88.
13. Dravet C., Guerrini R. Dravet syndrome. London. 2011; P. 30.
14. Duncan J. S., Panayiotopoulos C. P. Eyelid myoclonia with absences. London. 1996.
15. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
16. Ferrie C. D., Agathonikou A., Parker A., Robinson R. O., Panayiotopoulos C. P. The spectrum of childhood epilepsies with eyelid myoclonia. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. *Eyelid myoclonia with absences*. London. 1996; 39-48.
17. Ferrie C. D., Robinson R. O., Knott C., Panayiotopoulos C. P. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand*. 1995; 91: 200-2.
18. Giannakodimos S., Panayiotopoulos C. P. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia*. 1996; 37: 36-44.
19. Gigli G. L., Calia E., Luciani L. et al. Eye closure sensitivity without photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy: polysomnographic study of electroencephalographic epileptiform

- discharge rates. *Epilepsia*. 1991 Sep-Oct; 32 (5): 677-83.
20. Gobbi G., Bruno L., Mainetti S. et al. Eye closure seizures. In: Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R, editors. Reflex seizures and reflex epilepsies. Geneva. 1989; 181-91.
  21. Jeavons P.M. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev Med Child Neurol*. 1977; 19: 3-8.
  22. Kent L., Blake A., Whitehouse W. Eyelid myoclonia with absences: phenomenology in children. *Seizure*. 1998 Jun; 7 (3): 193-9.
  23. Massa R., de Saint-Martin A., Carcangiu R. et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology*. 2001; 57 (6): 1071-1079.
  24. Ming X., Kaplan P.W. Fixation-off and eyes closed catamenial generalized nonconvulsive status epilepticus with eyelid myoclonic jerks. *Epilepsia*. 1998 Jun; 39 (6): 664-8.
  25. Panayiotopoulos C.P. Atlas of epilepsies. Springer. 2010.
  26. Panayiotopoulos C.P., Agathonikou A., Koutroumanidis M. et al. Eyelid myoclonia with absences: the symptoms. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. Eyelid myoclonia with absences. London. 1996; 17-26.
  27. Panayiotopoulos C.P., Giannakodimos S., Agathonikou A., Koutroumanidis M. Eyelid myoclonia is not a manoeuvre for self-induced seizures in eyelid myoclonia with absences. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. Eyelid myoclonia with absences. London. 1996; 93-106.
  28. Panayiotopoulos CP. Absence epilepsies. In: Engel JJ, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997; 2327-46.
  29. Panayiotopoulos C.P. Conversion of photosensitive to scotosensitive epilepsy: report of a case. *Neurology*. 1979 Nov; 29 (11): 1550-4.
  30. Parker A., Gardiner R. M., Panayiotopoulos C.P., Agathonikou A., Ferrie C. Observations on families of patients with eyelid myoclonia with absences. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. Eyelid myoclonia with absences. London. 1996; 107-14.
  31. Scuderi C., Musumeci S.A., Ferri R., Calabrese G., Elia M. Eyelid myoclonia with absences in three subjects with mental retardation. *Neurol Sci*. 2000 Aug; 21 (4): 247-50.
  32. Termine C., Rubboli G., Veggiotti P. Eye-closure-triggered paroxysmal activity and cognitive impairment: a case report. *Epilepsia*. 2006; 47 (2): 115-8.
  33. Veggiotti P., Viri M., Lanzi G. Electrical status epilepticus on eye closure: a case report. *Neurophysiol Clin*. 1992 Sep; 22 (4): 281-6.
  34. Wakamoto H., Nagao H., Manabe K., Kobayashi H., Hayashi M. Nonconvulsive status epilepticus in eyelid myoclonia with absences--evidence of provocation unrelated to photosensitivity. *Neuropediatrics*. 1999 Jun; 30 (3): 149-50.

#### 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» (ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России). Адрес: Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, Россия, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

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.

Абрамов Михаил Олегович – 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 Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

Заваденко Александра Николаевна – к.м.н., невролог, ассистент кафедры неонатологии Российского Научного исследовательского Университета им. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)6950229. E-mail: aleks.zavadenko@gmail.com.

Щедеркина Инна Олеговна – к.м.н., невролог, заведующая неврологическим кабинетом для детей с органическим поражением ЦНС и нарушением психики консультативного центра Морозовской детской городской клинической больницы, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского Научного исследовательского Университета им. Пирогова. Адрес: 4-й Добрынинский пер., 1/9, Москва, Россия, 119037. E-mail: schederkina@mail.ru.

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, assistant of the Clinical Physiology and Functional Diagnostics Department of Training Institute of the Federal Medical and Biological Agency. Address: Volokolamskoe shosse, 91, Moscow, Russia, 125371. Tel.: +7(926)2452803. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Bobylova Mariya Yurevna – MD, neurologist Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy name St. Luke. Address: Borisovskie prudy, d. 13, bldg. 2, Moscow, Russia, 115211.

Abramov Mikhail Olegov – neurologist Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy name St. Luke. Address: Borisovskie prudy, d. 13, bldg. 2, Moscow, Russia, 115211.

Krasilshchikova Tatyana Mikhailovna – assistant professor of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997.

Zavadenko Aleksandra Nikolaevna – PhD, neurologist, assistant of the Neonatology Department, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)6950229. E-mail: aleks.zavadenko@gmail.com.

Shchederkina Inna Olegovna – PhD, neurologist, head of neurological Cabinet for children with organic CNS and Mental Disorders Advisory Center Morozov Children's Clinical Hospital, docent, Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 4 Dobrininsky per., 1/9, Moscow, Russia, 119037. E-mail: schederkina@mail.ru.

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.

# ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ» В САМАРЕ

## ЛЕВ НИКОЛАЕВИЧ НЕСТЕРОВ

*Повереннова И.Е.*

*ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России*



*23 марта 2016 г. в Самаре состоялась очередная ежегодная конференция «Актуальные вопросы эпилептологии», посвященная памяти профессора Льва Николаевича Нестерова.*

*Нестеров Лев Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ. Даты жизни: 23.03.1932 – 12.08.1990. Заведовал кафедрой неврологии и нейрохирургии Самарского государственного медицинского университета с 1968 по 1990 г.*

Лев Николаевич Нестеров родился 23 марта 1932 г. в г. Калинин (Тверь) в семье военнослужащего. После окончания средней школы в 1950 г. поступил в Свердловский медицинский институт, который окончил в 1956 г. В 1956-1958 гг. обучался в клинической ординатуре, затем в аспирантуре на кафедре нервных болезней Свердловского медицинского института.

В 1961 г. под руководством профессора Д. Г. Шеффера защитил кандидатскую диссертацию «Серийная каротидная ангиография при опухолях и некоторых других заболеваниях головного мозга». С 1961 по 1968 г. работал ассистентом кафедры нервных болезней Свердловского медицинского института. В 1966 г. защитил докторскую диссертацию на тему: «Клиника, вопросы патогенеза и хирургическое лечение кожевниковской эпилепсии и некоторых заболеваний экстрапирамидной системы».

В докторской диссертации Л. Н. Нестеровым был обобщен самый большой в мире материал по данной проблематике – более 200 больных кожевниковской эпилепсией. Им была сформулирована новая концепция патогенеза кожевниковской эпилепсии с формированием при этом заболевании сложной эпилептической системы. Впервые был сделан вы-

вод о том, что хирургические вмешательства должны быть направлены на подкорковые структуры – ядра таламуса, а не на моторную область коры мозга. Были рассмотрены результаты стереотаксических операций при кожевниковской эпилепсии, дано их анатомо-функциональное обоснование как метода первого выбора в хирургическом лечении этого заболевания. Результаты исследования были представлены на V Международном конгрессе нейрохирургов в Токио в 1973 г.

На протяжении ряда лет Л.Н. Нестеров работал над монографией, посвященной вопросам этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и хирургического лечения кожевниковской эпилепсии. К сожалению, он не успел завершить работу и издать этот труд. Стараниями его учеников и верного друга и соратника, жены Станиславы Григорьевны Нестеровой в 2006 г. монография Л.Н. Нестерова «Кожевниковская эпилепсия» увидела свет. Наука, как и жизнь, не стоит на месте, и за тот срок, что отделяет нас от времени выполнения этого исследования, появились, безусловно, новые методики, теории, представления. Но до сих пор вызывает огромный интерес и уважение большой объем исследований, тщательность его проведения, талант нейрохирурга, фундаментальность выводов, логика в изложении материала, тем более что за эти годы работ, посвященных кожевниковской эпилепсии, вышло крайне мало.

В 1968 г. Лев Николаевич Нестеров возглавил кафедру неврологии и нейрохирургии Куйбышевского медицинского института, которой заведовал на протяжении 22 лет до 1990 г. Активный исследователь, талантливый невролог и нейрохирург, он внес новую струю в работу коллектива. Ученый с широким кругом научных интересов, целеустремленностью и большой практической направленностью исследований, прекрасный педагог, профессор Л.Н. Нестеров внес огромный вклад в создание современной Самарской школы неврологов и нейрохирургов. Он объединил два основных профиля клинической неврологии – неврологию и нейрохирургию – в единую клинику нервных болезней и нейрохирургии, ставшую одной из ведущих в России.

Л.Н. Нестеров является одним из основоположников развития стереотаксической и функциональной нейрохирургии в стране. Основные направления его научных исследований касались изучения клиники, патогенеза и хирургического лечения эпилепсии и гиперкинезов. Среди теоретических разработок профессора Л.Н. Нестерова особое место занимает концепция о формировании эпилептических систем. Конкретная роль в эпилептогенезе отводится различным эволюционным уровням: неокортикальному, ринэнцефальному, диэнцефальному, мозжечковому, стволочному.

Исходя из выдвинутых положений о патогенезе эпилепсии, было сформулировано анатомо-функцио-

нальное обоснование дифференцированных методов хирургического лечения. Были разработаны теоретические и клинические аспекты применения стереотаксических операций в лечении различных форм эпилепсии. В клиническую практику были внедрены стереотаксические операции, направленные на деструкцию эпилептического очага (амигдало-гиппокампотомия при височной эпилепсии), ассоциативные и комиссуральные пути генерализации эпилептических разрядов (комиссуро- и форникотомия), системы восходящей и нисходящей активации (таламотомия и др.).

Для диагностики эпилептического очага в клиническую практику был внедрен комплекс клинико-электрофизиологических методик, включающий электроэнцефалографию, стереотаксическую глубинную электроэнцефалографию, электростимуляцию различных структур мозга в процессе оперативного вмешательства, электромиографию, нейропсихологические методики. Разрабатывались техника и методика имплантации множественных долгосрочных внутримозговых электродов в медио-базальные структуры височной доли. Созданный клинико-диагностический комплекс определял точность топической диагностики эпилептических очагов при различных клинических формах эпилепсии для последующей деструкции выявленных зон эпилептогенеза.

За разработку и внедрение в клиническую практику методов диагностики и хирургического лечения эпилепсии в 1990 г. профессору Л.Н. Нестерову и его ученице профессору И.Е. Поверенновой в составе коллектива авторов (А.Г. Земская, Н.П. Рябуха, Ю.В. Гармашов, Л.Н. Нестеров, И.Е. Повереннова, Ю.Н. Савченко, Р.И. Генне) присуждена Государственная премия Российской Федерации в области науки и техники.

Другой ведущей проблемой, которой занимался профессор Л.Н. Нестеров и его ученики, было изучение клиники, патогенеза и хирургического лечения гиперкинетических синдромов. При активном участии профессора Л.Н. Нестерова на базе Самарской (Куйбышевской) клиники неврологии и нейрохирургии был создан и успешно функционировал Межобластной нейрохирургический центр, куда территориально вошли Самарская, Пензенская, Оренбургская и Ульяновская области, а также специализированный Центр по хирургическому (стереотаксическому) лечению эпилепсии и экстрапирамидных дискинезий, в котором получили действенную помощь многие больные эпилепсией, паркинсонизмом, детским церебральным параличом и другими экстрапирамидными заболеваниями из Самарской области и других регионов страны.

Актуальность выбранных направлений, современный уровень исследований и удачное решение поставленных задач обеспечили признание научных работ Л.Н. Нестерова как в нашей стране, так и за рубежом. Им было опубликовано 180 научных работ, в т.ч. 5 кол-

## Материалы конференции

---

лективных монографий, посвященных различным аспектам эпилепсии, экстрапирамидных дискинезий, наследственных нервно-мышечных заболеваний и др. Под руководством профессора Л. Н. Нестерова было выполнено 9 докторских и 30 кандидатских диссертаций. В 1990 г. ему было присвоено звание Заслуженного деятеля науки РФ. Ряд кафедр неврологии и нейрохирургии в нашей стране возглавляли и возглавляют ученики Льва Николаевича (профессора И. Е. Повереннова, Ю. И. Кравцов, А. С. Стариков, Н. Н. Соловых, В. А. Мадорский, В. В. Скупченко).

