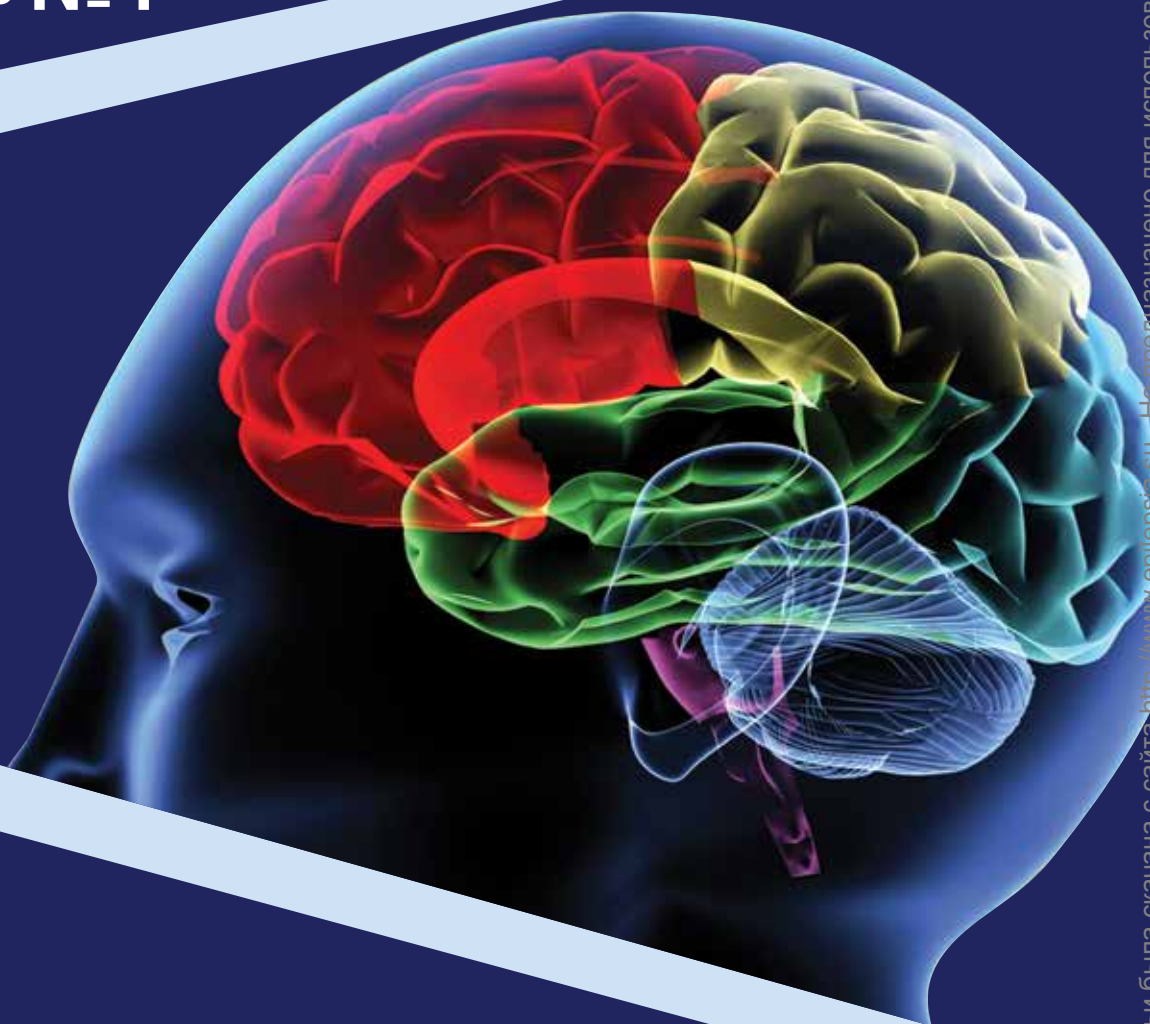


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №4

www.epilepsia.ru

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Редакционная коллегия:**Председатель редакционной коллегии**
Евгений Иванович ГУСЕВ
академик РАН, профессор**Главный редактор****Гагик Норайрович АВАКЯН**

заслуженный деятель науки РФ, профессор

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

Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

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

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

Специализированное рецензируемое издание для специалистов здравоохранения

Тираж 5000

ISSN 2077-8333

Содержание:**Редакционные статьи***Обращение главного редактора журнала д.м.н., проф. Г.Н. Авакяна*

3

Новости

4

Материалы форума*VII Международный форум эпилептологов стран СНГ/ЕВРАЗЭС
«Эпилепсия и пароксизмальные состояния»*

6

*Милованова О.А., Мойзыкевич Е.Р., Авакян Г.Г., Тараканова Т.Ю.
Эпилептологические проявления у пациентов с пороками развития
мозолистого тела*

8

*Сивакова Н.А., Коцюбинский А.П., Липатова Л.В.**Структура неспихотических психических расстройств у больных эпилепсией
с различными вариантами течения заболевания*

13

*Айвазян С.О.**Неэпилептические пароксизмальные состояния, имитирующие эпилепсию
у детей*

23

*Халилова А.Э., Маджидова Е.Н.**Постинсультная эпилепсия у детей*

34

*Шершевер А.С., Черкасов Г.В., Лаврова С.А.**Проблемы взаимодействия служб анестезиологии, нейрохирургии,
функциональной диагностики при хирургии эпилепсии*

39

*Власов П.Н.**Новые возможности фармакотерапии пациента с рефрактерной эпилепсией*

49

*Шидловская О.А., Белоусова Е.Д.**Эпилептические синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне*

58

Оригинальные статьи*Миранда А.А., Жаднов В.А.**Функционально-ремодулирующее воздействие эпилепсии на опухоли головного
мозга*

68

*Шерман М.А., Ардашев И.В., Пономарева И.В., Шерман Х.**Бессудорожный эпилептический статус при лимбическом энцефалите*

74

*Бурд С.Г., Миронов М.Б., Гунченко М.М., Саржина М.Н.**Перампанел в терапии резистентной эпилепсии в повседневной клинической
практике у подростков*

84

*Блинов Д.В.**Диагностическое значение ЭЭГ и биохимических маркеров повреждения мозга
при гипоксически-ишемической энцефалопатии*

91

Резолюции*Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии Российской
Противозепилептической Лиги по проведению рутинной ЭЭГ*

99

Резолюция заседания рабочей группы Российской Противозепилептической Лиги

109

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.ru; e-mail: 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.

ООО «ИРБИС» и редакция издания не имеют никакого отношения к упоминаемым 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 освобождаются от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования.

Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация

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. 66Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42340. Информация о подписке – тел.: (495) 680-90-88, (495) 680-89-87; e-mail: public@akc.ru

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 статьи 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 Scientist
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 **A.A. Sufianov**

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. Zytov**

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

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

Specialized title for experts of public
health services

5000 copies

ISSN 2077-8333

Contents:

Editorials

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

3

News

4

Materials of the forum

*VII International forum epileptologists of the CIS/EURASEC «Epileptology
and paroxysmal states»*

6

Milovanova O. A., Moyzykevich E. R., Avakian G. G., Tarakanova T. Yu.

Epilepsy manifestations in patients with malformations of the corpus callosum

8

Sivakova N. A., Kotsubinskyi A. P., Lipatova L. V.

*The structure of the non-psychotic mental (psychiatric) disorders in patients
with epilepsy with different variants of the disease*

13

Aivazyan S. O.

Non epileptic paroxysmal events imitating epilepsy in children

23

Khalilova A. E., Madjidova Yo. N.

Epilepsy in children with stroke

34

Shershever A. S., Cherkasov G. V., Lavrova S. A.

*Problems of anesthesiology, neurosurgery, functional diagnostic serieses intervention
at epilepsy surgery*

39

Vlasov P. N.

New opportunities pharmacotherapy patients with refractory epilepsy

49

Shidlovskaya O. A., Belousova E. D.

Epilepsy syndromes with continuous spike and wave activity during sleep

58

Original articles

Miranda A. A., Zhadnov V. A.

Functional re-modeling influence of epilepsy in brain tumors

68

Sherman M. A., Ardashev I. V., Ponomareva I. V., Sherman H.

Nonconvulsive status epilepticus in patients with limbic encephalitis

74

Burd S. G., Mironov M. B., Gunchenko M. M., Sarzhina M. N.

*Perampanel in the treatment of refractory epilepsy in everyday clinical practice
in adolescents*

84

Blinov D. V.

*The diagnostic value of EEG and biochemical markers of brain injury
in hypoxic-ischemic encephalopathy*

91

Resolutions

*Guidelines for carrying out of routine EEG of Neurophysiology Expert Board
of Russian League against Epilepsy*

99

Resolution of meeting of working group of Russian League against Epilepsy

109

Project-manager – E.V. Digevskaia

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

Editors office address:

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

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

The certificate on registration ПИ № ФЧ77-34885

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

Publication of manuscripts is free for post-graduate
students.

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

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



Дорогие коллеги!

В 4-м номере журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» начинаем публиковать статьи, презентации, доклады, представленные на VII Международном форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС (7-8 октября 2016 г., Сочи).

Особое внимание уделено вопросам детской эпилепсии. Синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне у детей приводят к нейрокогнитивной дисфункции. При своевременной диагностике и рациональной терапевтической тактике – сочетании гормональной терапии с противоэпилептическими препаратами – возможно восстановление нормального уровня развития ребенка. Если же с момента дебюта приступов, как указывают авторы опубликованной в этом номере статьи, прошло более 18 месяцев, улучшить интеллектуальные функции детей не удастся. В другой статье представлены результаты исследования больных с пороками развития мозолистого тела: наследственными дисэмбриогенетическими синдромами Айкарди и Пьера-Робена, которых объединяет наличие выраженных эпилептических проявлений и соматической врожденной патологии. В отличие от большинства других нейрогенетических синдромов с известным молекулярным дефектом, ДНК-тестирование при синдромах Айкарди и Пьера-Робена остается весьма сложной задачей, и основное внимание в диагностике заболевания принадлежит комплексному клинико-нейровизуализационному исследованию. В подавляющем большинстве наблюдений лечение преимущественно симптоматическое и эпилептические приступы резистентны к назначаемой противосудорожной терапии.

Проанализированы варианты анестезиологической защиты у больных с фармакорезистентными формами эпилепсии при стереотаксических операциях. Оптимальным вариантом анестезиологического пособия является использование тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола, мидазолама и фентанила. Авторы статьи отмечают, что взаимодействие хирурга, анестезиолога и нейрофизиолога во время этих операций имеет первоочередное значение и определяет его успех.