Имя Льва Николаевича Нестерова хорошо знакомо не только неврологам и нейрохирургам Самары и Самарской области, но и многим ученым в России и за рубежом. Доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии России, заслуженный деятель науки Российской Федерации, большой ученый, внесший значительный вклад в науку и воспитавший плеяду учеников, прекрасный невролог и нейрохирург, спасший жизнь и вернувший здоровье многим больным, простой, скромный, очень добрый и обаятельный человек, которого любили все. Он сумел сплотить вокруг себя людей с разными научными интересами и создать коллектив единомышленников – нейрохирургов, неврологов, нейрофизиологов, нейропсихологов и др.

Лев Николаевич Нестеров был всесторонне одаренным человеком, сочетавшим высокую требовательность к себе и другим с большой трудоспособностью и целеустремленностью. В любое время дня и ночи, если требовалась его помощь больному, он вставал к операционному столу. Великолепная техника его операций дополнялась необыкновенной тщательностью, деликатностью на всех этапах вмешательства.

Он любил жизнь во всех ее проявлениях, имел страстную, увлекающуюся натуру. Лев Николаевич любил работать и любил отдыхать. Он часто повторял: «Жить надо так, чтобы каждое утро с радостью и удовольствием идти на работу, а после рабочего дня с не меньшей радостью и удовольствием отправляться домой».

Многие годы Лев Николаевич собирал афоризмы и высказывания, которые затем были опубликованы отдельным изданием «О науке, жизненной позиции и врачебном долге». Приведенные в этом сборнике слова А. П. Чехова: «Профессия врача – это подвиг, она требует самоотречения, чистоты души и чистоты помыслов. Надо быть ясным умственно, чистым нравственно и опрятным физически», – с полным правом можно отнести к профессору Льву Николаевичу Нестерову.

### Сведения об авторе:

Повереннова Ирина Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России. Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. E-mail: samaranevr@mail.ru.

### About the author:

Poverennova Irina Evgenevna – MD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University. Address: ul. Chapayevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. E-mail: samaranevr@mail.ru.

# РОЛЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Якунина А. В., Повереннова И. Е.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Резюме

**Цель работы** – определить роль терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при использовании препаратов вальпроевой кислоты и леветирацетама как вариантов лекарственных средств с нелинейной и линейной фармакокинетикой. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты ТЛМ 80 больных, получающих вальпроевую кислоту в монотерапии, и леветирацетам в монотерапии или комбинации с другими противоэпилептическими препаратами (ПЭП). Всем пациентам было проведено определение минимальной плазменной концентрации –  $C_{min}$  (перед приемом очередной разовой дозы ПЭП). **Результаты.** В группе из 57 больных, получающих вальпроевую кислоту, индивидуальные суточные дозировки были от 7,5 мг/кг до 30,7 мг/кг,  $C_{min}$  вальпроевой кислоты в плазме составила от 44 до 111 мкг/мл (терапевтический диапазон – 50-100 мкг/мл). Исследование показало наличие значительных индивидуальных фармакокинетических особенностей вальпроевой кислоты, которые играют роль в достижении клинического эффекта и возникновении нежелательных явлений. 23 больных принимали леветирацетам в суточной дозе от 500 до 3000 мг двукратно или трехкратно, что индивидуально составило от 7,5 мг/кг/сут. до 36,9 мг/кг/сут. ТЛМ подтвердил линейную фармакокинетику леветирацетама, причем и у взрослых более оправданной является методика расчета суточной дозировки по массе тела. Средней эффективной суточной дозировкой леветирацетама можно считать 30 мг/кг. **Заключение.** Таким образом, использование ТЛМ является целесообразным при назначении ПЭП как с нелинейной, так и с линейной фармакокинетикой.

## Ключевые слова

Терапевтический лекарственный мониторинг, вальпроевая кислота, леветирацетам, противоэпилептические препараты, эпилепсия.

**Статья поступила:** 12.07.2016 г.; **в доработанном виде:** 30.08.2016 г.; **принята к печати:** 28.09.2016 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Якунина А. В., Повереннова И. Е. Роль терапевтического лекарственного мониторинга при использовании противоэпилептических препаратов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 66-73.

### THE ROLE OF THE THERAPEUTIC DRUG MONITORING WHEN USING ANTIEPILEPTIC DRUGS

Yakunina A. V., Poverennova I. E.

Samara State Medical University, Samara

#### Summary

**Objective.** To define therapeutic drug monitoring (TDM) role when using drugs of valproic acid and a levetiracetam as options of medication with a nonlinear and linear pharmacokinetics.

**Materials and methods.** Analysed are the results of the therapeutic drug monitoring (TDM) among 80 patients who were using valproic acid during the monotherapy and levetiracetam during monotherapy or the combination of any other antiepileptic drugs (AEDs). We determine plasma concentration  $C_{min}$  (before use next dose AED). **Results.** Among the group consisting of 57 patients and taking valproic acid with the individual daily dosages in the range of 7.5 mg/kg to 30.7 mg/kg,  $C_{min}$  of valproic acid equaled to the range of 44 to 111 mcg/ml (therapeutic range is 50-100 mcg/ml). The research determined the presence of significant individual pharmacokinetic features of valproic acid that play a role in achieving clinical effects and appearance of undesired results. 23 patients were taking the daily dosage of levetiracetam starting from 500 to 3000 mg twice or thrice which equal from 7.5 mg/kg/day to 36.9 mg/kg/day individually. TDM confirmed the linear pharmacokinetics of levetiracetam, furthermore determining that the method of determining the daily dosage by the body mass being more effective among the adults. 30 mg/kg can be considered the average effective daily dose of levetiracetam. **Conclusion.** TDM proved to be a reasonable AEDs treatment not only for patients with the nonlinear pharmacokinetics but also for those with the linear pharmacokinetics.

#### Key words

Therapeutic drug monitoring, acid valproic, levetiracetam, antiepileptic drugs, epilepsy.

**Received:** 12.07.2016; **in the revised form:** 30.08.2016; **accepted:** 28.09.2016.

#### 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

Yakunina A. V., Poverennova I. E. The role of the therapeutic drug monitoring when using antiepileptic drugs. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 3: 66-73 (in Russian).

#### Corresponding author

Address: Chapaevskaya str., 89, Samara, Russia, 443099.

E-mail: ayakunina@bk.ru (Yakunina A. V.).

## Введение

Персонализированный подход к ведению пациентов – основа современной концепции медицины. Одним из инструментов персонализации фармакотерапии является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). ТЛМ – это определение концентрации лекарственных средств в жидкостях организма, которое способствует повышению эффективности терапии и предупреждению ее токсичности. Использование ТЛМ актуально для тех препаратов, клинический эффект которых определяется концентрацией лекарственного средства в месте воздействия. Стабильный фармакодинамический эффект может быть получен после того, как концентрация лекарственного средства достигает «равновесного» состояния, то есть скорость его введения и скорость выведения выравняются (обычно через пять периодов полу-

выведения). При регулярном приеме лекарственного препарата концентрация его в плазме крови остается в пределах определенных значений, которые и измеряются при проведении ТЛМ. Максимальная (пиковая) равновесная концентрация ( $C_{max}$ ) определяется после приема препарата (через 1-3 ч) в момент предполагаемого максимума. Данный показатель необходим для оценки и прогнозирования нежелательных явлений. Минимальная (остаточная) равновесная концентрация ( $C_{min}$ ) определяется непосредственно перед приемом очередной дозы лекарственного препарата. Показатели этой концентрации позволяют определить возможную эффективную дозировку лекарственного препарата.

В 2008 г. Международная противоэпилептическая лига приняла международные практические рекомендации по применению ТЛМ при лечении эпилеп-

сии [12]. В них уровень доказанности использования ТЛМ для противоэпилептических препаратов (ПЭП) был определен как «2» (рекомендуется): ТЛМ позволяет оптимизировать терапию: сверхтерапевтические концентрации повышают риск развития нежелательных лекарственных реакций и снижают эффективность; субтерапевтические концентрации приводят к низкой эффективности терапии. Одним из показаний к проведению ТЛМ при эпилепсии является назначение пациенту лекарственного средства с нелинейной фармакокинетикой [1]. Большинство исследований по оценке ТЛМ при эпилепсии посвящено использованию карбамазепина и вальпроевой кислоты [3,4], в т.ч. при комбинированном назначении [6,8].

Вальпроевая кислота имеет концентрационно-зависимую фармакокинетику, обусловленную степенью связывания с белками плазмы крови и клиренса. Так, вальпроевая кислота имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови (87-95%) и характеризуется кинетикой насыщения после связывания с белками при достижении концентрации 100 мг/л; дальнейшее повышение дозировки вальпроата может приводить к резкому и непредсказуемому увеличению свободной фракции вальпроевой кислоты. Клиренс вальпроевой кислоты медленный (6-20 мл/ч/кг), осуществляется несколькими путями метаболизма в печени (50% – глюкуронизацией, 40% –  $\beta$ -оксидацией, 10% – цитохромом P450) и также зависит от дозы и концентрации; кроме того, вальпроевая кислота ингибирует метаболизм многих ферментов печени, включая аутоингибирование метаболизма [10,11,12].

Большинство современных ПЭП имеют преимущество в виде линейной фармакокинетики вследствие отсутствия метаболизирования в печени. Кроме того, есть препараты, не оказывающие никакого влияния на уровень других ПЭП с одной стороны, и не меняющие своей концентрации под действием прочих – с другой стороны. К таковым относится леветирацетам. Всасывание леветирацетама происходит полностью и носит линейный характер. Биодоступность составляет 100%,  $C_{max}$  в плазме достигается через 1,3 ч, равновесное состояние достигается через 2 сут. при двукратном приеме. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов. У взрослых  $T_{1/2}$  из плазмы крови составляет  $7 \pm 1$  ч и не изменяется в зависимости от дозы, способа применения или повторного приема, 95% дозы выводится почками. Связывание леветирацетама и его основного метаболита составляет менее 10%. Начальная терапевтическая доза для подростков с 16 лет и взрослых составляет 1000 мг, распределенных на два приема, максимальная терапевтическая – 3000 мг. Детям с 6 лет и подросткам с массой менее 50 кг начальная суточная дозировка составляет 20 мг/кг веса, максимальная суточная – 60 мг/кг, разделенная на два приема [5]. Считается, что при ис-

пользовании леветирацетама нет необходимости определять плазменную концентрацию [2]. Однако существует мнение, что ТЛМ может быть рекомендован для всех ПЭП [7].

**Цель исследования** – определить роль ТЛМ при использовании препаратов вальпроевой кислоты и леветирацетама как вариантов лекарственных средств с нелинейной и линейной фармакокинетикой.

### Материалы и методы

Проанализированы результаты ТЛМ 80 больных с эпилепсией в возрасте от 15 до 74 лет, принимающих препараты вальпроевой кислоты (пролонгированные формы) в режиме монотерапии и леветирацетама в режиме монотерапии или в комбинации с ПЭП, не влияющими на его фармакокинетику. Среди пациентов 32 были с генерализованной формой эпилепсии, 48 – с фокальной формой эпилепсии. Исследование носило проспективный характер, показаниями к проведению ТЛМ являлась недостаточная клиническая эффективность ПЭП, появление нежелательных явлений, определение терапевтической тактики при редких эпилептических приступах. Всем пациентам было проведено определение  $C_{min}$  (остаточной концентрации ПЭП) до приема очередной разовой дозы. Референтные значения концентрации вальпроевой кислоты в плазме – 50-100 мкг/мл, леветирацетама – 10-37 мкг/мл. Была оценена клиническая эффективность по 3-ступенчатой системе: «лечение эффективно» – отсутствие эпилептических приступов, «лечение умеренно эффективно» – урежение приступов, «лечение неэффективно» – отсутствие клинического эффекта. Наличие нежелательных явлений на фоне приема ПЭП также оценивалось по 3-ступенчатой системе: «отсутствие нежелательных явлений», «наличие незначительных нежелательных явлений, приемлемых для пациента», «наличие значительных нежелательных явлений, неприемлемых для пациента».

### Результаты

#### ТЛМ препаратов вальпроевой кислоты

Среди пациентов 57 человек (20 мужчин и 37 женщин) принимали препараты вальпроевой кислоты в суточной дозе от 500 до 2000 мг, что индивидуально составило от 7,2 мг/кг/сут. до 37,5 мг/кг/сут. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов средняя суточная доза вальпроевой кислоты для взрослых составляет 20 мг/кг. Пациенты были разделены на три подгруппы: I – принимающие низкие дозы (до 18 мг/кг/сут.); II – принимающие средние дозировки (от 18 до 21 мг/кг/сут.); III – принимающие высокие дозы (выше 21 мг/кг/сут.).

Максимальная клиническая эффективность препарата с достижением ремиссии приступов отмечена в 35 случаях. Пациенты принимали суточные дозы

## Материалы конференции

Фармакологические значения	Средняя суточная доза (мг)	Средняя индивидуальная суточная доза (мг/кг)	Средняя $C_{min}$ в плазме крови (мкг/мл)
Клинический эффект			
Лечение эффективно (n=35)	1096	16,5	70
Лечение умеренно эффективно (n=17)	1080	17,5	67,9
Лечение неэффективно (n=5)	1100	18,8	67,9
<i>Нежелательные явления</i>			
Нежелательные явления отсутствуют (n=46)	1089	16,5	64,9
Незначительные нежелательные явления (n=9)	1135	19,1	94,5
Значительные нежелательные явления (n=2)	1000	17,9	102,5

Таблица 1. Связь клинических эффектов с фармакологическими показателями.

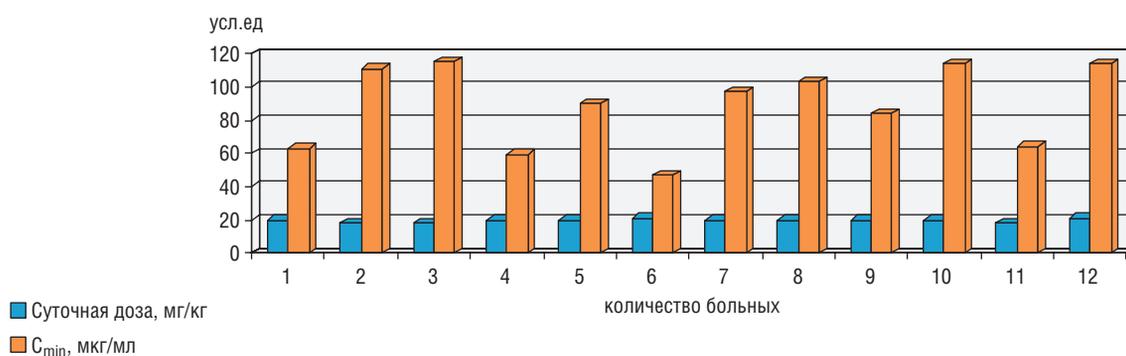


Рисунок 1. Результаты терапевтического лекарственного мониторинга у больных, принимающих низкие дозировки вальпроевой кислоты (подгруппа I).

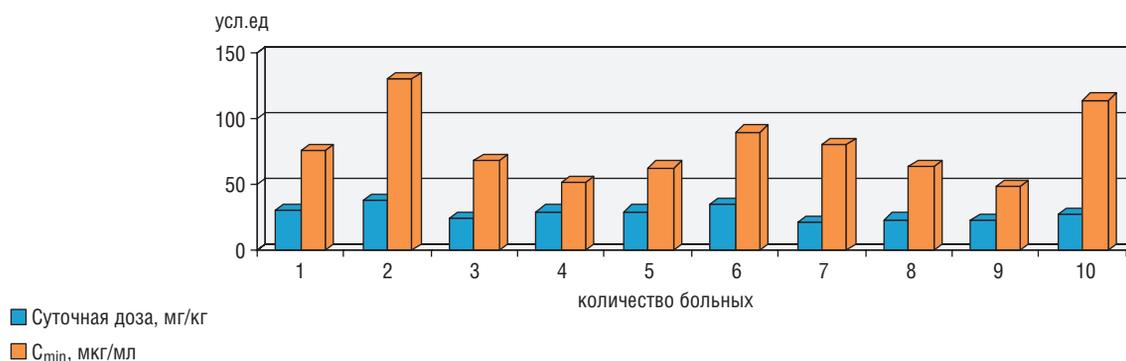
от 500 до 2000, индивидуальные суточные дозировки были от 7,5 мг/кг до 30,7 мг/кг,  $C_{min}$  вальпроевой кислоты в плазме составила от 44 до 111 мкг/мл. Умеренная клиническая эффективность отмечена у 17 больных. Принимаемые суточные дозировки составили от 750 до 1800, индивидуальные суточные – от 10,3 до 30 мг/кг,  $C_{min}$  вальпроевой кислоты в плазме составила от 37 до 115 мкг/мл. Клиническая неэффективность вальпроевой кислоты отмечена в пяти случаях. Принимаемые суточные дозировки составили от 750 до 1800, индивидуальные суточные – от 7,5 до 37,5 мг/кг,  $C_{min}$  вальпроевой кислоты в плазме составила от 38,4 до 130 мкг/мл. Средние значения фармакологических показателей представлены в таблице 1. Таким образом, практически идентичные средние фармакологические показатели в группах с различной клинической эффективностью не позволяют выявить наиболее эффективные суточные дозировки вальпроевой кислоты, в т.ч. индивидуально рассчитанные по весу. Межиндивидуальные различия фармакологических показателей, в первую очередь  $C_{min}$  вальпроевой кислоты, напротив, показывают, что у ряда пациентов с низкими показателями в подгруппах с недостаточной эффективностью имеется определенный резерв для наращивания дозировок. Высокие же цифры  $C_{min}$  при недостаточной эффективности вальпроевой кислоты показывают, что причина резистентности кроется не в фармакокинетических, а в фармакодинамических особенностях, и резерв препарата исчерпан.

При оценке переносимости вальпроевой кислоты было отмечено, что одни и те же суточные дозы у большинства пациентов были хорошо переносимы, вместе с тем, в некоторых же случаях не только вызывали незначительные нежелательные явления, но и явились причиной отмены препарата. Следует подчеркнуть, что при возникновении нежелательных явлений индивидуальные суточные дозы, рассчитанные по весу, только в единичном случае превышали среднетерапевтические, а более чем в половине случаев даже не доходили до среднетерапевтических. Результат ТЛМ вальпроевой кислоты показал, что по мере нарастания степени тяжести нежелательного явления  $C_{min}$  в плазме крови приближается к верхней границе референтного коридора и даже превышает его.

Для выявления общих закономерностей и межиндивидуальных различий в фармакокинетике вальпроевой кислоты были оценены клинические и лабораторные показатели в подгруппах разных терапевтических дозировок. В подгруппу I, принимающих суточные дозировки ниже средних, вошло больше половины пациентов (35 человек). Препарат оказался эффективным у 21 пациента, умеренно эффективным – у 11 пациентов и неэффективным – у трех больных. Хорошо переносили прием вальпроевой кислоты 30 пациентов, незначительные нежелательные явления возникли у четырех больных, в одном случае потребовалась отмена вальпроатов. На рисунке 1 представлены индивидуальные результаты ТЛМ



**Рисунок 2.** Результаты терапевтического лекарственного мониторинга у больных, принимающих средние дозировки вальпроевой кислоты (подгруппа II).



**Рисунок 3.** Результаты терапевтического лекарственного мониторинга у больных, принимающих низкие дозировки вальпроевой кислоты (подгруппа III).

вальпроевой кислоты. В девяти наблюдениях  $C_{\min}$  в плазме крови находилась на нижней границе референтных значений и ниже ее, в пяти случаях – незначительно ее превышала. Выявление такого результата у пациентов с невысокой клинической эффективностью вполне позволяет нарастить суточные дозировки вальпроевой кислоты для достижения максимальной эффективности. У 18 больных  $C_{\min}$  имела средние значения (от 65 до 84 мкг/мл). В трех случаях использования низких суточных дозировок вальпроевой кислоты ТЛМ показал превышение  $C_{\min}$  верхней границы референтного коридора, но нежелательные явления регистрировались у двух больных, а в одном случае была хорошая переносимость вальпроевой кислоты.

В подгруппу II, принимающих средние терапевтические дозировки, вошло 12 человек. У шести больных прием вальпроевой кислоты был эффективен, у пяти больных – умеренно эффективен, в одном случае клинический эффект отсутствовал. Хорошая переносимость лекарственного препарата отмечена у восьми пациентов, у трех пациентов переносимость была умеренной, в одном случае отмечены нежелательные явления, потребовавшие отмены препарата.

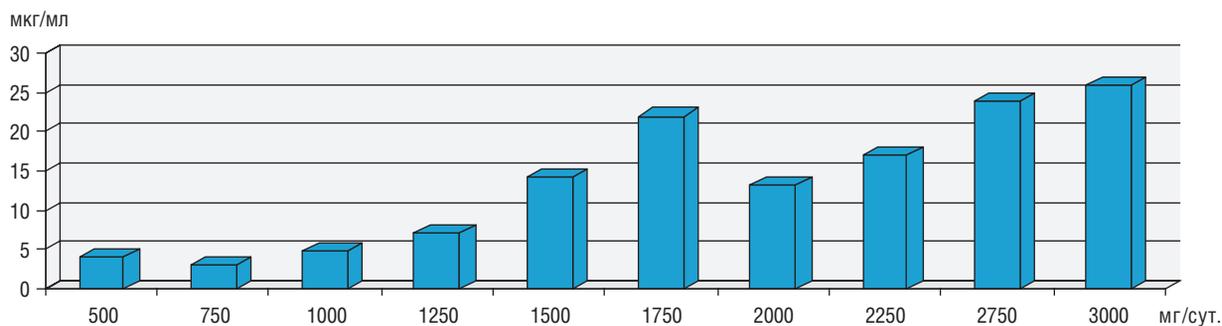
На рисунке 2 показано, что у половины пациентов  $C_{\min}$  вальпроевой кислоты в плазме крови находится в пределах референтного коридора, причем только в двух случаях зарегистрированы средние значения, у двух больных значения приближаются к нижней границе, а у одного больного находятся практически

на верхней границе. У трети пациентов  $C_{\min}$  в плазме крови превышает верхнюю границу референтного коридора. Лишь у одного пациента при приеме среднетерапевтических дозировок вальпроевой кислоты  $C_{\min}$  в плазме крови – ниже показателей референтного коридора.

В подгруппу III (принимающих высокие дозировки вальпроевой кислоты) вошло 10 человек. Высокую клиническую эффективность препарат показал у шести больных, умеренную – у трех больных, в одном наблюдении препарат оказался неэффективен. Несмотря на прием суточных дозировок, превышающих среднетерапевтические, хорошая переносимость отмечена у семи пациентов, в трех случаях возникали незначительные побочные действия, значительных нежелательных явлений не было. На рисунке 3 представлена вариабельность результатов ТЛМ в данной подгруппе.

У большинства пациентов (6 чел.)  $C_{\min}$  вальпроевой кислоты в плазме крови находится в пределах значений референтного коридора, только у двух пациентов превышена верхняя граница коридора, а у двух пациентов результат оказался низким. Показательно, что при приеме одинаковых дозировок вальпроевой кислоты, рассчитанных по весу,  $C_{\min}$  в плазме крови может быть низким, средним и высоким (столбцы 4, 5 и 10 на рисунке 3).

Таким образом, вальпроевая кислота, назначенная пациенту строго в соответствии с клиническими показаниями и инструкцией по дозированию, может



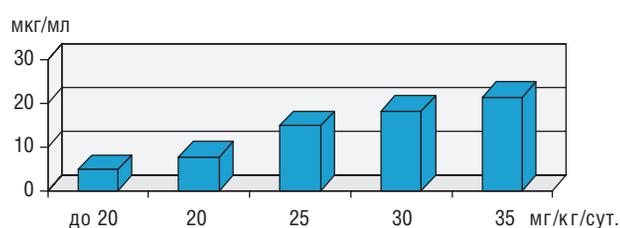
**Рисунок 4.** Результаты терапевтического лекарственного мониторинга (средние значения  $C_{\min}$  в плазме крови, мкг/мл) у больных, получающих различные суточные дозировки леветирацетама (референтные значения леветирацетама – 10-37 мкг/мл).

показывать значительные индивидуальные фармакокинетические особенности, которые могут играть значительную роль как в получении клинического эффекта, так и в возникновении побочных действий. Особенности фармакокинетики обусловлены генетическими полиморфизмами, в т.ч. гена CYP2C9 [9], и требуют идентификации, в т.ч. с помощью ТЛМ.

### ТЛМ препаратов леветирацетама

Среди пациентов 23 человека (8 мужчин и 15 женщин) принимали препараты леветирацетама в суточной дозе от 500 до 3000 мг двукратно или трехкратно, что индивидуально составило от 7,5 мг/кг/сут. до 36,9 мг/кг/сут. У одной пациентки получено три результата ТЛМ на фоне приема различных суточных доз леветирацетама, таким образом, оценены результаты 25 проб. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, начальная терапевтическая суточная доза леветирацетама для взрослых составляет 1000 мг, максимальная суточная доза – 3000 мг. Были обобщены результаты ТЛМ больных, получающих леветирацетам в одинаковых суточных дозировках. На рисунке 4 представлены средние значения результатов  $C_{\min}$  леветирацетама в плазме крови пациентов, получающих различные суточные дозировки лекарственного препарата. Следует отметить, что в целом продемонстрирована тенденция линейной фармакокинетики леветирацетама, когда увеличение суточной дозировки приводит к пропорциональному увеличению концентрации препарата в крови. Однако наши наблюдения показали, что нижняя граница референтного коридора при ТЛМ достигается только при приеме суточной дозы леветирацетама от 1500 мг, и ни в одном наблюдении при приеме 1000 мг/сут. и менее (6 наблюдений) ниже целевое значение достигнуто не было. Этот факт, по нашему мнению, имеет принципиальное значение для определения дальнейшей терапевтической тактики на этапе титрования препарата, когда необходимо принять решение о целесообразности повышения суточных дозировок.