Актуальнейшей проблемой продолжает оставаться вопрос диагностики и дифференциальной диагности-

ки эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний, особенно у детей. На основании большого фактического материала показано, что только клиническое обследование, МРТ головного мозга и особенно видео-ЭЭГ-мониторинг продолжительностью от 6 до 120 ч являются наиболее ценными в дифференциальной диагностике эпилепсий. Наиболее часто диагностические ошибки связаны с недостатком объективной информации о характере пароксизмов и неправильной интерпретацией рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ). Неслучайно в рамках VII Международного форума эпилептологов состоялось заседание экспертного совета (ЭС) по нейрофизиологии Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ), на котором всесторонне обсуждался вопрос по проведению рутинной ЭЭГ. С учетом актуальности проблемы, отсутствия до настоящего времени единого подхода и протокола ЭЭГ обследования больных с эпилепсией, а также с учетом положения приказа МЗ РФ №283 от 30.11.1993 г., члены ЭС по нейрофизиологии приняли Резолюцию по проведению рутинной ЭЭГ, которая представлена в этом номере. В резолюции подробно описаны: 1. Технические требования; 2. Протокол проведения исследования; 3. Протокол написания заключения; Приложение №1 «Монтажные схемы» и Приложение №2 «Классификация нарушений ЭЭГ».

На страницах данного выпуска представлены также материалы заседания рабочей группы РПЭЛ (от 7 декабря 2016 г., Москва), посвященного проблеме утраты контроля над эпилепсией, вызванной заменой противоэпилептических препаратов в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН), а также вопросам подбора терапии для лечения эпилепсии у детей. Результатом заседания явилась Резолюция, которая также представлена в этом номере журнала.

От лица членов правления РПЭЛ, редакционной коллегии журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» разрешите пожелать вам, дорогие читатели, коллеги, клиницисты, научные сотрудники, практикующие специалисты благополучия, здоровья, счастья и творческих успехов в 2017 году!

С наилучшими пожеланиями,

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

Специалисты выявили неожиданную зависимость болевых ощущений

Природные соединения, активирующие болевые сигналы в ЦНС, особым образом влияют на другие части тела. Это открытие может подарить новые методы контроля болевых ощущений. Субстанция-Р вырабатывается в ЦНС, а также в периферической нервной системе.

Было установлено: в периферической нервной системе субстанция-Р делает нервы менее чувствительными, тем самым снижая остроту ощущения боли. В ЦНС данная субстанция производит противоположный эффект (она вызывает боль). Поэтому попытки подавить активность субстанции могут привести к тому, что болевые ощущения в периферической нервной системе останутся, вопреки ожиданиям.

Данная субстанция связана с производством одного типа белков, важного для передачи ощущений боли и особо чувствительного к цинку. Поэтому цинк в кровотоке может подавлять активность белков и нейронный ответ. Если использовать этот механизм, возможно удастся справиться с болевыми ощущениями.

Например, морфин воздействует на ЦНС. Это приводит к неприятным побочным эффектам, например, к зависимости. Ученые хотят разработать препараты, имитирующие эффекты субстанции-Р, чтобы избавить пациентов от болевых ощущений, в т.ч. хронических, без побочных эффектов.

По материалам *Eurek Alert*

Новый метод поможет справиться с эпилепсией?

Исследователи из Брюссельского свободного университета обнаружили: повышение концентрации определенных жиров в мозге помогает контролировать приступы эпилепсии.

Ученые провели исследование на плодовых мушках. Они использовали экспериментальную технику для изучения трехмерных моделей белков. Ранее специалисты выяснили, что белок Skywalker играет важную роль в процессе формирования синапсов (соединений между нейронами) в мозге мушек.

Исследователи нашли такой белок и у людей — TBC1D24. Мутации в гене, кодирующем этот белок, приводят к синдрому DOOR. Его основными симптомами являются глухота, ломкость костей, деформация ногтей, умственная отсталость, двигательные нарушения и эпилептические приступы. Процесс формирования синапсов нарушен больше чем у 70% пациентов с мутацией в гене TBC1D24.

Специалисты изучали мушек с мутацией в гене Skywalker. У них были симптомы синдрома DOOR. Ученые повысили концентрацию определенных жиров в мозге мушек. После этого симптомы эпилепсии у подопытных насекомых исчезли. Исследователи считают, что такой метод может помочь людям с эпилепсией.

По материалам *Meddaily.ru*

В продажу поступило первое в мире лекарство, созданное с помощью 3D-печати

В США в продажу поступил инновационный препарат Spritam для лечения эпилепсии.

Это первое в мире лекарственное средство, созданное при помощи 3D-печати. Препарат был одобрен к применению американским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2015 г. и предназначен для борьбы с приступами эпилепсии как у детей, так и у взрослых. Разработчиками Spritam выступила фармацевтическая компания Aprelia Pharmaceuticals. Препарат представляет собой таблетки, созданные при помощи технологии ZipDose. Данная технология позволяет получить пористые таблетки, легко растворимые в жидкой среде ротовой полости. Данное свойство препарата делает его удобным для приема больным с эпилепсией, у многих из которых наблюдаются сложности с глотанием таблеток. Представители Aprelia Pharmaceuticals считают, что подобная технология может использоваться и при производстве других лекарственных препаратов, в частности предназначенных для пациентов с болезнью Паркинсона, шизофренией и другими нарушениями. Технология ZipDose была разработана учеными Массачусетского Технологического Института.

По материалам *Forbes*

Изучение причины аутизма

Важным регулятором процесса, при котором один ген может кодировать различные белки, является белок nSR100. По мнению ученых, дефицит этого белка повлечет за собой ошибки спайсинга (процесса, при котором один ген может кодировать различные белки), результатом чего могут стать неправильно синтезированные белки. Это, в свою очередь, приведет к ошибкам в формировании нейронной сети в момент развития эмбриона и вызовет заболевание аутистического спектра.

Ученые университета из Торонто нашли связь аутизма с нехваткой в головном мозге белка. Одним из важнейших признаков нормального функционирования мозга ученые назвали наличие достаточного объема белка nSR100. Этот белок отвечает за способность человека контролировать свои действия. У страдающих от аутизма людей наблюдается острый дефицит nSR100. Для подтверждения своих предположений ученые провели эксперимент на мышах. У подопытных мышей искусственно снизили содержание nSR100 в мозге. Сразу после этого движения грызунов стали суетливыми. Они не могли адекватно воспринимать действительность и отвечать на внешние раздражители. Именно такие признаки характерны для заболевания аутизмом у людей. Уже довольно давно ученые обнаружили закономерность между проявлениями аутизма и уровнем содержания nSR100. Единственным вопросом оставалось только установить причинно-следственную связь. Данное открытие может помочь в создании лекарства против аутизма, если удастся найти способ для искусственного повышения уровня nSR100.

По материалам: <http://svopi.ru/nauka/143834/>;
<http://vistanews.ru/science/98954>

Носимое устройство, которое может помочь больным эпилепсией

Компания Graphnet Health представила новую носимую систему, которая предназначена для того, чтобы помочь людям, страдающим от эпилепсии, вовремя получить необходимую им помощь. Изобретение получило название «MyCareCentric Epilepsy», в комплект входят браслет Microsoft Band, мобильное приложение, система машинного обучения, инструменты анализа данных и система медицинских записей, позволяющая их совместно использовать.

Новое решение работает путем интеграции разнообразной информации о пациенте в единой записи, которая загружается в систему CareCentric, разработанную также Graphnet Health. Часть этой информации система получает от самого пациента, который вводит ее с помощью приложения или веб-портала, остальное автоматически загружается из браслета, который содержит сенсоры, измеряющие параметры движения и сна, частоту сердцебиения, характеристики фи-

зических упражнений, температуру и кожно-гальваническую реакцию. Эти данные очень полезны для распознавания судорог и определения их типа.

Вся информация передается медицинским специалистам на единую контрольную консоль, которая позволяет им контролировать сразу нескольких пациентов и немедленно получать информацию, когда кто-то из больных испытывает судороги. Кроме того, они немедленно информируются, если пациента по каким-либо причинам направляют в больницу. Это позволяет специалисту в области эпилепсии прибыть туда, чтобы помочь местным врачам назначить необходимое лечение, учитывающее все данные о пациенте, и избежать назначения лекарств, которые могут вызвать приступ эпилепсии.

В настоящее время система MyCareCentric Epilepsy проходит испытание с участием нескольких пациентов.

По материалам *ReadWrite*

Ученые разработали новый метод лечения эпилепсии

Ученые из США и Китая в результате совместных исследований нашли новые методы блокировки эпилептических приступов у людей разного возраста. Эксперименты были проведены на мышах. Ученые и раньше знали, что предрасположенность к эпилепсии обнаруживается у детей уже в пубертатном возрасте. Но недавно выяснилось, что в этом возрасте вырабатываются рецепторы группы ГАМК, которые снижают возбудимость нервной деятельности и тормозят активность нейронов в гиппокампе. После этого эпилептический приступ прекращается. В результате исследований было получено, что мыши, у которых были эти рецепторы, страдали в 3-4 раза реже от эпилепсии, чем животные контрольной группы. Можно заключить, что препараты, которые будут содержать рецептор $\alpha 4\beta\delta$ из группы ГАМК, способны будут снимать приступы. Это открывает новые возможности для лечения людей, страдающих этим заболеванием.

По материалам *Meddaily.ru*

Мозг мальчиков и девочек по-разному реагирует на сильный стресс

События, вызвавшие очень сильный стресс, по-разному воздействуют на мозг мальчиков и девочек, — об этом свидетельствуют результаты исследования, проведенного Стэнфордским университетом (США).

Часть мозга, отвечающая за эмоции и эмпатию (островковая доля), как выяснили ученые, имеет сравнительно маленький размер у переживших травму девочек. В то же время у мальчиков с тяжелым опытом островковая доля, наоборот, оказалась большего размера, чем обычно.

Это может объяснить, почему у девочек чаще, чем у мальчиков возникает посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), считают ученые. Согласно исследованию, мальчики и девочки могут демонстрировать противоположные симптомы после особенно мучительного или пугающего события, а значит, и лечить их, по всей видимости, нужно по-разному.

Исследовательская группа из школы медицины Стэнфордского университета предполагает, что девочки с ПТСР могут на самом деле страдать от слишком резкого старения одной из частей островковой доли. Ученые просканировали мозг 59 детей в возрасте от 9 до 17 лет. Одна группа состояла из 14 девочек и 16 мальчиков, переживших, по меньшей мере, один эпизод сильного стресса или психологическую травму, вторая группа из 15 девочек и 14 мальчиков не имела подобного опыта. Исследователи зафиксировали изменения размера и объема одной из частей островковой доли — передней круговой борозды — у мальчиков и девочек, переживших стресс.