Результаты ТЛМ леветирацетама показали также, что несмотря на общую линейную тенденцию фарма-



**Рисунок 5.** Результаты терапевтического лекарственного мониторинга (средние значения  $C_{\min}$  в плазме крови, мкг/мл) у больных, получающих рассчитанные по весу дозировки леветирацетама (референтные значения леветирацетама – 10-37 мкг/мл).

кокинетики в подгруппах пациентов, получающих одинаковые суточные дозировки леветирацетама, имеется определенная межиндивидуальная вариабельность показателей. В нашем наблюдении наиболее обширными были подгруппы пациентов, принимающих 1500 мг/сут. 2000 мг/сут. Так, среди пациентов, принимающих 1500 мг леветирацетама (9 человек),  $C_{\min}$  в плазме крови колебалась от 9 до 23 мкг/мл. Среди пациентов, принимающих 2000 мг леветирацетама (4 человека)  $C_{\min}$  в плазме крови также колебалась от 6 до 21 мкг/мл (6, 10, 16 и 21 мкг/мл). Таким образом, оказалось, что дозировки в 1500 мг/сут. и даже 2000 мг/сут. были недостаточны, исходя из индивидуальной фармакокинетики.

Был предпринят расчет индивидуальной дозы леветирацетама для взрослого пациента по принципу назначения препарата детям, исходя из массы тела. Пациенты распределялись по равнозначным по количеству подгруппам: по пять пациентов получали леветирацетам в дозировке ниже 20, около 25, около 30 мг/кг/сут., шесть пациентов получали около 25 мг/кг/сут., четыре пациента – 35 мг/кг/сут. На рисунке 5 продемонстрирована четкая линейная зависимость концентрации леветирацетама в крови от суточной дозировки препарата, рассчитанной по весу пациента. Дозировка леветирацетама в 20 мг/кг/сут. дает результаты  $C_{\min}$  в плазме крови, приближающиеся к нижней границе референтного коридора, увеличе-

ние суточной дозы до 25 мг/кг приводит к превышению минимальных значений коридора, а 30 мг/кг/сут. позволяют добиться стабильно средних значений.

Таким образом, предпринятый «детский» подход к назначению леветирацетама является оправданным и для взрослых, что позволяет максимально эффективно использовать особенности его фармакокинетики для достижения хорошего результата.

Оценка эффективности в группе принимающих леветирацетам была несколько затруднительна, так как только в 11 случаях леветирацетам был назначен в режиме монотерапии, причем это был препарат первого выбора. В остальных случаях леветирацетам был добавлен к другим препаратам, причем у пяти пациентов уже имелись критерии медикаментозной резистентности. Среди 10 пациентов  $C_{\min}$  леветирацетама в плазме крови которых не достигло референтного коридора, умеренная положительная динамика была отмечена у восьми пациентов, в одном случае результат был расценен как эффективный (при дополнительном назначении к карбамазепину), в одном случае монотерапии – как отсутствие эффекта. Суточные дозировки препарата у этих пациентов колебались от 7,5 мг/кг до 28,3 мг/кг. В группе пациентов с достаточной плазменной концентрацией леветирацетама среди 15 пациентов максимальный клинический эффект был достигнут в семи наблюдениях, во всех случаях это была инициальная монотерапия. В семи наблюдениях эффективность была оценена как умеренная: леветирацетам назначался дополнительно после нескольких схем терапии противозипелитическими препаратами (ПЭП) и положительная динамика приступов имела. В одном наблюдении при приеме леветирацетама 30,7 мг/кг клинический эффект отсутствовал, что в связи с необычным протеканием приступов дало возможность заподозрить неэпилептический их характер, а затем подтвердить это с помощью видео-ЭЭГ-мониторинга. Суточные дозировки леветирацетама у пациентов этой группы были от 23 мг/кг до 36,9 мг/кг. Таким образом, клиническая эффективность леветирацетама коррелировала с суточными дозировками, рассчитанными

по весу, а использование ТЛМ позволяет максимально персонализировать подбор эффективной суточной дозы.

Переносимость различных суточных дозировок леветирацетама в подавляющем большинстве была хорошей. Только у трех пациентов были отмечены нежелательные явления, причем эти пациенты принимали ПЭП в режиме политерапии. Зарегистрировано по одному случаю возникновения выпадения волос и нарастания раздражительности и агрессивности. В одном случае пациентка отмечала возникновение головокружения и двоения в глазах через 1-1,5 ч после приема ПЭП. Пациентка принимала вальпроевую кислоту 1200 мг/сут., перампанел 2 мг/сут. и леветирацетам 2500 мг/сут. (34,7 мг/кг). У этой пациентки удалось получить результаты двух показателей концентрации:  $C_{\min}$  леветирацетама в плазме крови составила 24 мкг/мл, а  $C_{\max}$  (забор осуществлен через 2 ч после приема разовой дозы) – 59 мкг/мл. Данный результат продемонстрировал, что леветирацетам немедленного высвобождения, к сожалению, может давать побочные действия, связанные с пиком дозы, при приеме больших разовых дозировок. Коррекция лечения данной пациентки в виде перехода с двухразового на трехразовый прием суточной дозы позволила преодолеть вышеописанное нежелательное действие.

### Заключение

Таким образом, использование ТЛМ при лечении ПЭП является весьма актуальным. При применении ПЭП с нелинейной фармакокинетикой, примером которых может служить вальпроевая кислота, ТЛМ позволяет индивидуально подобрать оптимальную суточную дозировку, позволяющую достигнуть эффекта, избегая при этом побочного действия.

При использовании леветирацетама, демонстрирующего преимущества ПЭП с линейной фармакокинетикой, ТЛМ полезен как инструмент, позволяющий клиницисту максимально раскрыть возможности препарата, а также использовать их в качестве инструмента персонализации в лечении эпилепсии.

### Литература:

- Абаимов Д. А., Сариев А. К., Носкова Т. Ю., Шведков В. В., Ширяева М. В., Стырова Е. Ю., Прохоров Д. И., Сейфулла Р. Д. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 2: 31-41.
- Айвазян С. О. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 28-33.
- Андреева О. В. Применение терапевтического лекарственного мониторинга финлепсина в крови в клинической практике. Клиническая фармакокинетика. 2005; 1: 29-33.
- Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Штейнберг Л. Л., Тищенко И. Ф., Соколов А. В. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов в реальной практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 6-16.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата кеппра. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4434519f-78a9-4235-8911-0c38941a34df&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4434519f-78a9-4235-8911-0c38941a34df&t=). Дата обращения: 08.07.2016.
- Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Тищенко И. Ф., Штейнберг Л. Л., Соколов А. В. Результаты терапевтического лекарственного мониторинга при комбинированной терапии антиконвульсантами в клинической практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 4: 6-14.



# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Калинин В. А., Повереннова И. Е., Бекетова Е. М., Громаковская М. А.

ВГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Резюме

**Цель.** Оценить состояние эпилептической системы с помощью математического моделирования для контроля эффективности терапии эпилепсии в различных возрастных группах. **Материалы и методы.** Проводилось исследование зрительных вызванных потенциалов на обращенный шахматный паттерн у пациентов с различными формами эпилепсии в молодом и пожилом возрасте. Использовалась оригинальная методика математического анализа полученных результатов. **Результаты.** Исследование вызванных потенциалов позволяет оценить стабильность нейродинамической системы в плане риска развития эпилептического припадка. Получены значимые различия в рассчитанных показателях группы молодых пациентов с морфофункциональной незрелостью головного мозга и группы пожилых пациентов с инволюционными изменениями. Использование описанного алгоритма в клинической практике в качестве дополнительного бюджетного метода вместе с рутинной ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторингом позволит прогнозировать течение эпилепсии у конкретного пациента и своевременно изменять фармакотерапию для быстрого достижения стойкой ремиссии. Процесс генерации эпилептического припадка в каждой возрастной группе может быть описан с использованием аппарата теории неустойчивости систем.

## Ключевые слова

Вызванные потенциалы головного мозга, биологические ритмы, математическое моделирование, теория неустойчивости систем.

Статья поступила: 04.07.2016 г.; в доработанном виде: 29.08.2016 г.; принята к печати: 26.09.2016 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Калинин В. А., Повереннова И. Е., Бекетова Е. М., Громаковская М. А. Математическое моделирование процесса эпилептогенеза в различных возрастных группах. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 74-83.

### MATHEMATICAL MODELING OF EPILEPTOGENESIS PROCESS IN DIFFERENT AGE GROUPS

Kalinin V. A., Poverennova I. E., Beketova E. M., Gromakovskaya M. A.

Samara State Medical University

#### Summary

*Goal. To assess the state of epileptic system using mathematical modeling to monitor the effectiveness of the therapy of epilepsy in various age group. Materialy and methods. It conducts research on visual evoked potentials facing checkerboard pattern in patients with various forms of epilepsy in the young and the elderly. We used the original method of mathematical analysis of the results. Results. A study of evoked potentials to evaluate the stability of neurodynamic system in terms of the risk of an epileptic seizure. Obtained significant differences in the calculated indicators of a group of young patients with cerebral morphofunctional immaturity and a group of elderly patients with involuntional changes. Normal values should be regarded as the ratio of positive and negative component ( $S_p / S_n$ ) from 0.5 to 3.0. More than 3.0 determined a high risk of seizures in patients with brain immaturity, below 0.5 – the risk of seizures in patients with severe cerebral involuntional changes. Conclusion. Using the algorithm described in clinical practice as a supplementary budget method with the routine EEG and video-EEG monitoring for epilepsy will predict an individual patient and change pharmacotherapy due time for the rapid achievement of remission counter. The process of generating an epileptic fit in each age group can be described with the use of the theory of unstable systems.*

#### Key words

*Evoked potentials of the brain, biological rhythms, mathematical modeling, theory of system instability.*

**Received:** 04.07.2016; **in the revised form:** 29.08.2016; **accepted:** 26.09.2016.

#### 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

Kalinin V. A., Poverennova I. E., Beketova E. M., Gromakovskaya M. A. Mathematical modeling of epileptogenesis process in different age groups. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 3: 74-83 (in Russian).

#### Corresponding author

Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099.

E-mail: samaranevr@mail.ru (Poverennova I. E.).

## Введение

Основным методом исследований во всех областях знаний и научно обоснованным методом анализа параметров сложных систем является моделирование процессов. Математические модели (аналитические и имитационные) позволяют исследовать различные системы, которые в этом случае выступают в качестве инструмента экспериментатора.

В проведении научного исследования большую роль играет гипотеза, то есть определенное предсказание, основанное на ограниченном количестве опытных данных, наблюдений, догадок. Проверка выдвигаемых гипотез – быстрая и полная – может быть проведена в ходе специально поставленного эксперимента. При формулировании и проведении правильности гипотез большое значение в качестве метода суждения имеет аналогия. Однако следует согласиться с тем, что хотя аналогия и является фундаментом для объяснения изучаемого явления, основным критерием истины выступает практический опыт.

Математическое моделирование подразумевает процесс установления соответствия изучаемому реальному объекту некоторого созданного математического объекта, называемого математической моделью, и исследование этой модели, позволяющее получить параметры реального объекта. Выделяют следующие варианты математического моделирования для исследования параметров функционирования систем: аналитическое, имитационное и комбинированное.

Анализ результатов исследования функций головного мозга подразумевает использование всех вариантов. Для аналитического моделирования характерно то, что процессы функционирования элементов системы записываются в виде некоторых функциональных соотношений или логических условий (например, жалобы-анамнез-обследование-клинический диагноз). При имитационном моделировании реализующий модель алгоритм воспроизводит процесс функционирования системы во времени (течение заболевания). Имитируются отдельные яв-

ления, определяющие течение заболевания, с сохранением их логической структуры и последовательности протекания во времени (динамическое наблюдение, обследование, смена терапии), что позволяет по отдельным клиническим результатам получить сведения о состоянии пациента в определенные моменты времени и в целом. Методом машинной реализации имитационной модели является метод статистического моделирования. Метод имитационного моделирования позволяет решать задачи анализа больших систем, которой и является головной мозг, включая задачи оценки: варианты нарушений структуры системы, эффективность различных вариантов лечения, влияние динамики изменения различных параметров системы. Таким образом, оптимальным методом моделирования является комбинированное (аналитико-имитационное) моделирование [2,5].

Существующие физиологические ритмы не являются изолированными процессами. Происходят многочисленные взаимодействия ритмов друг с другом в зависимости от изменений внутренней и внешней среды. С функциональной точки зрения представляется важным анализ механизмов, влияющих на иницирование и подавление физиологического ритма, а также результата воздействия одиночного и периодического возмущения этого ритма. Существует несколько различных способов иницирования и подавления физиологических ритмов. Одним из способов подавления ритмов является использование стимула критической величины, прилагаемого в критической фазе текущего ритма.