Это доказывает, что островковая доля меняется под воздействием стресса и играет ключевую роль в развитии посттравматического синдрома, убеждены авторы

научной работы. Ведущий исследователь, доктор Меган Клабунд, говорит, что важно учитывать разные физические и эмоциональные реакции мальчиков и девочек на стрессовые события. «Важно, чтобы люди, работающие с травмированными молодыми людьми, учитывали половые различия», — отмечает она. «Наши результаты показывают, что, возможно, мальчики и девочки могут иметь различные симптомы травмы и им могут помогать разные методы лечения», — подчеркивает Клабунд.

По ее словам, ученые в настоящее время исследуют другие отделы мозга, связанные с островковой долей, на предмет аналогичных изменений. Островковая доля отвечает не только за обработку эмоций, но и за распознавание сигналов от других частей тела.

По материалам *BBC*

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ
ЭПИЛЕПТОЛОГОВ СТРАН СНГ/ЕВРАЗЭС«ЭПИЛЕПСИЯ
И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ»

(7-8 октября 2016 г., Сочи)

VII INTERNATIONAL
FORUM EPILEPTOLOGISTS OF THE CIS/EURASEC
«EPILEPTOLOGY AND PAROXYSMAL STATES»

(October 7-8, 2016, Sochi)

В работе Форума приняли участие более 200 делегатов и гостей – эпилептологов, неврологов, психиатров, нейрохирургов, нейрофизиологов, представителей фундаментальных медицинских наук из восьми стран Содружества Независимых Государств и Евроазиатского экономического сообщества.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА

07.10.2016 — Пятница

Заседание 1

Председатели: председатель правления Всероссийского общества неврологов академик РАН **Гусев Е.И.**; член-корреспондент РАН **Карлов В.А.**; председатель Российской Противозепилептической Лиги профессор **Авакян Г.Н.**; председатель Общественного объединения «Противозепилептическая лига» Республики Беларусь **Докукина Т.В.**; председатель Противозепилептической Лиги Узбекистана профессор **Маджидова Ё.Н.**; председатель Противозепилептической Лиги, вице-президент АН Молдовы академик **Гроппа Ст.А.**

Заседание 2**Диагностика эпилепсий и эпилептических синдромов**

Председатели: Авакян М.Н. (Р. Армения), Зырянов С.К. (Россия), Рахмонов Р.А. (Таджикистан), Шнайдер Н.А. (Россия).

Заседание 3**Лечение эпилепсии и пароксизмальных состояний**

Председатели: Бурд С.Г. (Россия), Маслова Н.Н. (Россия), Дилдеев А.М. (Киргизия), Рудакова И.Г. (Россия), Сариев А.К. (Россия).

08.10.2016 — Суббота

Образовательная программа

Школа эпилептолога. Клиническая эпилептология

Председатели: Власов П. Н. (Россия), Воронина Т. А. (Россия), Гузева В. И. (Россия), Гроппа Ст. А. (Молдова).

Заседание 5

Председатели: Докукина Т. В. (Р. Беларусь), Лебедева А. В. (Россия), Липатова Л. В. (Россия), Милованова О. А. (Россия).

Заседание 6

Детская эпилептология

Председатели: Белоусова (Россия), Гузева В. И. (Россия), Маджидова Ё. Н. (Узбекистан), Маслова Н. Н. (Россия), Шнайдер Н. А. (Россия).

Заседание 7

Предхирургическая подготовка к лечению больных эпилепсией и хирургическое лечение эпилепсии

Председатели: Авакян Г. Н. (Россия), Акшулаков С. К. (Казахстан), Карлов В. А. (Россия), Суфианов А. А. (Россия).

Обсуждение. Заключение

Выдача сертификатов участникам форума



VII Международный форум эпилептологов стран СНГ/ЕВРАЗЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» (7-8 октября 2016 г., Сочи)

ЭПИЛЕПТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА

Милованова О.А.^{1,2}, Мойзыкевич Е.Р.¹, Авакян Г.Г.³, Тараканова Т.Ю.¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗ, Москва

³ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

В статье рассмотрены эпилептические проявления у больных с пороками развития мозолистого тела на примере двух дисэмбриогенетических синдромов (Айкарди и Пьера-Робена). Данные наследственные синдромы объединяет наличие выраженных эпилептических проявлений, соматической врожденной патологии, пороков развития мозолистого тела. Лечение – преимущественно симптоматическое. В подавляющем большинстве наблюдений эпилептические приступы резистентны к назначаемой противосудорожной терапии. В отличие от большинства других нейрогенетических синдромов с известным молекулярным дефектом, ДНК-тестирование при синдромах Айкарди и Пьера-Робена остается весьма сложной задачей, и основное внимание в диагностике заболевания принадлежит комплексному клиничко-нейровизуализационному исследованию. Своевременное распознавание данных синдромов представляет собой непростую задачу, решение которой требует большого клинического опыта, практических знаний не только в неврологии, но и в смежных областях медицины.

Ключевые слова

Синдром Айкарди, агенезия мозолистого тела, синдром Пьера-Робена, эпилептические приступы, двигательный дефицит, когнитивные расстройства, противосудорожные препараты.

Статья поступила: 24.10.2016 г.; в доработанном виде: 30.11.2016 г.; принята к печати: 22.12.2016 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

Милованова О.А., Мойзыкевич Е.Р., Авакян Г.Г., Тараканова Т.Ю. Эпилептологические проявления у пациентов с пороками развития мозолистого тела. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 8-12.

EPILEPSY MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH MALFORMATIONS OF THE CORPUS CALLOSUM

Milovanova O. A.^{1,2}, Moyzykevich E. R.¹, Avakian G. G.³, Tarakanova T. Yu.¹

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² Children's city clinical hospital named after Z. A. Bashlyaevo, Moscow

³ FSBE HEN. I. Pirogov RNRMU MOH Russia, Moscow

Summary

The article deals with epileptic manifestations with malformations of the corpus callosum of the example of two disembrionogenic syndromes (Aicardi syndrome and Pierre-Robin syndrome). These hereditary syndromes have in

common is expressed epileptic manifestations, malformations of the corpus callosum and other somatic congenital abnormality. The treatment is mainly symptomatic. Unlike most other neurogenetic syndromes with known molecular defect, DNA testing at Aicardi syndrome and Pierre-Robin syndrome is very difficult task, and the focus of the diagnosis of the disease belongs to the complex clinical and neuroimaging studies. Timely detection of these syndromes is a difficult task that requires a great deal of clinical experience, practical knowledge, not only in neuroscience but also in the related fields of medicine.

Key words

Aicardi syndrome, agenesis of the corpus callosum, Pierre-Robin syndrome, epileptic seizures, motordeficit, cognitive decline, anticonvulsants.

Received: 24.10.2016; **in the revised form:** 30.11.2016; **accepted:** 22.12.2016.

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

Milovanova O. A., Moyzykevich E. R., Avakian G. G., Tarakanova T. U. Epilepsy manifestations in patients with malformations of the corpus callosum. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 4: 8-12 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Barrikadnaja, d. 2/1, Moscow, Russia, 125993.

E-mail address: milovanova_olga@yahoo.com (Milovanova O. A.).

Мозолистое тело (МТ) является самой крупной церебральной комиссурой, располагающейся в нижней части продольной межполушарной щели и соединяющей большие полушария головного мозга [28]. Анатомически МТ представляет собой спайку белого цвета, расположенную спереди назад и имеющую длину около 7-9 см. Передний отдел МТ загибается вперед, вниз и назад, образуя колено (*genu*), переходящее внизу вначале в клюв (*rostrum*), затем в концевую (терминальную) пластинку. Средний отдел ствол (*body*) является наиболее длинной его частью, а утолщенный задний отдел МТ – валик (*splenium*) отделен от средней части МТ перешейком (*isthmus*), который свободно нависает над шишковидной железой и пластинкой крыши среднего мозга [13] (см. рис. 1).

Этиологический спектр пороков развития МТ очень широк. Часто неблагоприятные факторы, воздействующие на развивающийся организм, являются причиной мутаций и появления различных аномалий развития. В отдельных случаях полученные результаты позволили предположить время воздействия на плод так называемого «тератогенетического терминационного периода».

Различные аномалии развития МТ описаны при трисомии 8-й и 18-й пар хромосом, дисомии по Y-хромосоме, синдромах Андерманна, Дауна, Миллера-Дикера, Смита-Лемли-Опитца, Сотоса, Ретта, Рубинштейна-Тейби, Уокера-Варбург, Шапиро, Эдвардса, аномалиях Арнольда-Киари, Денди-Уоке-

ра, фетальном алкогольном синдроме, туберозном склерозе, синдроме Айкари и др. [2,6]. В частности, агенезия мозолистого тела (АМТ) может быть ассоциирована с аутосомно-рецессивным, доминантным или X-сцепленным типом наследования [29]; по данным [11], АМТ при синдроме Айкари (СА) является результатом нарушения процессов запрограммированного апоптоза. Кроме того, не исключено, что при СА эмбриональный мозаицизм с мутацией X-сцепленного гена является дополнительным механизмом наследования [20]. Между тем, Н. Ropers и соавт. [23] выявили у больной СА микроделецию в хромосомной области Xp22.3.

СА представляет собой врожденное мультисистемное заболевание, характеризующееся эпилептическими приступами, задержкой психического и речевого развития, наличием хориоретинальных лакунарных очагов на глазном дне, а также наличием порока развития мозолистого тела. Адекватная интерпретация данного синдрома до сих пор вызывает определенные затруднения у клиницистов. В большинстве наблюдений у больных СА встречаются черепно-лицевые дисморфии (микроцефалия, гидроцефалия, аномалии ушной раковины и другие). Этот факт подчеркивает диагностическую значимость тщательного внешнего осмотра и общесоматической оценки при их обследовании. Неврологическое обследование играет не менее важную роль в диагностике СА. Наиболее яркими системными клиническими проявлениями СА являются пароксизмальные

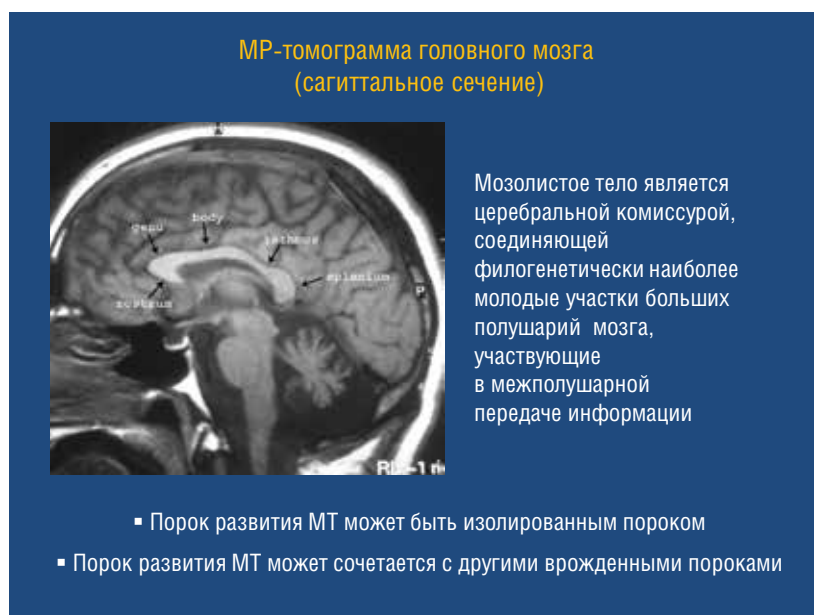


Рисунок 1. Строение мозолистого тела в норме.