В большинстве случаев стимул сдвигает фазу ритма, и лишь в небольшом диапазоне фаз ритм уничтожается. Признание того факта, что некоторые колебания могут быть устранены одиночным стимулом, является важным выводом, основанным на математическом анализе свойств спонтанно колеблющихся систем. Общая проблема анализа влияния одиночных или периодических стимулов представляет исключительный интерес по ряду причин. Биологические ритмы, возникающие при патологическом состоянии, могут генерироваться или диагностироваться возмущением текущего ритма. Возмущение ритмической активности физиологического генератора может быть использовано для получения информации о свойствах колебаний, лежащих в ее основе, и наоборот, если известны свойства модельного генератора, можно сделать предсказания, касающиеся ожидаемых ответов генератора на одиночные и периодические возмущения при изменении параметров стимула в эксперименте.

Человеческий организм представляет собой сложную систему, организованную во времени и пространстве. При многих заболеваниях нормальная организация нарушается и заменяется аномальной динамикой – динамическими болезнями [2], к которым можно отнести и эпилепсию. В таких случаях

можно ожидать, что адекватное математическое описание соответствующей системы физиологического регулирования сможет выявить качественные изменения в динамике, связанные с началом заболевания и с его течением.

Возможное объяснение инициации и прекращения биологических ритмов заключается в том, что основной ритм поддерживается непрерывно, но организм может «входить» в этот ритм или «выходить» из него путем изменения регулирующего параметра. В случае эпилепсии регулирующим параметром является функциональное состояние головного мозга (например, депривация сна) и/или провоцирующие факторы (например, фотостимуляция). При некоторых значениях регулирующих параметров патологические колебания существуют, тогда как при других значениях их не отмечается.

Процесс формирования компонентов регистрируемых биологических ритмов изучается уже много лет. Так, для анализа нейрохимической природы отрицательного потенциала новорожденного и поверхностных синаптических систем, которые его генерируют, Ф. А. Ата-Мурадова использовала гамма-амино-масляную кислоту (ГАМК), которая обладает способностью избирательно блокировать деполаризующие синапсы и по современным представлениям является тормозным нейромедиатором. Анализ результатов указанных выше исследований показал, что синаптические структуры коры головного мозга, участвующие в генерации вызванного ответа, созревают гетерохронно [1]. Стадийность созревания корковых синаптических систем обуславливает изменение частотно-амплитудных характеристик негативных и позитивных компонентов вызванного ответа как в моделях с использованием ГАМК, так и стрихнина. Современные модели на животных показали, как гетерохронное (волнообразное) течение синаптогенеза и нейрональной пластичности обуславливает различные риски возникновения эпилептических припадков и прогрессирования эпилепсии в незрелом и сформированном головном мозге [6,7,8]. Процесс трансформации клинической картины эпилепсии во временном аспекте существенно влияет на прогноз заболевания, развитие резистентности к проводимой противосудорожной терапии, необходимость проведения коррекции когнитивных функций и др. Поэтому изучение закономерностей возрастной эволюции и трансформации эпилепсии является актуальной проблемой эпилептологии.

Современная эпилептология достигла значительных успехов в изучении вариантов эпилептиформной активности при всех формах эпилепсий и эпилептических синдромов, а также в идентификации типов эпилептических припадков. Вместе с тем, возрастные особенности биоэлектрической активности мозга (БАМ) в большинстве случаев практически не учитываются. Выявляемая при электроэнцефалографии

## Материалы конференции

Вид эпилепсии	Возраст в годах		Всего
	18-25	58-70	
Идиопатические генерализованные эпилепсии	34	–	34
Парциальные височные эпилепсии (криптогенные и симптоматические)	26	36	62
Итого	60	36	96

Таблица 1. Распределение исследованных больных по возрасту.

Параметр	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ
Начало ответа	59,6±5,7	–
N <sub>75</sub>	75,0±2,6	1,38±0,75
P <sub>100</sub>	100,3±3,2	9,8±3,13
N <sub>145</sub>	150,6±6,6	8,4±4,22
P <sub>200</sub>	188,3±28,6	5,45±3,59

Таблица 2. Основные показатели компонента зрительных вызванных потенциалов на реверсивный паттерн.

Параметр	10-19 лет	20-49 лет	50-69 лет
По латентности	105 мс	110 мс	120 мс
Лев.-прав. различие глаз	Меньше 6 мс для всей группы (70 человек)		
Мин. лев/прав. амплитуды	Больше 0,66 для всей группы		

Таблица 3. Верхние границы нормы для показателя P<sub>100</sub> в зависимости от возраста.

(ЭЭГ) эпилептическая активность, а также изолированные и клинически диагностированные нарушения формирования когнитивных функций трактуются неоднозначно. Затруднена возможность проследить связь между типом припадка в различные возрастные периоды, уровнем когнитивных функций, наличием психоневрологических расстройств, данными нейровизуализации и ЭЭГ, а также выделением функциональных, морфологических и компенсаторных ответов головного мозга, формирующихся уже до манифестации эпилепсии. Единого онтогенетического подхода к патогенетическим механизмам формирования эпилептического синдрома в различных возрастных группах, позволяющего использовать процессы возрастной структурной и функциональной зрелости или инволюции головного мозга в объяснении трансформации эпилепсии, до настоящего времени не существует. Поэтому необходимо дальнейшее изучение этой проблемы.

**Цель исследования** – оценить состояние эпилептической системы с помощью математического моделирования для контроля эффективности терапии эпилепсии в различных возрастных группах.

### Материалы и методы

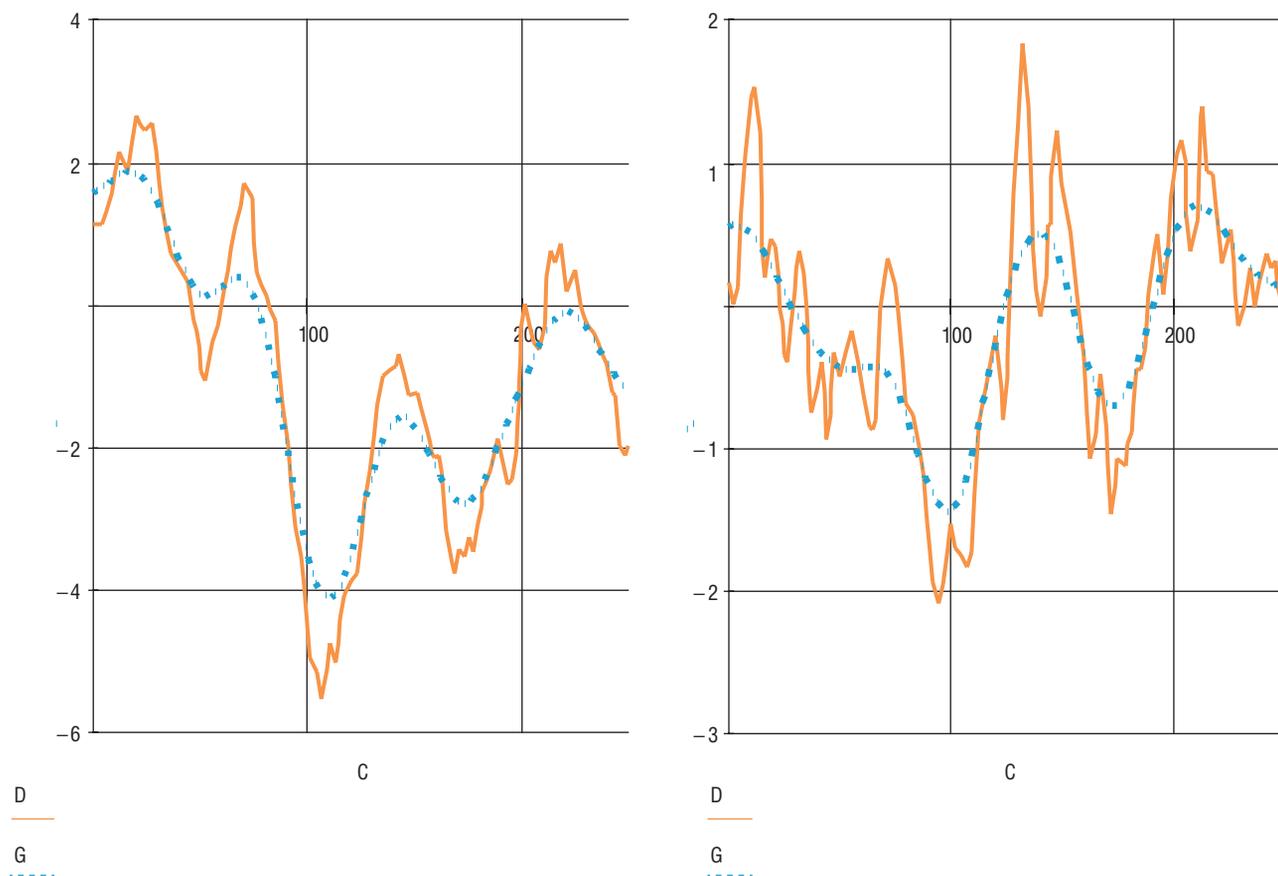
Исследование проведено на базе кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России у 76 пациентов в виде серии наблюдений. Для анализа были выбраны больные с парциальными височными эпилепсиями (криптогенными и симптоматическими), наиболее частыми как в пожилом, так и в юношеском возрасте, и юношеские идиопатические генерализованные эпилепсии (миоклониче-

ские и генерализованные судорожные пробуждения), как наиболее частый вариант эпилепсии юношеского возраста, который может быть использован в качестве модели первично-генерализованного припадка. Симптоматические эпилепсии не сопровождались грубыми морфологическими повреждениями головного мозга. Были исключены пациенты с опухолями головного мозга, ишемическими и геморрагическими инсультами, травматическими и инфекционными поражениями головного мозга.

В первую группу вошли 34 пациента 18-25 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией (см. табл. 3), во вторую – 62 больных с парциальной височной эпилепсией (из них 26 – в возрасте 18-25 лет и 36 – в возрасте 58-70 лет). Идиопатических генерализованных эпилепсий в пожилом возрасте не наблюдалось. Для анализа использованы результаты обследования пациентов с височной эпилепсией и умеренным атрофическим процессом по данным нейровизуализации. У 27 пациентов исследование проводилось дважды: до назначения терапии или на фоне частых приступов, а также после достижения ремиссии.

У больных эпилепсией использовали методику зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на обращенный шахматный паттерн, как сочетающую в себе методическую простоту и низкую вероятность провокации эпилептических приступов. Параметры стимуляции применяли стандартные. Обязательно оценивали остроту зрения пациента перед исследованием.

Использование метода зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) в качестве модели было мотивировано фундаментальными нейрофизиологически-



**Рисунок 1.** Динамика зрительных вызванных потенциалов пациента с идиопатической генерализованной эпилепсией до назначения терапии и через 1 год ремиссии (по оси  $x$  – ms, по оси  $y$  – mV).

*Примечание.* Цена деления на левом рисунке – 2 мкВ, на правом – 1 мкВ.

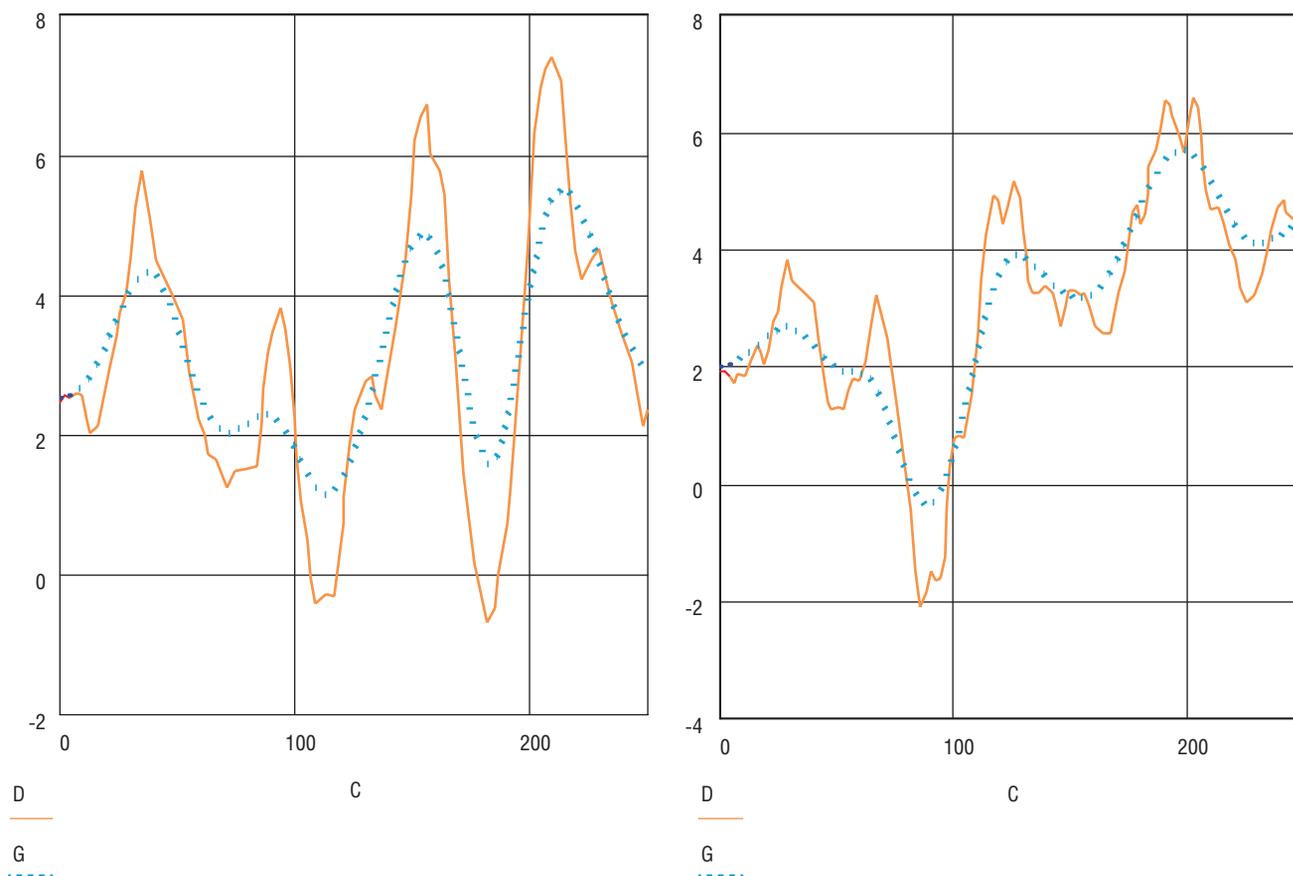
ми исследованиями, доказавшими связь морфофункциональной зрелости коры головного мозга и компонентов различной формы вызванного ответа коры [1]. В настоящем исследовании при использовании метода вызванных потенциалов не ставилась задача оценки состояния отдельных анализаторов (зрительного, слухового, сенсорной системы и др.). Исходя из механизма формирования вызванного коркового ответа, мы использовали методику исследования вызванных потенциалов для оценки «реактивности» головного мозга, уровня возбуждающих и тормозящих влияний на кору головного мозга. На основании полученных значений ЗВП рассчитывали коэффициент соотношения негативной и позитивной составляющей, который и характеризовал стабильность системы и риск «катастрофы» (быстрый переход на патологический уровень функциональной активности головного мозга) в виде эпилептического припадка.