неврологические расстройства, к которым относятся эпилептические приступы в виде инфантильных спазмов, манифестирующие на первом году жизни, их частота составляет до 10-20 раз в сутки. Установлено, что чем раньше возраст дебюта приступов, тем тяжелее проявляются нарушения психомоторного развития [8,10]. По мнению J. Aicardi, среди всех пациентов с инфантильными спазмами 1-4% случаев могут относиться к СА [7].

Межприступные неврологические нарушения (спастическая параплегия или гемиплегия, задержка психо-речевого развития различной степени) приводят к серьезной инвалидизации и дезадаптации пациентов. Важно отметить, что задержка психомоторного развития чаще предшествует дебюту эпилептических приступов, что говорит о формировании выраженной церебральной патологии уже в самом дебюте заболевания, то есть практически с рождения маленького пациента. В других опубликованных работах, посвященных СА, нарушение познавательных функций имело место практически в 100% наблюдений [30]. J. Bodensteiner и соавт. [9] выявили у 71% пациентов с гипоплазией мозолистого тела (ГМТ) умственную отсталость. По данным других авторов, сочетание АМТ с гигантской межполушарной кистой сопровождалось легким или умеренным снижением когнитивных функций с речевыми и поведенческими расстройствами [21].

Оценка офтальмологических нарушений при СА не менее важна, поскольку существует некоторая связь между степенью вовлечения в патологический процесс зрительного анализатора и центральной нервной системы. В публикациях А. Menezes и соавт. доказано, что изменения на глазном дне при СА являются важным прогностическим критерием [19]. Следует отметить, что при офтальмологическом обследовании пациентов с СА необходимо в равной степе-

ни уделять внимание поиску изменений с обеих сторон, поскольку из литературы известно, что в 8-21% случаев лакунарные очаги выявляются на одном глазу [5].

При ЭЭГ-исследовании у большинства пациентов АС первого года жизни чаще выявляется типичная гипсаритмия [12]. Напротив, в работе R. Saneto и соавт. сообщается о персистировании серийных тонических спазмов и наличии на ЭЭГ «супрессивно-взрывного паттерна» у 5-летней девочки, без трансформации в гипсаритмию и диффузную медленную волновую активность [25]. Известно, что изменения на ЭЭГ коррелируют с психическим развитием [24], а отсутствие «веретен сна» свидетельствует о задержке формирования корковых ритмов [22,27].

При проведении КТ/МРТ головного мозга практически патогномичным симптомом СА была АМТ. В литературе принято выделять тотальную и частичную АМТ. Последняя, в свою очередь, дифференцируется на агенезию ростральных и каудальных отделов МТ [1,3].

Помимо пороков развития МТ у детей с СА верифицируется атрофия вещества мозга (углубление и расширение конвексительных борозд, расширение межполушарной и латеральной щелей); структурные изменения в проекции зрительной лучистости; аномалия Денди-Уокера; пахигирия в различных сочетаниях. Комбинация АМТ с другими церебральными аномалиями предполагает неблагоприятный прогноз заболевания.

Другим нейрогенетическим синдромом является синдром Пьера-Робена (СПР) (фенотип: расщелина мягкого неба, микрогения, глоссоптоз). Развернутая клиническая картина СПР представляет собой совокупность следующих клинических симптомов: эпилептические приступы, пороки развития сердца и магистральных сосудов, эпизоды апноэ, двига-

тельные и когнитивные расстройства. Данный синдром, описанный еще в 1923 г. П. Робеном, возникает из-за аномального формирования нижней челюсти до 9-й недели гестации. Наиболее тяжелое течение и неблагоприятный прогноз СПР бывает в случае, если СПР входит в состав других врожденных заболеваний, таких как синдром Стиклера, синдром Эдвардса и пр. [2]. При проведении КТ/МРТ головного мозга при СПР специфические радиологические симптомы отсутствуют. В настоящее время лечение СА и СПР – преимущественно симптоматическое. Применяются различные сочетания антиконвульсантов в максимально переносимых дозировках, в ряде случаев – в комбинации с гормональной терапией. Однако в подавляющем большинстве наблюдений эпилептические приступы практически резистентны к противосудорожной терапии [4]. При наличии выраженных когнитивных и двигательных нарушений у больных с пороками развития МТ назначается соответствующая медикаментозная терапия, массаж, лечебная физкультура.

Литература:

1. Алиханов А. А. Фенотипы нарушений структуры мозолистого тела: данные нейровизуализации (лекция). Русский журнал детской неврологии. 2010; 4: 17-28.
2. Джонс К. Наследственные синдромы по Дэвиду Смуту. Атлас-справочник. М. 2011; 1024 с.
3. Милованова О. А., Коновалов Р. Н., Иллариошкин С. Н. Пороки развития мозолистого тела. Клинические и нейровизуализационные проявления. Учебное пособие. М. 2015.
4. Милованова О. А. Синдром Айкари (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. 2011; 8: 75-78.
5. Мосин И. М. Врожденные аномалии зрительного нерва. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Под ред. А. М. Шамшиновой. М. 2001; 459-510.
6. Скворцов И. А., Ермоленко Н. А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. М. 2003; 368 с.
7. Aicardi J. Aicardi syndrome: old and new findings. International Pediatrics. 1999; 14: 5-8.
8. Avanzini G. Perspectives in epileptology. International Conference "Epilepsy – medical and social aspects, diagnosis and treatment". XI Russian National Congress "Man and Medicine". Moscow. 2004; 23-28.
9. Bodensteiner J., Schafer G. B., Breeding L. et al. Hypoplasia of the corpus callosum: a study of 445 consecutive MRI scans. J. Child. Neurol. 1994; 9: 47.
10. Camfield P., Camfield C., Lortie A. et al. Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. Epilepsia. 2003; 44: 1592-1595.

Заключение

Таким образом, структуру вышеуказанных дисэмбриогенетических синдромов составляет характерная комбинация клинических симптомов и синдромов, состоящая из эпилептических проявлений, непароксизмальных неврологических расстройств, офтальмологических, кардиологических, нейрофизиологических и нейрорадиологических нарушений.

В отличие от большинства других нейрогенетических синдромов с известным молекулярным дефектом [14-18,26], ДНК-тестирование при СА и СПР остается сложной задачей, и основное внимание в диагностике заболеваний принадлежит комплексному клинко-нейровизуализационному исследованию, по результатам которого определяется индивидуальный реабилитационный потенциал пациента.

Своевременное распознавание данных синдромов представляет собой непростую задачу, решение которой требует большого клинического опыта, практических знаний не только в неврологии, но и в смежных областях медицины.

11. Davilla-Gutierrez G. Agnesis and dysgenesis of the corpus callosum. Sem. Pediatr. Neurol. 2002; 9: 292.
12. Hutt S., Newton S. Choicereactiontime and EEG activity in children with epilepsy. Neuropsychologia. 1997; 15: 257-267.
13. Govaert P., de Vries L. An atlas of Neonatal Brain Sonigraphy. Mac Keith Press. 2010; 60-70.
14. Illarioshkin S. N., Zagorovskaya T. B., Markova E. D. et al. Mutation analysis of the parkin gene in Russian families with autosomal recessive juvenile parkinsonism. Mov. Disord. 2003; 18: 914-919.
15. Illarioshkin S. N., Ivanova-Smolenskaya I. A., Markova E. D. et al. Molecular genetic analysis of essential tremor. Russian Journal of Genetics. 2002; 12: 1447-1451.
16. Illarioshkin S. N., Tanaka H., Tsuji S. et al. Refined genetic location of the chromosome 2p-linked progressive muscular dystrophy gene. Genomics. 1997; 42: 345-348.
17. Ivanova-Smolenskaya I. A., Ovchinnikov I. V., Karabanov A. V. et al. The His1069Gln mutation in the ATP7B gene in Russian patients with Wilson disease. J. Med. Genet. 1999; 36: 174.
18. Mehta N. M., Hartnoll G. Congenital CMV with callosal lipoma and agnesis. Pediatr. Neurol. 2001; 24: 222-224.
19. Menezes A. V., Lewis T. L., Buncic J. R. Role of ocular involvement in the prediction of visual development and clinical prognosis in Aicardi syndrome. Brit. J. Ophthalmol. 1996; 80: 805-811.
20. Molina J. A., Mateos F., Merino M. et al. Aicardi syndrome in two sisters. J. Pediatr. 1989; 115: 282-283.
21. Pavone P., Baron R., Baieli S. et al. Callosal anomalies with interhemispheric cyst: expanding the phenotype. Acta. Pediatr. 2005; 94: 1066-1072.
22. Quadens O. Orderand disorder in the brain function. Neuroendocrinol. Lett. 2003; 24: 151-160.
23. Ropers H. H., Zuffardi O., Bianchi E., Tiepolo L. Agnesis of corpus callosum, ocular and sceletal anomalies (X-linked dominant Aicardi's syndrome) in a girl with balanced X/3 translocation. Hum. Genet. 1982; 61: 364-368.
24. Saltik S., Kocer N., Dervent A. Informative value of magnetic resonance imagingand EEG in theprognosis of infantile spasms. Epilepsia. 2002; 43: 246-252.
25. Saneto R. P., Sotero de Menezes M. Persistence of suppression-bursts in a patient with Ohtahara syndrome. J. Child Neurol. 2007; 22: 631-634.
26. Shadrina M. I., Semenova E. V., Slominsky P. A. et al. Effective quantitative real-time polymerase chain reaction analysis of the parkin gene (PARK2) exon 1-12 dosage. BMC Medical Genetics. 2007; 8: 6.
27. Sheinkman O. Brain function peculiarities in premature babies and infants with perinatal encephalopathy and cerebral palsy. J. Neurol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova. 2003; 103: 37-42.
28. Tomauiuolo F. Gross morphology and morphometric sequelae in the hippocampus, fornix, and corpus callosum of patients with severe non-missile traumatic brain injury without macroscopically detectable lesions: a T1 weighted MRI study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004; 75: 1314-1322.
29. Young I. D., Trounce M. I., Fitzsimmons J. L. et al. Agnesis of the corpus callosum and macrocephaly in siblings. Clin. Genet. 1985; 28: 225.
30. Zupanc M. Infantile spasms. Expert Opin Pharmacother. 2003; 4: 2039-2048.

References:

1. Alikhanov A. A. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2010; 4: 17-28.
2. Dzhons K. Hereditary syndromes by David Smith. Atlas Directory [Nasledstvennye sindromy po Davidu Smitu. Atlas-spravochnik (in Russian)]. Moscow. 2011; 1024 s.
3. Milovanova O. A., Kononov R. N., Illarionovskii S. N. Malformation of the corpus callosum. Clinical manifestations and neuroimaging. Tutorial [Poroki razvitiya mozolistogo tela. Klinicheskie i neurovizualizatsionnye proyavleniya. Uchebnoe posobie (in Russian)]. Moscow. 2015.
4. Milovanova O. A. Sindrom Aikardi (obzor literatury). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S. S. Korsakova*. 2011; 8: 75-78.
5. Mosin I. M. Congenital anomalies of the optic nerve. Hereditary and congenital diseases of the retina and optic nerve. Ed. AM Shamshinova [Vrozhdennye anomalii zritel'nogo nerva. Nasledstvennye i vrozhdennye zabolevaniya setchatki i zritel'nogo nerva. Pod red. A. M. Shamshinovi (in Russian)]. Moscow. 2001; 459-510.
6. Skvortsov I. A., Ermolenko N. A. The development of the nervous system in children in health and disease [Razvitie nervnoi sistemy u detei v norme i patologii (in Russian)]. Moscow. 2003; 368 c.
7. Aicardi J. Aicardi syndrome: old and new findings. *International Pediatrics*. 1999; 14: 5-8.
8. Avanzini G. Perspectives in epileptology. International Conference "Epilepsy – medical and social aspects, diagnosis and treatment". XI Russian National Congress "Man and Medicine". Moscow. 2004; 23-28.
9. Bodensteiner J., Schafer G. B., Breeding L. et al. Hypoplasia of the corpus callosum: a study of 445 consecutive MRI scans. *J. Child. Neurol.* 1994; 9: 47.
10. Camfield P., Camfield C., Lortie A. et al. Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. *Epilepsia*. 2003; 44: 1592-1595.
11. Davilla-Gutierrez G. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum. *Sem. Pediatr. Neurol.* 2002; 9: 292.
12. Hutt S., Newton S. Choicereactiontime and EEG activity in children with epilepsy. *Neuropsychologia*. 1997; 15: 257-267.
13. Govaert R., de Vries L. An atlas of Neonatal Brain Sonigraphy. *Mac Keith Press*. 2010; 60-70.
14. Illarionovskii S. N., Zagorovskaya T. B., Markova E. D. et al. Mutation analysis of the parkin gene in Russian families with autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Mov. Disord.* 2003; 18: 914-919.
15. Illarionovskii S. N., Ivanova-Smolenskaya I. A., Markova E. D. et al. Molecular genetic analysis of essential tremor. *Russian Journal of Genetics*. 2002; 12: 1447-1451.
16. Illarionovskii S. N., Tanaka H., Tsuji S. et al. Refined genetic location of the chromosome 2p-linked progressive muscular dystrophy gene. *Genomics*. 1997; 42: 345-348.
17. Ivanova-Smolenskaya I. A., Ovchinnikov I. V., Karabanov A. V. et al. The His1069Gln mutation in the ATP7B gene in Russian patients with Wilson disease. *J. Med. Genet.* 1999; 36: 174.
18. Mehta N. M., Hartnoll G. Congenital CMV with callosal lipoma and agenesis. *Pediatr. Neurol.* 2001; 24: 222-224.
19. Menezes A. V., Lewis T. L., Buncic J. R. Role of ocular involvement in the prediction of visual development and clinical prognosis in Aicardi syndrome. *Brit. J. Ophthalmol.* 1996; 80: 805-811.
20. Molina J. A., Mateos F., Merino M. et al. Aicardi syndrome in two sisters. *J. Pediatr.* 1989; 115: 282-283.
21. Pavone P., Baron R., Baieli S. et al. Callosal anomalies with interhemispheric cyst: expanding the phenotype. *Acta. Pediatr.* 2005; 94: 1066-1072.
22. Quadens O. Orderand disorder in the brain function. *Neuroendocrinol. Lett.* 2003; 24: 151-160.
23. Ropers H. H., Zuffardi O., Bianchi E., Tiepolo L. Agenesis of corpus callosum, ocular and skeletal anomalies (X-linked dominant Aicardi's syndrome) in a girl with balanced X/3 translocation. *Hum. Genet.* 1982; 61: 364-368.
24. Saltik S., Kocer N., Dervent A. Informative value of magnetic resonance imagingand EEG in theprognosis of infantile spasms. *Epilepsia*. 2002; 43: 246-252.
25. Saneto R. P., Sotero de Menezes M. Persistence of suppression-bursts in a patient with Ohtahara syndrome. *J. Child Neurol.* 2007; 22: 631-634.
26. Shadrina M. I., Semenova E. V., Slominsky P. A. et al. Effective quantitative real-time polymerase chain reaction analysis of the parkin gene (PARK2) exon 1-12 dosage. *BMC Medical Genetics*. 2007; 8: 6.
27. Sheinkman O. Brain function peculiarities in premature babies and infants with perinatal encephalopathy and cerebral palsy. *J. Neurol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova*. 2003; 103: 37-42.
28. Tomaiuolo F. Gross morphology and morphometric sequelae in the hippocampus, fornix, and corpus callosum of patients with severe non-missile traumatic brain injury without macroscopically detectable lesions: a T1 weighted MRI study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75: 1314-1322.
29. Young I. D., Trousseau M. I., Fitzsimmons J. L. et al. Agenesis of the corpus callosum and macrocephaly in siblings. *Clin. Genet.* 1985; 28: 225.
30. Zupanc M. Infantile spasms. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4: 2039-2048.

Сведения об авторах:

Милованова Ольга Андреевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии детского возраста, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Россия, 125993. E-mail: milovanova_olga@yahoo.com.

Мойзыкевич Елена Рашидовна – аспирант, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва. Адрес: ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Россия, 125993. E-mail: lenadarkina@mail.ru.

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

Тараканова Татьяна Юрьевна – аспирант, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва. Адрес: ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Россия, 125993. E-mail: ttarakanova16@gmail.com.

About the authors:

Milovanova Olga Andreevna – MD, professor of department of pediatric neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: ul. Barrikadnaja, d. 2/1, Moscow, Russia, 125993. E-mail: milovanova_olga@yahoo.com.

Moizykevich Elena Rashidovna – graduate student, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: ul. Barrikadnaja, d. 2/1, Moscow, Russia, 125993. E-mail: lenadarkina@mail.ru.

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

Tarakanova Tatuana Urievna – graduate student, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: ul. Barrikadnaja, d. 2/1, Moscow, Russia, 125993. E-mail: ttarakanova16@gmail.com.

СТРУКТУРА НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сивакова Н. А., Коцюбинский А. П., Липатова Л. В.

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

Резюме

У больных эпилепсией выявляются стойкие нарушения психики в виде значительных личностных и аффективных расстройств, преимущественно депрессивного и тревожного спектра, наблюдаемых в интериктальном периоде заболевания. Цель исследования – изучить частоту непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией (БЭ), выделить клинические особенности аффективных непсихотических расстройств и проанализировать связь различных вариантов аффективной патологии с явлениями фармакологической резистентности. Материалы и методы. Обследовано 160 БЭ, 80 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), 80 БЭ – с контролируемой эпилепсией с использованием батареи психометрических шкал. Результаты. У 59,4% БЭ выявлены разнообразные депрессивные и тревожные психопатологические состояния: у 86,3% пациентов с ФРЭ, у 32,5% – с контролируемой эпилепсией. При клинико-психопатологическом анализе непсихотических психических расстройств выявлено, что в группе больных с ФРЭ имеет место не только статистически более частая представленность аффективных расстройств, но также большая «брутальность», «структурная сложность» и глубина выраженности депрессивных и тревожных расстройств, чем в группе больных с контролируемым течением заболевания. Установлено, что при раннем начале заболевания и более продолжительном его течении аффективные симптомы встречались чаще. Заключение. Терапевтическая резистентность больных эпилепсией сопровождается наличием разнообразных аффективных непсихотических психических расстройств, представленных главным образом депрессивными и тревожными психопатологическими состояниями. По своим клинико-психопатологическим характеристикам они приближаются к аффективным эндогенным психическим расстройствам и, по сути, представляют собой их «органическую модель».

Ключевые слова

Эпилепсия, аффективные расстройства, депрессия, тревога.

Статья поступила: 19.10.2016 г.; в доработанном виде: 30.11.2016 г.; принята к печати: 23.12.2016 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

Сивакова Н. А., Коцюбинский А. П., Липатова Л. В. Структура непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией с различными вариантами течения заболевания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 13-22.

THE STRUCTURE OF THE NON-PSYCHOTIC MENTAL (PSYCHIATRIC) DISORDERS IN PATIENTS WITH EPILEPSY WITH DIFFERENT VARIANTS OF THE DISEASE

Sivakova N. A., Kotsubinskyi A. P., Lipatova L. V.

St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Summary

*Mental disorders persistent identified in patients with epilepsy as significant personal and affective disorders, especially depressive and anxiety spectrum observed in the interictal period of the disease. **Purpose.** Study the frequency of non-psychotic mental disorders in patients with epilepsy; highlight the clinical features of non-psychotic affective disorders and to analyze the relationship of different variants affective disorders with symptoms of pharmacological resistance. **Material and methods.** The study involved 160 patients with epilepsy: 80 patients with drug-resistant epilepsy (DRE), 80 patients with controlled epilepsy using a battery of psychometric scales. **Results.** The variety of depressive and anxious psychiatric condition detected in 59.4% of patients with epilepsy, in 86.3% of patients with DRE, in 32.5% – with controlled epilepsy. Clinical and psychopathological analysis of non-psychotic mental disorders showed that in patients with DRE have statistically more frequent affective disorders, also a great “brutality”, “structural complexity” and the depth of depressive and anxiety disorders than in patients controlled epilepsy. We established that patients with affective symptoms have earlier onset and a longer course of disease. **Conclusion.** The therapeutic resistance of patients with epilepsy accompanied by the presence of various non-psychotic affective mental disorders represented, mainly, depressive and anxiety psychopathological conditions. In terms of clinical and psychopathological a characteristics they are close to an endogenous affective mental disorders and, essentially, represent their “organic model.”*

Key words*Epilepsy, affective disorders, depression, anxiety.***Received:** 19.10.2016; **in the revised form:** 30.11.2016; **accepted:** 23.12.2016.**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

Sivakova N. A., Kotsubinskyi A. P., Lipatova L. V. The structure of the non-psychotic mental (psychiatric) disorders in patients with epilepsy with different variants of the disease. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 4: 13-22 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: sivakova-natali@rambler.ru (Sivakova N. A.).