Результаты оценивали согласно нормативам, приведенным в таблице 1. При анализе результатов учитывали возраст пациента (см. табл. 2). При равных условиях параметры латентности имеют большую стабильность и менее переменны, чем амплитудные показатели [3].

Из графика вызванных потенциалов известно направление осей абсцисс и ординат и масштабы вдоль этих осей, но не положение осей. Положение оси ординат мы можем связать с началом графика, а положение оси абсцисс никак не определено. Учитывая большое количество усреднений для получения вызванного ответа, то есть «обнуление шума», не связанного с вызванным ответом, мы приняли начало каждого ответа за положение оси абсцисс. С использованием программного обеспечения Matcad 14 были рассчитаны площади негативных и позитивных компонентов зрительного ВП на реверсивный паттерн, а также общая площадь ответа ( $S_{общая}$ ) и соотношение позитивная составляющая/негативная составляющая ( $S_p/S_n$ ).

### Результаты

При исследовании ЗВП были получены стандартные результаты в виде латентностей и амплитуд компонентов N75, P100, N145, P200. Выявлено достоверное уменьшение латентности N145 компонента ( $p < 0,005$ ) до  $131 \pm 8$  мс (норма –  $150,6 \pm 6,6$  мс) у пациентов с частыми приступами и/или не получавших антиконвульсанты. Во всех возрастных группах остальные описанные компоненты выделялись



**Рисунок 2.** Динамика зрительных вызванных потенциалов пациентки с височной эпилепсией до назначения терапии и через 1 год ремиссии (по оси  $x$  – ms, по оси  $y$  – mV).

и практически не отличались от нормальных. Полученные стандартные результаты не могли быть использованы в клинической практике, что согласуется с данными литературы [4].

В результате анализа получены данные, которые отличались в группе молодых и пожилых пациентов. Наиболее типичная динамика изменения параметров вызванного ответа до начала лечения и по достижении ремиссии у пациентов с идиопатической юношеской генерализованной эпилепсией с приступами пробуждения приведена на рисунке 1. Следует обратить внимание на шкалу амплитуды колебаний (цена деления на левом рисунке 2 мкВ, на правом – 1 мкВ).

**Клинический пример.** Больной М., 17 лет. Обратился с жалобами на два приступа с утратой сознания, падением, тонико-клоническими судорогами до 1 мин. с последующей короткой дезориентацией, сонливостью.

**История заболевания.** Приступы развились и интервалом в 3 мес., связаны с депривацией сна. Целевым опросом выявлены частые утренние миоклонии в руках, верхнем плечевом поясе, иногда в момент миоклоний выпадают предметы из рук. Миоклонии – с 15 лет, учащаются на фоне даже незначительной депривации сна.

**История жизни.** Ребенок от первой нормально протекавшей беременности. Роды в срок, без пато-

логии. Развивался по возрасту. Успеваемость в школе удовлетворительная. Семейный анамнез не отягощен.

**Объективно.** Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. В неврологическом статусе общемозговых и менингеальных симптомов нет. Черепные нервы – без патологии. Двигательных, чувствительных, координаторных, рефлекторных нарушений нет. ВПФ не нарушены. На ЭЭГ выявлена генерализованная полипик-волновая и пик-волновая активность с билатерально-синхронными пароксизмами длительностью до 5 сек. МРТ головного мозга – без патологических изменений.

**Диагноз:** «юношеская миоклоническая эпилепсия».

С момента обращения начал получать вальпроат натрия с постепенным титрованием дозы до 1500 мг/сут. В крови достигнута концентрация 85,6 мкг/мл. Побочных эффектов не отмечено. На фоне проводимой терапии достигнута ремиссия как миоклоний, так и генерализованных судорожных приступов в течение 3 лет с нормализацией ЭЭГ. Кроме рутинного ЭЭГ-исследования пациенту проводился видео-ЭЭГ-мониторинг и исследование ЗВП. В период наличия пароксизмальной активности на ЭЭГ при исследовании ЗВП получены результаты: соотношение позитивного и негативного компонентов –

Форма эпилепсии Sp/Sn	До лечения		На фоне терапии	
	S общая	Sp/Sn	S общая	Sp/Sn
Идиопатические генерализованные эпилепсии	11,69±1,25	1449,19±376,26	4,25±3,22	665,45±59,72
Парциальные эпилепсии	I группа	4,60±1,20	2,86±0,64	721,25±132,94
	II группа	0,28±0,17	1018,83±14,28	1,52±0,41

Таблица 4. Динамика изменения вызванных потенциалов до лечения и на фоне терапии.

10,56. На фоне достижения клинической ремиссии проводились повторные ЭЭГ-исследования. Через 1 год ремиссии при видео-ЭЭГ-мониторинге регистрировались единичные генерализованные комплексы пик-волна и при исследовании ЗВП получено соотношение позитивного и негативного компонентов – 5,47. К окончанию 2-го и 3-го года ремиссии при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга эпилептических паттернов не выявлено, при исследовании ЗВП получено соотношение позитивного и негативного компонентов – 2,56.

Таким образом, соблюдение пациентом всех рекомендаций врача, адекватно подобранная терапия, мониторинг ПЭП в крови, регулярный клинический и электроэнцефалографический контроль с использованием исследования длиннотентных зрительных вызванных потенциалов позволили достичь в данном наблюдении стойкой ремиссии эпилептических припадков.

Динамика параметров вызванного ответа у пациентки с симптоматической височной эпилепсией с частыми комплексными парциальными вторично-генерализованными припадками показана на рисунке 2.

У пациентов с идиопатической юношеской генерализованной эпилепсией после моделирования до начала терапии выявлено смещение всех компонентов в позитивную сторону (все выявленные компоненты находятся ниже изолинии). Описанные изменения подтверждают морфофункциональную незрелость синаптических связей коры головного мозга. ВП на фоне достигнутой ремиссии, напротив, «сбалансирован», негативные и позитивные компоненты симметричны относительно изолинии, амплитуда меньше исходной, латентности и абсолютные показатели амплитуд в норме (см. табл. 4).

У пациентов с парциальными эпилепсиями различных возрастов выявлено два варианта ЗВП. Первый совпадал с описанным выше «юношеским» вариантом. Во втором варианте было выявлено преобладание негативных компонентов, увеличение латентностей всех компонентов в фазе подбора антиконвульсантов.

ROC-кривые показали, что проанализированные результаты моделирования вызванных потенциалов обладают высокой чувствительностью и специфичностью и, следовательно, могут быть использованы в клинической практике (см. рис. 3).

Для определения нормативных показателей обработанных данных был использован классификатор

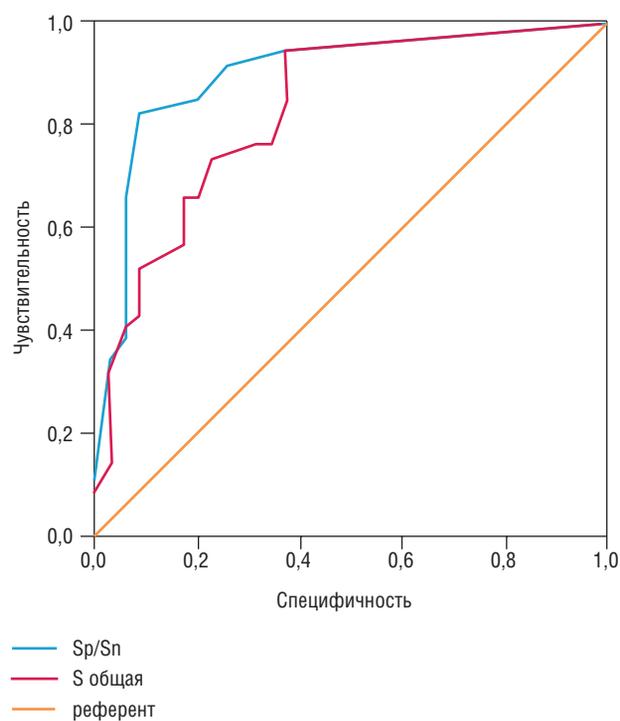
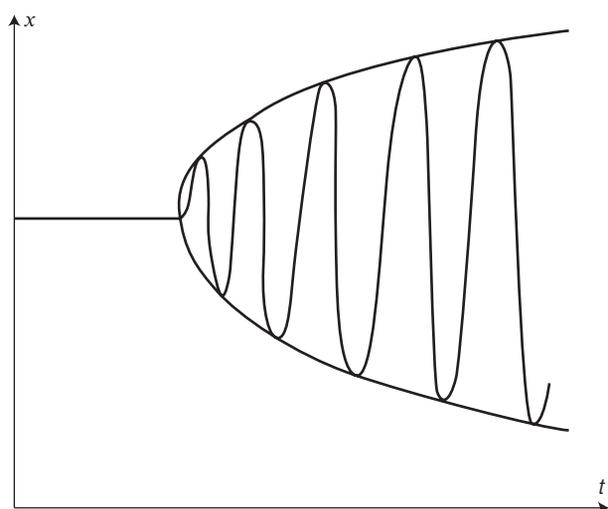


Рисунок 3. ROC-кривая чувствительности/специфичности для идиопатической генерализованной эпилепсии.

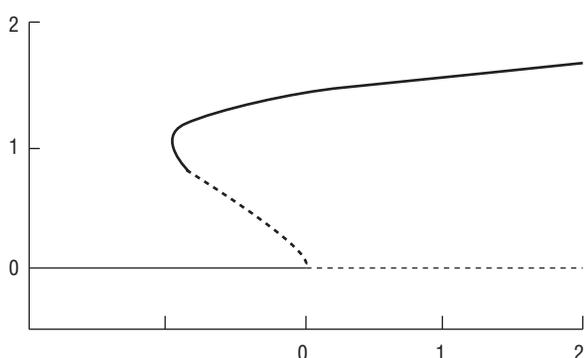
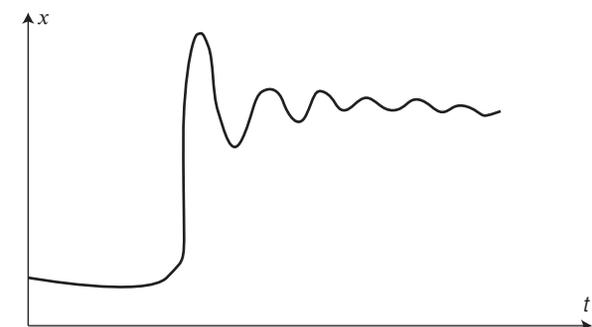
с анализом распределения общей площади вызванного ответа, соотношения позитивной и негативной составляющей (Sp/Sn) в зависимости от достижения ремиссии. В группе молодых пациентов как с генерализованной, так и с парциальной эпилепсией соотношение Sp/Sn составило 3,0, аналогичный результат был выделен при кластерном анализе и в группе пожилых пациентов с минимальными инволюционными изменениями. В группе пожилых пациентов с выраженным атрофическим процессом Sp/Sn составил ниже 0,5.