Введение

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных и трудноурабатываемых (фармакорезистентных) заболеваний, которое является серьезной медицинской проблемой, имеющей отчетливую социально-экономическую составляющую. При этом из общего числа всех прямых расходов, предназначенных для пациентов, страдающих эпилепсией, в Российской Федерации 75% приходится на больных с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), хотя они составляют 20-30% от страдающих этим заболеванием [10,21,22,25]. Такая ситуация связана с необходимостью частых посещений больными ФРЭ врача (в т.ч. по поводу полученных ими во время приступа травм и осложнений соматическими заболеваниями), а также необходимости непрерывного медицинского ухода [2]. Однако, по данным

многочисленных авторов, несмотря на достигнутые в течение последних десятилетий успехи в лечении эпилепсии, количество фармакорезистентных пациентов сократилось только на 4%, а у 25-30% больных по-прежнему не удается получить достаточного контроля припадков с помощью консервативной терапии [4,15,37,41]. Это обстоятельство связано как с терапевтической брутальностью отдельных форм эпилепсии, обуславливающих устойчивость к современным лекарственным препаратам, так и с повышенным риском развития у этих пациентов угрожающего жизни эпилептического статуса или получаемых во время приступа серьезных травматических повреждений [20].

С учетом недостаточной эффективности существующих лечебных воздействий при лечении больных с ФРЭ, особое внимание в последнее десятилетие

тие уделяется поиску причин, обуславливающих такого рода невосприимчивость больных к лекарственным препаратам.

Проведенные в последние годы исследования, направленные на разрешение этих вопросов, позволили обнаружить определенную связь терапевтической резистентности с большей, чем у больных эпилепсией в целом, с различного рода эпизодическими или константными психопатологическими феноменами. Так, по данным разных авторов, при персистировании приступов у большинства (до 80%) таких пациентов выявляются стойкие нарушения психики в форме значительных личностных и аффективных расстройств, наблюдаемых в интериктальном периоде заболевания [3,6,14,16,23,24,31,43]. Это может свидетельствовать о вовлеченности в эпилептический процесс, помимо пароксизмальных проявлений расстройства, психики пациента (когнитивных, аффективных и поведенческих нарушений), а значит, о более напряженном состоянии компенсаторно-адаптационных механизмов организма, что делает менее благоприятным клинический прогноз течения заболевания и использование в этом случае только антипароксизмальной терапии будет недостаточным [27]. Об этом же свидетельствует и то обстоятельство, что для таких пациентов, в особенности при височных формах эпилепсии, характерна большая фиксированность на болезни и болезненных переживаниях, склонность к формированию идей отношения, подозрительность, аффективная напряженность, интенсивность переживания своей измененности, своей неполноценности, нарушения памяти, аутизм, депрессия, изменение личности по шизофреническому типу [1,8,9,19,28].

При обсуждении вопроса специфичности психических расстройств при эпилепсии многие авторы указывают на преобладание у данной категории больных аффективных нарушений [11], при этом депрессию считают наиболее чаще встречающимся расстройством: если аффективные нарушения имеют место примерно у 12-37% всех больных эпилепсией [13,30,36,46], то у пациентов с ФРЭ этот процент возрастает 20-55% [39], хотя необходимо подчеркнуть, что на практике эти состояния своевременно не распознаются, что объясняется размытостью клинических и психопатологических проявлений этих расстройств [12].

При эпилепсии аффективные феномены часто сочетаются с когнитивными нарушениями, что можно трактовать как внешнее проявление одного, более общего, нейропсихологического синдрома в виде расстройства функций лобных долей головного мозга как в том, так и в другом случае [32]. В. В. Калинин (2007) было установлено, что при депрессивных расстройствах больные выполняют тесты на внимание, бдительность и исполнительские функции гораздо хуже, чем лица контрольной группы [32]. С другой стороны, при нарушении функций лобных

долей, то есть при развитии так называемого синдрома нарушенных исполнительских функций, у больных появляется явная депрессивная симптоматика, причем у половины из них соответствующая диагностическим критериям большого депрессивного эпизода [30]. Все это, в конечном счете, говорит об общности патогенетических звеньев депрессивной симптоматики и снижении исполнительских функций, что правомерно связать с нарушениями деятельности лобных долей и, одновременно, об их вовлеченности при эпилепсии с психопатологическими аффективными симптомами [12].

Другие авторы уточняют характер связи при эпилепсии пароксизмальных и аффективных нарушений, указывая на их ассоциативность и предполагая патогенетическое единство [17].

J. Angst (1977) обращал свое внимание на то, что спектр аффективных расстройств, наблюдаемых в клинике психических и неврологических расстройств, намного шире, чем это представлено в дискретной диагностической номенклатуре, выделяя «подпороговую» психиатрию и дополняя ее «пороговой».

Возможности расширения спектра аффективных состояний за счет подпороговых феноменов обусловили выделение двух видов расстройств: 1) расстройства, имеющие подпороговую выраженность различных по длительности аффективных нарушений; 2) расстройства, имеющие подпороговую (кратковременную) длительность различных аффективных нарушений [18]. С учетом сказанного наиболее часто в качестве подпороговых аффективных нарушений у больных эпилепсией описываются расстройства, которые могут выступать в форме следующих субдепрессий: тоскливой, адинамической, ипохондрической (характерной для межприступного периода, особенно в условиях хронификации расстройства), тревожной и деперсонализационной.

Классические симптомы эндогенной депрессии в виде чувства вины, идей самообвинения, переживаний потери чувств и суточных колебаний настроения при эпилепсии обычно встречаются редко [38,44,45]. В связи с этим большинство авторов подчеркивают, что клинические проявления депрессии при эпилепсии носят атипичный характер (по крайней мере, атипичные особенности встречаются не менее чем у 50% больных) [44,45]. Существует мнение о том, что интериктальная (межприступная) депрессия при эпилепсии наиболее часто манифестирует многообразной симптоматикой: собственно, депрессией, тревогой, раздражительностью, суицидальными идеями, соматовегетативными проявлениями в виде снижения аппетита, либидо и нарушениями памяти [12]. При этом депрессия при эпилепсии характеризуется хроническим течением, которое периодически прерывается светлыми промежутками длительностью от нескольких часов до нескольких суток [32,34,35,44,45]. В исследовании В. А. Карлова

(1999) было доказано, что глубина проявлений депрессии при эпилепсии коррелирует с длительностью заболевания, интраверсией, возрастом (преимущественно у пожилых), полом (чаще у женщин) и с политерапией.

Второе место по распространенности непсихотических расстройств у больных эпилепсией занимают тревожные проявления заболевания [26,42], которые предшествуют пароксизмальным явлениям, сопровождают их или последуют сразу после их прекращения. При этом тревога выступает как компонент указанных состояний, она может проявиться внезапно возникающим страхом, чаще неопределенного содержания (ощущение надвигающейся угрозы, усиливающегося беспокойства, рождающего желание что-то срочно предпринять или искать помощь у окружающих), а нередко – сформированного страха смерти от приступа, страха наступления паралича, сумасшествия и т.д., сопровождающегося вегетативным компонентом и достигающего характера «панических атак», переплетающихся с расстройствами истерического круга.

В интериктальном периоде тревожные расстройства, включающие в себя тревогу, панические атаки и фобическую симптоматику, могут встречаться как при височной, так и при идиопатической генерализованной эпилепсии [12]. Полагают, что тревожные расстройства чаще наблюдаются при височной эпилепсии с фокусом слева, чем при эпилепсии с фокусом в правом полушарии [33]. Л.И. Вассерман (1989, 1998) установил, что пациенты с височной эпилепсией характеризуются склонностью к тревожным переживаниям, страхам и опасениям, раздражительностью. При этом больные отличаются существенным повышением дезадаптивных компонентов отношения к болезни в виде более высокой тревожности, навязчивых страхов и опасений, ипохондричности, эгоцентричности, паранойяльности и склонности к дисфорическим реакциям. Важно иметь в виду, что указанная тревожная симптоматика может появляться задолго до эпилептических припадков, что вносит трудности в своевременную диагностику эпилепсии и лишний раз подчеркивает существование общих патогенетических звеньев при эпилепсии и тревожных расстройствах. Не случайно, психопатологические феномены могут проявляться и при других, помимо височной, формах эпилепсии. При этом, в отличие от пароксизмальной тревоги, тревожный аффект в ремиссиях приближается по форме к классическим вариантам в виде перманентного переживания немотивированных опасений за свое здоровье, здоровье близких, могущего приобрести отчетливый обсессивно-фобический характер, вплоть до появления симптомов кардиофобии, агорафобии, реже – социофобии (страх упасть из-за приступа в присутствии сотрудников на работе). В некоторых

случаях имеют место защитные механизмы поведения (типа ритуалов) со своеобразными мерами противодействия болезни.

Целью нашего исследования было изучить частоту непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией в целом и при фармакорезистентном течении этого заболевания, в частности, а также выделить клинические особенности аффективных непсихотических расстройств, наблюдаемых у больных эпилепсией в интериктальном периоде, и проанализировать связь различных вариантов аффективной патологии с явлениями фармакологической резистентности.

Материалы и методы

Обследовано 160 больных эпилепсией (БЭ), которые были разделены на две группы. Первую группу составили 80 пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии. Фармакорезистентность определялась по критериям МПЭЛ: неэффективность терапии двумя и более антиэпилептическими препаратами (АЭП) в терапевтических дозах, применяемых как в режиме монотерапии, так и комбинации. Во вторую группу вошли 80 пациентов с контролируемой эпилепсией (КЭ), у которых при назначении АЭП приступов не наблюдалось более 12 месяцев.

В работе использовались следующие методы исследования: 1) клинко-психопатологический; 2) клинко-неврологический; 3) психометрический, включающий психометрические шкалы и опросники: самоопросник «Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии» (Hospital Anxiety Depressive Scale (HADS), 1983), самоопросник «Шкала оценки депрессии Бека» (Beck Depression Inventory (BDI), Beck A. T. et al., 1961), шкала оценки симптомов тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) Hamilton M., 1959, 1960, 1967).

Полученные результаты были статистически обработаны на компьютере IBM PC с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS IBM 19.0. Использовались методы описательной статистики: соответствие распределения показателей нормальному закону проверялось с помощью критерия Колмагорова-Смирнова; сравнительный анализ качественных признаков проводился с помощью критериев χ^2 и ϕ – Фишера. Взаимосвязи между показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В проведенном исследовании анализу были подвергнуты наиболее общие характеристики непсихотических психических расстройств, соответствующие кодам по МКБ-10 из регистра F06.3 (органическое аффективное расстройство в связи с эпилепсией), F06.362 (непсихотическое депрессивное расстройство в связи с эпилепсией); F06.42 (органи-

ческое тревожное расстройство в связи с эпилепсией); F06.62 (органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство в связи с эпилепсией); F06.72 (легкое когнитивное расстройство в связи с эпилепсией); F07.02 (расстройство личности в связи с эпилепсией).