### Обсуждение

Таким образом, по результатам статистического анализа, включавшего в себя кластерный и ROC-анализ в каждой возрастной группе и при различных формах эпилепсии, можно утверждать, что исследование вызванных зрительных потенциалов на обращенный шахматный паттерн можно использовать для контроля эффективности проводимой терапии и определения варианта эпилептогенеза в различных возрастных группах. Нормальными показателями



**Рисунок 4.** Мягкое возбуждение (закритическая бифуркация Хопфа). Схема.



**Рисунок 5.** Жесткое возбуждение (докритическая бифуркация Хопфа). Схема.

следует считать соотношение  $S_p/S_n$  от 0,5 до 3,0. Свыше 3,0 определяется риск эпилептического припадка у пациента с незрелостью головного мозга, ниже 0,5 – риск эпилептического припадка у пациента с выраженными инволюционными изменениями.

При достижении нестойкой медикаментозной ремиссии отмечена менее выраженная тенденция к стабилизации компонентов, нормализации латентностей, к уменьшению амплитуды основных компонентов. Достоверных различий по возрасту в этой

группе получено не было, следовательно, связать инволюционные процессы в головном мозге с конкретной возрастной группой невозможно. У молодых пациентов инволюционный процесс запускается и/или ускоряется неконтролируемыми приступами, у пожилых больных эпилепсия протекает на фоне выраженных атрофических изменений головного мозга. Церебральный атрофический процесс может запустить эпилептогенез по «юношескому» типу, или же при выраженной инволюции и локальных повреждениях – по «пожилому» типу. Выявленные варианты изменений ВП у пожилых пациентов с парциальными вторично-генерализованными припадками указывают на различные варианты течения атрофического процесса головного мозга: по типу гиперинтеграции (ЭЭГ – гиперсинхронная кривая) и дезинтеграции (ЭЭГ – десинхронная кривая). Следует отметить, что у пациентов молодого возраста с парциальными припадками при резистентном течении эпилепсии происходит «инверсия» вызванного ответа с позитивного на негативный, что, вероятно, является маркером неблагоприятного течения эпилепсии с абсолютной резистентностью и нарастающими когнитивными нарушениями. К сожалению, небольшое количество исследований в этой группе больных не дало статистически достоверных результатов. Соотношение позитивного и негативного компонентов вызванного ответа образует коэффициенты, которые использовались нами для создания математической модели устойчивости нейродинамического состояния головного мозга и риска развития эпилептического припадка.

Математическое обоснование позволяет использовать модели теории неустойчивости систем («теории катастроф») для регистрации ЭЭГ и вызванных потенциалов у больных эпилепсией. При значениях регулирующего параметра (совокупности генетических и провоцирующих факторов) существует единственное стационарное состояние, которое является устойчивым и глобально притягивающим, то есть способным «гасить» любые всплески патологической биоэлектрической активности головного мозга. Однако при чрезмерных показателях регулирующего параметра стационарное состояние становится неустойчивым и возникают устойчивые автоколебания в виде пароксизмальной активности на ЭЭГ и эпилептический припадок. В норме существует единственное стационарное состояние, но при доминировании провоцирующих факторов возникает неустойчивое стационарное состояние и устойчивый предельный цикл. Хотя такого рода бифуркация была известна Пуанкаре, ее принято называть закритической бифуркацией Хопфа или мягким возбуждением (см. рис. 4).

По сценарию мягкого возбуждения при увеличении параметра возникает устойчивый предельный цикл, который первоначально имеет низкую амплитуду. В данном случае на ЭЭГ фокальная эпилептиче-

ская активность запускает («раскачивает») вторичную билатеральную синхронизацию. По другому сценарию, по мере увеличения параметра внезапно возникают устойчивые колебания большой амплитуды. Один из возможных способов их возникновения называется докритической бифуркацией Хопфа или жестким возбуждением (см. рис. 5). В этом случае на ЭЭГ регистрируется первично-генерализованная эпилептическая активность.

Тот тип, который мы наблюдали, зависит от предыстории стимуляции (гистерезисный эффект). Таким образом, чтобы различить качественные особенности возникновения и прекращения колебаний, необходимо проводить экспериментальные наблюдения при изменении регулирующих параметров как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

Исследование вызванных потенциалов головного мозга у пациентов с эпилепсией в различных возрастных группах является методикой с изменяемыми регулируемыми параметрами систем в различном функциональном состоянии. Созревание головного мозга и инволюционные процессы трансформируют функциональное состояние головного мозга (каждое из них – неустойчиво с точки зрения колебательной системы) и создают различные условия скачкообразного («катастрофа») изменения биоэлектрической активности головного мозга с высоким риском развития эпилептического припадка при достижении критических параметров.

Проведенные сопоставления позволяют утверждать, что генерация эпилептических припадков в различные возрастные периоды протекает по разным

вариантам. Эпилептические припадки у пожилых на фоне умеренного и выраженного атрофического процесса головного мозга развиваются по сценарию мягкого возбуждения. Эпилептические приступы, развивающиеся в незрелом мозге, протекают по варианту жесткого возбуждения. Математическое моделирование подтверждает гипотезу о возможности различных патогенетических вариантов эпилептогенеза и при помощи современного программного обеспечения позволяет использовать его в клинической практике.

Таким образом, доработка программного обеспечения комплексов регистрации вызванных потенциалов позволит повысить диагностическую ценность исследования до качественно другого уровня. На наш взгляд, целесообразно удлинить эпоху анализа ЗВП до 750 мс, использовать сглаживания с помощью рядов или интегралов Фурье, что сложнее, но может дать лучший результат, так как при этом эффективнее удаляются высокочастотные колебания. Интеграция нового алгоритма анализа вызванного ответа в программное обеспечение электроэнцефалографов позволит одновременно проводить сопоставление ЭЭГ и последующей регистрации ВП. Использование зрительных вызванных потенциалов на обращенный шахматный паттерн проще интегрировать в ЭЭГ-комплексы. Использование описанного алгоритма в клинической практике в качестве дополнительного бюджетного метода вместе с рутинной ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторингом позволит прогнозировать течение эпилепсии у конкретного пациента и своевременно изменять фармакотерапию для быстрого достижения стойкой ремиссии.

### Литература:

1. Ата-Мурадова, Ф.А. Развивающийся мозг. Системный анализ. М. 1980; 275 с.
2. Глас Л. От часов к хаосу: Ритмы жизни. Пер. с англ. М. 1991; 248 с.
3. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы головного мозга в клинической практике. М. 2003; 264 с.

4. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2010; 720 с.
5. Острейковский В. А. Анализ устойчивости и управляемости динамических систем методами теории катастроф. М. 2005; 326 с.
6. Holley J. A. Early development of the circumferential axonal pathway in mouse and chick spinal cord. *J. Comp. Neurol.* 1982; 205: 371-382.

7. Rakhade S. N., Jensen F. E. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2009; 5: 380-391.
8. Scantlebury M. H., Heida J. G. Febrile seizures and temporal lobe epileptogenesis. *Epilepsy Res.* 2010; 89: 27-33.

### References:

1. Ata-Muradova, F.A. The developing brain. System analysis [*Razvivayushchiysya mozg. Sistemnyi analiz (in Russian)*]. Moscow. 1980; 275 s.
2. Glas L. From hours to chaos: the rhythm of life. Translation from English [*Ot chasov k khaosu: Ritmy zhizni. Per. s angl. (in Russian)*]. Moscow. 1991; 248 s.
3. Gnezditskii V. V. Evoked Brain Potentials in Clinical Practice [*Vyzvannye potentialsy*

*golovnogo mozga v klinicheskoi praktike (in Russian)*]. Moscow. 2003; 264 s.

4. Karlov V. A. Epilepsy in children and adults, women and men [*Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin (in Russian)*]. Moscow. 2010; 720 s.
5. Ostreikovskii V. A. Analysis of dynamic systems stability and control methods of catastrophe theory [*Analiz ustoychivosti i upravlyaemosti dinamicheskikh sistem metodami teorii katastrof (in Russian)*]. Moscow. 2005; 326 s.

6. Holley J. A. Early development of the circumferential axonal pathway in mouse and chick spinal cord. *J. Comp. Neurol.* 1982; 205: 371-382.
7. Rakhade S. N., Jensen F. E. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2009; 5: 380-391.
8. Scantlebury M. H., Heida J. G. Febrile seizures and temporal lobe epileptogenesis. *Epilepsy Res.* 2010; 89: 27-33.

## Материалы конференции

---

### Сведения об авторах:

Калинин Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел: +7(846)9561684. E-mail: vkalinin7@rambler.ru.

Повереннова Ирина Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел: +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

Бекетова Елизавета Михайловна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел: +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

Громаковская Мария Александровна – клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел: +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

### About the authors:

Kalinin Vladimir Anatolyevich – MD, D. Med. Sci., Prof. of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel. +7(846)9561684. E-mail: vkalinin7@rambler.ru.

Poverennova Irina Evgenievna – MD, D. Med. Sci., Prof., head of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel. +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

Beketova Elisaveta Michailovna – MD, PhD student of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel. +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

Gromakovskaya Maria Aleksandrovna – MD, resident of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel. +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

# РЕЗОЛЮЦИЯ ЗАСЕДАНИЯ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

(7 ОКТЯБРЯ 2016 Г., СОЧИ)

7 октября 2016 года в Сочи в рамках Национального Форума по эпилепсии состоялось заседание рабочей группы Российской Противоэпилептической Лиги по проблеме преемственности оказания медицинской помощи пациентам, страдающим эпилепсией, при переходе их из детской сети во взрослую практику. Заседание было посвящено проблеме преемственности оказания медицинской помощи пациентам с эпилепсией, диагностике и лечению заболевания. Участники заседания, руководствуясь международным и российским опытом, обсудили задачи, стоящие перед Российским медицинским сообществом в области диагностики, профилактики и лечения эпилепсии у подростков и их последующей передачи под наблюдение во взрослую сеть.

## Резолюция заседания рабочей группы Российской Противоэпилептической Лиги

В заседании рабочей группы Российской Противоэпилептической Лиги приняли участие следующие эксперты: **Авакян Г.Н.**, проф., д.м.н., председатель Российской Противоэпилептической Лиги, **Гузева В.И.**, проф., д.м.н., главный внештатный детский специалист Минздрава России по специальности «Неврология», **Ермоленко Н.А.**, д.м.н., главный внештатный детский невролог департамента здравоохранения Воронежской области.

Эпилепсия – наиболее часто встречающееся серьезное неврологическое заболевание, с распространенностью до 0,7 на 1000 населения. Сохранение у пациента неконтролируемых приступов связано с возможными осложнениями и негативными для организма человека последствиями. Это заболевание сопровождается высокой смертностью, особенно у детей и пожилых людей, высокий риск инвалидизации, развитие депрессивных расстройств. В России только по официальной статистике зарегистрировано более 300 тысяч заболевших эпилепсией. Сегодня диагностике и лечению эпилепсии придается государственное значение – эпилепсия отнесена к числу социально значимых заболеваний. Исполнительным

комитетом ВОЗ в 2015 г. была подписана резолюция по снижению бремени эпилепсии с рекомендациями по уменьшению стигматизации пациентов и улучшению результатов лечения. Однако большинство специалистов сходятся во мнении о том, что проблема с диагностикой, лечением и социальной адаптацией пациентов с эпилепсией до сих пор не решена. Одним из острых нерешенных вопросов остается проблема преемственности в наблюдении и передачи во взрослую практику подростков, страдающих эпилепсией и достигших возраста 18 лет.

Наиболее значимой во всех возрастных группах является проблема подбора эффективной терапии и постоянного лекарственного обеспечения пациента. Цель лечения эпилепсии – достижение полной ремиссии, то есть полного отсутствия приступов в течение 12 месяцев. Однако от 60 до 90% пациентов с эпилепсией в России не достигают ремиссии. У подростков одной из причин отсутствия ремиссии является тот факт, что переходя из детской практики во взрослую сеть, они не всегда обеспечиваются адекватной постоянной терапией из-за проблем с льготным обеспечением.

Известно, что «переключение» пациентов с одного вида медикаментозной терапии на другой без клинического основания в виде отсутствия ремиссии или наличия непереносимости препарата сопровождается риском развития в будущем фармакорезистентных форм заболевания, что существенно ухудшает прогноз для пациентов. Следует также учитывать, что противоэпилептические препараты относятся к классу лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном ввиду небольшой разницы между минимальной эффективной концентрацией и минимальной токсической концентрацией и необходимости тщательного терапевтического мониторинга концентрации препарата на основе фармакокинетических или фармакодинамических показателей для обеспечения безопасного и эффективного использования. Поэтому замена референтного препарата (оригинального) на воспроизведенный (генерический) может приводить

либо к отсутствию терапевтического действия, либо к появлению резко выраженных побочных эффектов и токсических реакций. Это происходит даже в том случае, если исследования биоэквивалентности соответствующих препаратов демонстрируют, что фармакокинетические параметры (площадь под кривой «концентрация – время», максимальная концентрация в плазме крови и время ее достижения) находятся в установленных пределах для испытуемого препарата и препарата сравнения.

Кроме того, очень часто при переходе во взрослую сеть без дополнительного обследования происходит изменение формы эпилепсии в диагнозе, что может иметь важное значение при выборе противосудорожной терапии и также приводить к необоснованной смене терапии.

По мнению экспертов, в настоящее время не вызывает сомнений необходимость разработки и внедрения в клиническую практику алгоритма по передаче подростков, достигших 18 лет, под наблюдение во взрослую сеть.

С учетом вышеизложенного, эксперты считают необходимым еще раз подчеркнуть следующие положения и рекомендовать меры, направленные на повышение преемственности при передаче подростков из детской практики во взрослую сеть оказания помощи пациентам, страдающим эпилепсией, с целью улучшения качества жизни и достижения наилучших клинических исходов у пациентов:

1. Эпилепсия представляет серьезную медико-социальную проблему, сопровождающуюся высокой смертностью, особенно у детей и пожилых людей, высоким риском инвалидизации, развитием депрессивных расстройств, снижением общего качества жизни и социальной адаптации.

2. Отсутствие преемственности в организации медицинской помощи пациентам с эпилепсией, достигших 18 лет, приводит к необоснованному изменению диагноза и вида медикаментозной терапии при переводе пациента из детской практики под наблюдение взрослыми специалистами, что, в свою очередь, может способствовать прогрессированию заболевания, отсутствию ремиссии, развитию фармакорезистентных форм эпилепсии, появлению нежелательных реакций.

3. Необходимо разработать и внедрить в клиническую практику унифицированный «Передаточный

эпикриз», документ, который будет включать основную информацию по заболеванию (диагноз, течение заболевания, рекомендованная терапия и т.д.) и выдаваться пациенту детским неврологом или эпилептологом при достижении возраста 18 лет для последующего перехода под наблюдение специалистами во взрослой сети.

4. В случае возникновения сомнений у специалиста во взрослой сети в отношении диагноза у пациента, поступающего из детской сети, необходимо провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза (ЭЭГ, суточное мониторирование ЭЭГ, видео-ЭЭГ, МРТ или КТ). Не рекомендовано изменять форму эпилепсии в диагнозе без дополнительного обследования.

5. Известно, что у подростков одной из причин отсутствия ремиссии является тот факт, что переходя из детской практики во взрослую сеть, они не всегда обеспечиваются адекватной постоянной терапией, что является основным фактором, способствующим достижению ремиссии.

6. Противосудорожные препараты относятся к классу лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном, поэтому необоснованное изменение медикаментозной терапии, включая замену референтного препарата (оригинального) на воспроизведенный (генерический) или одной лекарственной формы действующего вещества на другую может приводить либо к отсутствию терапевтического действия, либо к появлению резко выраженных побочных эффектов и токсических реакций, что может происходить даже в том случае, если исследования биоэквивалентности соответствующих препаратов демонстрируют, что фармакокинетические параметры находятся в установленных пределах для испытуемого препарата и препарата сравнения.

7. С целью достижения и поддержания ремиссии у пациентов, достигших 18 лет и поступающих под наблюдение во взрослую практику, не рекомендуется переводить их с текущей медикаментозной терапии на другие лекарственные препараты, включая перевод с референтного (оригинального) препарата на воспроизведенные (генерические) или замену одной лекарственной формы действующего вещества на другую, без клинического основания в виде отсутствия ремиссии или наличия непереносимости принимаемого препарата.

*Члены экспертного совета:  
Авакян Г.Н., Гузева В.И., Ермоленко Н.А.*

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ЭПИКРИЗ ДЛЯ ПЕРЕДАЧИ ПАЦИЕНТА, ДОСТИГШЕГО 18 ЛЕТ,  
ИЗ ДЕТСКОЙ СЕТИ ВО ВЗРОСЛУЮ ПРАКТИКУ**

Дата: «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_

1. ФИО пациента: \_\_\_\_\_

2. Дата рождения: \_\_\_\_\_

3. Диагноз: \_\_\_\_\_

Основной:

\_\_\_\_\_

Сопутствующий:

\_\_\_\_\_

**4. Первый приступ:**

Дата (возраст) появления \_\_\_\_\_

**Характер приступа:**

Тип приступа	Тип приступа	Приступ
<input type="checkbox"/> Генерализованный <input type="checkbox"/> Тонико-клонический <input type="checkbox"/> Миоклонический <input type="checkbox"/> Абсансный <input type="checkbox"/> Атонический <input type="checkbox"/> Тонический <input type="checkbox"/> Клонический	<input type="checkbox"/> Парциальный простой <input type="checkbox"/> Моторный <input type="checkbox"/> Сенсорный <input type="checkbox"/> Вегетативный <input type="checkbox"/> Парциальный сложный <input type="checkbox"/> Вторично-генерализованные тонико-клонические	<input type="checkbox"/> Единичный <input type="checkbox"/> Серия <input type="checkbox"/> Эпилептический статус

**5. Основные типы приступов в течение заболевания:**

Характер приступа и частота приступов:

Тип приступа	Частота	Тип приступа	Частота
<input type="checkbox"/> Генерализованный <input type="checkbox"/> Тонико-клонический <input type="checkbox"/> Миоклонический <input type="checkbox"/> Абсансный <input type="checkbox"/> Атонический <input type="checkbox"/> Тонический <input type="checkbox"/> Клонический		<input type="checkbox"/> Парциальный простой <input type="checkbox"/> Моторный <input type="checkbox"/> Сенсорный <input type="checkbox"/> Вегетативный <input type="checkbox"/> Парциальный сложный <input type="checkbox"/> Вторично-генерализованные тонико-клонические	
<input type="checkbox"/> Единичный <input type="checkbox"/> Серия <input type="checkbox"/> Эпилептический статус			

**6. Терапия и ее влияние на частоту и характер приступов**

Название препарата	Доза	Дата начала/отмены	Частота приступов	Тип приступов	Нежелательные явления

**7. ЭЭГ, подтверждающая диагноз (приложить оригинал исследования при его наличии):**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**8. Дополнительная информация**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

## ПРОЕКТ

КАРТА ОБСЛЕДОВАНИЯ № \_\_\_\_\_

Дата: « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

1. ФИО пациента \_\_\_\_\_

2. Дата рождения (возраст на момент обследования) \_\_\_\_\_

3. Адрес, телефон \_\_\_\_\_

4. Диагноз

основной: \_\_\_\_\_

сопутствующий: \_\_\_\_\_

5. Анамнез жизни

число беременностей матери \_\_\_\_\_, число родов нормальных \_\_\_\_\_

течение беременности данным ребенком:

без патологии \_\_\_\_\_, другое \_\_\_\_\_

течение родов:

самостоятельные \_\_\_\_\_, кесарево сечение \_\_\_\_\_, другое \_\_\_\_\_

Ребенок при рождении: вес \_\_\_\_\_, рост \_\_\_\_\_, Апгар \_\_\_\_\_ баллов

Раннее развитие: сел в \_\_\_\_\_ мес, пошел в \_\_\_\_\_ года, отдельные слова в \_\_\_\_\_ года, фразы в \_\_\_\_\_ года.

6. Жалобы на момент заполнения карты \_\_\_\_\_

7. Анамнез болезни

Первый приступ:

дата (возраст) появления \_\_\_\_\_

характер приступа:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> генерализованный   | <input type="checkbox"/> фокальный      | <input type="checkbox"/> височный                   |
| <input type="checkbox"/> тонико-клонический | <input type="checkbox"/> лобный         | <input type="checkbox"/> затылочный                 |
| <input type="checkbox"/> миоклонический     | <input type="checkbox"/> теменной       | <input type="checkbox"/> левосторонний              |
| <input type="checkbox"/> абсансный          | <input type="checkbox"/> правосторонний | <input type="checkbox"/> с вторичной генерализацией |
| <input type="checkbox"/> единичный          | <input type="checkbox"/> серия          |   |

Повторные приступы: частота \_\_\_\_\_

характер приступа:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> такие же           | <input type="checkbox"/> фокальный      | <input type="checkbox"/> височный                   |
| <input type="checkbox"/> генерализованный   | <input type="checkbox"/> лобный         | <input type="checkbox"/> затылочный                 |
| <input type="checkbox"/> тонико-клонический | <input type="checkbox"/> теменной       | <input type="checkbox"/> левосторонний              |
| <input type="checkbox"/> миоклонический     | <input type="checkbox"/> правосторонний | <input type="checkbox"/> с вторичной генерализацией |
| <input type="checkbox"/> абсансный          | <input type="checkbox"/> серия          |   |

дополнение \_\_\_\_\_

8. Влияние проводимой терапии на частоту и характер приступов

Название препарата	Доза	Дата начала/отмены	Частота приступов	Характер приступов

Проводимая противоэпилептическая терапия.

Название препарата	Доза (min-max)	Дата начала приема	Дата окончания приема	Причины отмены

Концентрация препарата в крови \_\_\_\_\_

**9. Другие принимаемые препараты (кроме ПЭП)**

Название препарата	Доза (min-max)	Дата начала приема	Дата окончания приема	Причины отмены

**10. Данные осмотра**

Соматический статус

Рост \_\_\_\_\_ вес \_\_\_\_\_ А/Д \_\_\_\_\_ ЧСС \_\_\_\_\_

Состояние кожи \_\_\_\_\_ Состояние ЖКТ \_\_\_\_\_

Состояние дыхательной системы \_\_\_\_\_

Неврологический статус

- сознание не нарушено
- сознание изменено \_\_\_\_\_
- умственное развитие по возрасту
- отставание умственного развития \_\_\_\_\_
- черепные нервы без патологии
- нарушение черепных нервов \_\_\_\_\_
- тонус нормальный
- гипотония:  справа  слева  руки  ноги
- гипертония:  справа  слева  руки  ноги
- рефлексы нормальные
- рефлексы повышены:  справа  слева  руки  ноги
- рефлексы снижены:  справа  слева  руки  ноги
- мышечная сила нормальная
- снижена:  справа  слева  руки  ноги
- координаторные пробы без особенностей
- координаторные пробы с патологией \_\_\_\_\_
- патологические рефлексы отсутствуют
- выявлены патологические рефлексы \_\_\_\_\_

**11. Клинический анализ крови**

Лейкоциты	Гемоглобин	Эритроциты	Тромбоциты	ЦП	СОЭ

Нейтрофилы п/я	Нейтрофилы с/я	Эозинофилы	Базофилы	Лифоциты	Моноциты

**12. Биохимический анализ крови**

Глюкоза	Мочевина	Креатинин	Холестерин	Билирубин	АЛТ	АСТ	Щ.Ф.

Натрий	Калий	Кальций	Кальций+	Магний

**13. Анализ мочи**

Цвет	Прозр	Плот	Реакция	Белок	Глю	Эпит	Лейк	Эрит	Соли

**14. ЭКГ** без патологии нарушение работы сердца \_\_\_\_\_**15. ЭЭГ**

ЭЭГ до начала лечения

 соответствует норме диффузные изменения биоэлектрической активности  легкие  умеренные  выраженные отставание формирования базового ритма эпилептиформная активность генерализованная эпилептиформная активность фокальная: лобная  височная  теменная  затылочная  правосторонний  левосторонний с вторичной генерализацией  зафиксирован приступ \_\_\_\_\_

ЭЭГ в динамике

 соответствует норме без динамики снижение представленности эпилептиформной активности:  более, чем на 50%  менее, чем на 50%**16. Другие обследования (в случае наличия данных)**

МРТ (КТ) головного мозга

 соответствует норме патология \_\_\_\_\_

НСГ

 соответствует норме патология \_\_\_\_\_

Осмотр специалистов

---



---



---



---



---



---



---

**17. Нежелательные явления**

Описание нежелательного явления

---

---

---

Дата появления \_\_\_\_\_

Интенсивность  слабая,  средняя,  выраженная

**Производимые действия:**

по отношению к проводимому противоэпилептическому лечению \_\_\_\_\_

---

по отношению к лечению другими препаратами \_\_\_\_\_

---

по отношению к пациенту \_\_\_\_\_

**Исход**

исчезновение, дата \_\_\_\_\_

остается,

неизвестно

**Взаимосвязь с проводимой терапией**

нет

течение основного заболевания

сомнительная

обострение сопутствующего заболевания

возможная

другое \_\_\_\_\_

Дата заполнения \_\_\_\_\_

**18. Сопутствующие заболевания**

№	Диагноз	Дата появления	Дата окончания	Проводилось ли лечение*
1				
2				
3				

\*если «да», то заполняется таблица 1

Таблица 1

Лекарственная терапия сопутствующих заболеваний

№	Название препарата	Доза препарата	Дата начала приема	Дата окончания приема
1				
2				
3				

## 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 к 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** – завершенные 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 резуль-

татов и сопоставление их с ранее известными данными; 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 SI, 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](mailto:info@irbis-1.ru)