При анализе непсихотических психических расстройств в общей группе больных эпилепсией (160 человек) обнаружено, что у 59,4% обследованных непсихотические психические расстройства характеризовались наличием разнообразных депрессивных и тревожных психопатологических состояний. Чаще непсихотические психические расстройства отмечались у пациентов с ФРЭ – 69 пациентов (86,3% от больных с ФРЭ против 32,5% у больных с контролируемой эпилепсией) (см. рис. 1).

В группе больных с ФРЭ у большинства пациентов (86,3%) на момент обследования были выявлены аффективные психические нарушения, чаще они встречались у женщин (48,8%), чем у мужчин (37,5%). Средний возраст больных с аффективными расстройствами в данной группе был равен $34,9 \pm 11,8$ лет, средний возраст начала заболевания – 11 ± 5 лет, средняя длительность заболевания – $20,6 \pm 12,3$ лет (для сравнения средний возраст всех больных с ФРЭ был равен $28,3 \pm 9,6$ лет, средний возраст начала заболевания – $28,2 \pm 9,5$ лет, средняя длительность заболевания – $18,2 \pm 10,3$ лет). Симптомы аффективных психических расстройств на момент обследования у этой группы не обнаружены всего у 11 пациентов (13,8% от всех больных этой группы): у 6 (7,5%) мужчин и 5 (6,3%) женщин.

В группе больных с КЭ непсихотические психические расстройства отмечались реже (26 человек, или 32,5% больных, составивших эту группу). В группе с КЭ аффективные психические нарушения на момент обследования выявлены лишь у 26 человек (32,5% этой группы): у 10 мужчин (12,5%) и 16 женщин (20,0%). Средний возраст пациентов составил $34,9 \pm 11,7$ лет, средний возраст начала заболевания – $11,0 \pm 4,9$ года, средняя длительность заболевания – $20,3 \pm 12,2$ лет (для сравнения – средний возраст пациентов с КЭ был равен $32,2 \pm 11,8$ лет, средний возраст начала заболевания – $23,5 \pm 11,9$ лет, средняя длительность заболевания – $8,8 \pm 7,6$ лет). Симптомы аффективных психических расстройств на момент обследования в данной группе отсутствовали у 54 пациентов (67,5%), из них 23 мужчины (28,8%) и 31 женщина (38,8%).

Таким образом, можно констатировать, что в группе больных с резистентным течением эпилепсии непсихотические психические расстройства (НПР) депрессивного и тревожного спектра на момент проведения обследования встречались чаще, чем в группе с контролируемым течением заболевания ($\phi=5,16$; $p<0,01$). Также выявлена корреляционная связь возникновения расстройств аффективного спектра с возрастом начала ($r=-0,16$; $p=0,04$) и длительностью

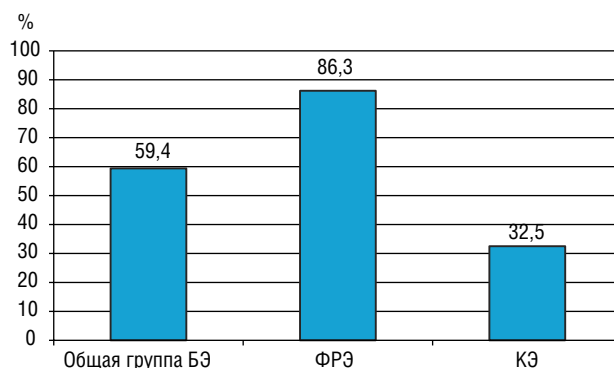


Рисунок 1. Встречаемость непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией с различными вариантами течения заболевания.

Примечание. БЭ – больные эпилепсией; ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия; КЭ – контролируемая эпилепсия.

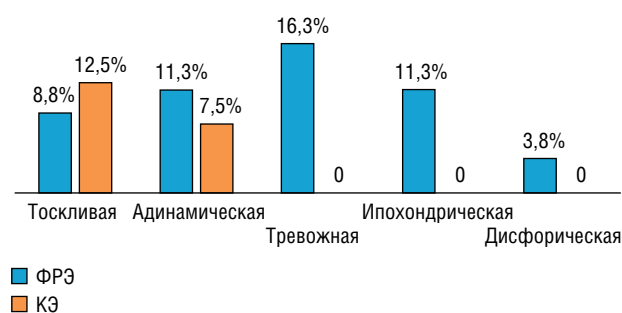


Рисунок 2. Клинические формы депрессивных расстройств у больных эпилепсией с различными вариантами течения заболевания.

Примечание: ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия; КЭ – контролируемая эпилепсия.

заболевания ($r=0,24$; $p=0,002$) в общей группе больных эпилепсией, а именно – при раннем начале заболевания и более продолжительном его течении аффективные симптомы встречались чаще.

При клинико-психопатологическом анализе аффективных нарушений в сравниваемых группах больных было установлено, что в общей группе больных эпилепсией непсихотические психические расстройства депрессивного спектра в анамнезе и на момент обследования наблюдались у 57 больных (35,6% всех обследованных больных): 41 (51,3%) пациент из группы ФРЭ и 61 (20%) пациент из группы с КЭ. При этом были выделены следующие клинические формы непсихотических депрессивных симптомокомплексов (см. рис. 2):

1. Тоскливые депрессии и субдепрессии – 17 человек (10,6% всех обследованных больных), из них в группе ФРЭ было у семи человек (8,8% пациентов этой группы), а группе с контролируемой эпилепсией – у 10 человек (12,5% пациентов этой группы).

2. Динамические депрессии и субдепрессии наблюдались у 15 человек (9,4% всех обследованных

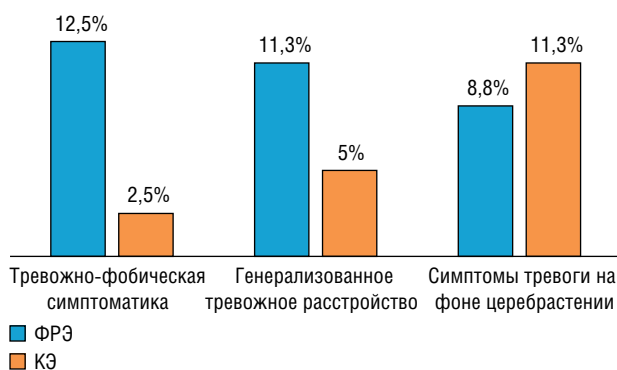


Рисунок 3. Клинические формы тревожных расстройств у больных эпилепсией с различными вариантами течения заболевания.

Примечание: ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия; КЭ – контролируемая эпилепсия.

больных). Из этого числа в группе с ФРЭ они отмечались у девяти человек (11,3% пациентов этой группы), а в группе с КЭ – у шести человек (7,5% пациентов данной группы).

3. Тревожные депрессии и субдепрессии имели место у 13 человек только в группе больных с ФРЭ (8,1% всех обследованных больных и 16,3% в группе больных с ФРЭ).

4. Ипохондрические депрессии и субдепрессии наблюдались у девяти пациентов и тоже только в группе больных ФРЭ (5,6% всех обследованных больных и 11,3% в группе больных с ФРЭ).

5. Дисфорические аффективные проявления выявлены у трех больных и тоже только в группе ФРЭ (1,9% всех обследованных больных и 3,8% в группе больных с ФРЭ).

При анализе клинической картины тревожных расстройств в общей группе обследованных больных, находящихся в интериктальном периоде заболевания, они выявлены у 41 больного (25,6% всех обследованных пациентов), из них в группе в группе с ФРЭ – у 26 человек (32,5% пациентов, составивших эту группу), а в группе контролируемой эпилепсией – у 15 человек (18,8% пациентов этой группы).

Клиническое обследование пациентов с тревожными нарушениями позволило выделить следующие особенности этого синдрома у данной категории больных (см. рис. 3):

1. Тревожно-фобическая симптоматика отмечалась у 12 больных (7,5% всех обследованных больных), из них у 10 пациентов с ФРЭ (12,5% пациентов этой группы) и два человека с КЭ (2,5% пациентов этой группы).

2. Генерализованное тревожное расстройство фиксировалось у 13 человек (8,2% всех обследованных больных), из них у девяти человек с ФРЭ (11,3% пациентов этой группы) и у четырех человек с КЭ (5,0% пациентов этой группы).

3. Симптомы тревоги на фоне церебрастении – у 16 человек (10% всех обследованных больных),

из них у семи человек с ФРЭ (8,8% пациентов этой группы) и девяти человек с КЭ (11,3% пациентов этой группы).

Таким образом, можно констатировать, что у больных с ФРЭ имеет место не только статистически более частая представленность аффективных неспсихотических расстройств, но также большая «брутальность» и «структурная сложность» их психопатологических проявлений, имеющих аффинитет к личностным характеристикам индивидуума.

Для уточнения глубины выраженности неспсихотических аффективных расстройств в проведенном исследовании использовались психометрические шкалы.

При изучении наличествующей у больных с эпилепсией депрессивной симптоматики использовались два самоопросника: BDI и HADS.

По данным, полученным с помощью BDI, у 41 больного эпилепсией с резистентным течением заболевания (51,3%) были выявлены следующие уровни депрессивных переживаний: у 12 человек (15%) депрессивные переживания выражены в легкой степени; у 20 человек (25,0%) – в умеренной; у девяти человек (11,3%) – в тяжелой. В группе больных с КЭ депрессивные нарушения обнаружены у 16 человек (20,0%): легкой степени – у 12 человек (15,0%), средней степени – у четырех человек (5,0%). Симптомы значительной выраженной депрессии тяжелой степени тяжести в данной группе зарегистрированы не были.

По данным, полученным при использовании HADS, установлено, что субклиническая выраженность депрессивных переживаний практически не различалась в сравниваемых группах (10 человек (12,5%) при ФРЭ против 13 человек (16,3%) при КЭ), в то время как клинически выраженный их характер заметно чаще отмечался при ФРЭ: у 31 пациента (38,8%) с ФРЭ против трех пациентов (3,8%) с КЭ.

Сопоставление выраженности депрессивных переживаний у больных с ФРЭ и с КЭ проиллюстрировано на рисунке 4. Как видно, у большинства больных контролируемой эпилепсией (64 человека, или 80,0% пациентов этой группы) отсутствуют депрессивные переживания. Не отмечалось также у этих пациентов и тяжело выраженных депрессивных переживаний, а легко выраженные имели место у 12 человек (15,0% пациентов этой группы, как и в группе пациентов с ФРЭ), значительно разнясь в сторону уменьшения при умеренной выраженности (четыре человека (5,0%) с КЭ против 20 человек (25%) с ФРЭ). Таким образом, у больных с ФРЭ отмечается больший удельный вес депрессивных переживаний и большая, чем у пациентов с КЭ, их глубина.

Таким образом, анализ двух шкал, используемых для фиксации депрессивных переживаний больных, выявил, что для пациентов первой группы (ФРЭ) характерна статистически значимая большая глубина выраженности депрессивных расстройств: процентное соотношение больных с депрессией умеренной

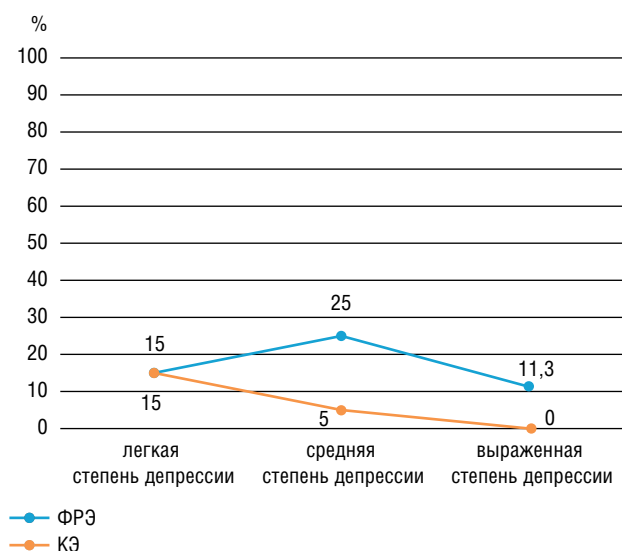


Рисунок 4. Депрессивные переживания по степени их выраженности у больных эпилепсией с различными вариантами течения заболевания.

Примечание: ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия; КЭ – контролируемая эпилепсия.

и значительно выраженной степени у них выше, чем с депрессией легкой степени. У больных второй группы (КЭ) симптомы депрессии умеренной степени встречаются достоверно реже, у них преобладают легкие депрессивные проявления ($\chi^2=25,73$; $p<0,01$).

При изучении тревоги у обследованных больных использовались шкалы HADS и HAM-A.

Уровень тревоги, оцениваемый по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии», в группе больных эпилепсией с резистентным течением заболевания распределился следующим образом: у 57 человек (71,3%) симптомы тревоги отсутствуют, у девяти пациентов (11,3%) – субклинически выраженная тревога, у 14 обследованных (17,5%) выявлена клинически значительно выраженная тревога. В группе больных с КЭ у 65 человек (81,3%) выраженные симптомы тревоги отсутствуют, у 10 человек (12,5%) выявлена субклинически выраженная тревога, и только у пяти пациентов (6,3%) – клиническая выраженная тревога.

По данным шкалы HAM-A, у 38 человек (23,8% всей совокупности обследованных больных) выявлены тревожные расстройства. При этом в группе больных с ФРЭ у 57 пациентов (71,3% этой группы пациентов) симптомы тревоги отсутствуют, у семи человек (8,8%) выявляется тревожность легкой степени выраженности, у 12 обследованных (15,0%) – средней, у четырех респондентов (5,0%) – тяжелой степени. В группе больных с контролируемой эпилепсией у 65 обследованных (81,3%) симптомы тревоги отсутствовали, у девяти пациентов (11,3%) выявлена тревожность легкой степени, у четырех больных (5%) – средней, у двух человек (2,5%) – тяжелой степени тяжести.



Рисунок 5. Тревожные расстройства по степени выраженности у больных эпилепсией с различными вариантами течения заболевания.

Примечание: ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия; КЭ – контролируемая эпилепсия.

Сопоставление выраженности тревожных переживаний у больных с ФРЭ и КЭ проиллюстрировано на рисунке 5. Как видно, симптомы тревожного расстройства в группе больных с ФРЭ были выявлены у 23 человек (28,8% от пациентов этой группы) против 15 пациентов (18,8%) с КЭ. При этом у больных с ФРЭ легкая степень тревожных переживаний имела место у семи человек (8,8% от пациентов этой группы) против девяти человек (11,3% от пациентов с КЭ), средняя – у 12 человек (15,0% от пациентов этой группы) против четырех пациентов (5,0%) с КЭ, а выраженная – у четырех человек (5,0% от пациентов этой группы) против двух (2,5%) пациентов с КЭ).

Таким образом, результаты исследования показали, что для группы больных с ФРЭ, по сравнению с группой больных с КЭ, характерны больший удельный вес и глубина выраженности тревожных расстройств.

Следует также отметить, что со временем выявленные в интериктальном периоде непсихотические расстройства становятся первоосновой для формирования тех характерологических черт, которые, включаясь в структуру личностных изменений индивидуума, и создают тот хорошо узнаваемый облик «измененного» больного эпилепсией, с которым сталкивается в своей повседневной профессиональной деятельности любой психиатр.

Выводы:

1. Терапевтическая резистентность больных эпилепсией достаточно часто сопровождается наличием в интериктальном периоде разнообразных аффективных непсихотических психических расстройств – они чаще имели место у резистентных пациентов: 40% из общей когорты обследованных больных эпилепсией, или 80,0% группы больных с фармакорезистентной эпилепсией, и реже – у не-

резистентных пациентов: 19,4% общей когорты обследованных больных эпилепсией, или 38,8% данной группы больных.

2. Непсихотические психические расстройства в целом у больных эпилепсией в интериктальном периоде характеризовались наличием разнообразных депрессивных и тревожных психопатологических состояний (95 из 160 человек, или 59,4% всех обследованных больных). По своим клинико-психопатологическим характеристикам они приближались к аффективным эндогенным психическим расстройствам и, по сути, представляли собой их «органическую модель».

3. Депрессивные непсихотические симптомокомплексы были выявлены у 57 (35,6%) из всех обследованных больных эпилепсией, из которых выделены следующие клинические формы: 1) тоскливые депрессии и субдепрессии (17 человек (10,6%)); 2) адинамические депрессии и субдепрессии (15 человек (9,4%)); 3) тревожные депрессии и субдепрессии (13 человек (8,1%)); 4) ипохондрические депрессии и субдепрессии (девять человек (5,6%)); 5) дисфорические аффективные проявления (три человека (1,9%)).

4. Среди тревожных непсихотических симптомокомплексов (38 человек, или 23,8% из общего числа всех обследованных пациентов) отмечены следующие клинические формы: 1) тревожно-фобическая симптоматика (12 человек (7,5%)); 2) генерализован-

ное тревожное расстройство (13 человек (8,13%)); 3) симптомы тревоги на фоне церебрастении (13 человек (8,13%)).

5. При сопоставлении групп больных с фармакорезистентной эпилепсией и с контролируемой эпилепсией обнаружено, что у первых отмечена не только статистически более частая представленность аффективных непсихотических расстройств, но и большая «брутальность» и «структурная сложность» их психопатологических проявлений. Эти данные свидетельствуют о том, что аффективные непсихотические психические расстройства могут рассматриваться как один из факторов, обуславливающих наличие фармакорезистентности больных эпилепсией.

6. Особенность выявленных в интериктальном периоде непсихотических психических расстройств у больных с фармакорезистентной эпилепсией заключается в их аффинитете к возникновению «нажитых» в процессе динамики заболевания личностных характеристик индивидуума, что в совокупности с выявленной при обследовании у них большей, чем у пациентов с контролируемой эпилепсией, представленностью явлений нейрокогнитивного дефицита и интеллектуально-мнестического снижения позволяет рассматривать указанные факторы как первооснову для формирования облика «измененного» больного эпилепсией с проявлением психоорганического синдрома.

Литература:

1. Аведисова А. С. Новые проблемы психофармакотерапии. М. 2005; 170 с.
2. Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Чикина Е. С., Медников О. И. Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. Качественная клиническая практика. 2004; 4 (Спец. Выпуск): 89 с.
3. Болдырев А. И. Эпилепсия у взрослых. М. 1971; 368 с.
4. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005; 10: 62-68.
5. Вассерман Л. И. Психологическая диагностика при эпилепсии. Современная психиатрия. 1998; 1 (5): 38-41.
6. Вассерман Л. И., Михайлов В. А., Ромицына Е. Е., Флерова И. Л. Психологические механизмы адаптации к болезни и качество жизни больных эпилепсией. Качество жизни в психоневрологии: тезисы докладов международной конференции. Санкт-Петербург, 4-6 декабря 2000 г.; 38-40.
7. Вассерман Л. И. Структура и механизмы нарушений психических функций и личности у больных фокальной эпилепсией. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ленинград. 1989; 48 с.
8. Глейзер М. А., Карлов В. А. Вегетативная дисфункция у больных височной эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1988; 88 (6): 11-14.
9. Громов С. А., Липатова Л. В. Медико-социальные аспекты риска развития осложнений жизни больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2001; 101 (7): 22-26.
10. Докукина Т. В., Голубева Т. С., Матвейчук И. В., Махров М. В., Лосева В. М., Крупенькина Е. В., Марчук С. А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования эпилепсии в Белоруссии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (2): 33-37.
11. Калинин В. В. Изменения личности и мнестико-интеллектуальный дефект у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2004; 104 (2): 64-73.
12. Калинин В. В. Коррекция аффективных и когнитивных нарушений у больных эпилепсией и значение ламотриджина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 2: 78-83.
13. Калинин В. В., Полянский Д. А. Факторы риска развития суицидального поведения у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003; 103 (3): 18-21.
14. Калинин В. В., Железнова Е. В., Земляная А. А. Когнитивные нарушения при эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2006; прил 1 (Эпилепсия): 64-70.
15. Карлов В. А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии. Эпилепсия. Под ред. Н. Г. Незнанова. СПб. 2010; Глава 26 (III): 730-741.
16. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. М. 2011.
17. Киссин М. Я., Ананьева Н. И., Шмелева Л. М., Ежова Р. В. Особенности нейроморфологии тревожных и депрессивных расстройств при височной эпилепсии. Обзорение психиатрии и мед. психологии им. В. М. Бехтерева. 2012; 2: 11-17.
18. Коцюбинский А. П. Аутохтонные непсихотические расстройства. СПб. 2015; 495 с.
19. Коцюбинский А. П., Шейнина Н. С., Аристова Т. А., Бурковский Г. В., Бутото Б. Г. Функциональный диагноз в психиатрии. Обзорение психиатрии и мед. психологии. 2011; 1: 4-8.
20. Липатова Л. В. Медико-социальные аспекты риска осложнений жизни у больных эпилепсией. Дис. ... канд. мед. наук. СПб. 1999; 191 с.
21. Мазина Н. К., Мазин П. В., Кислицын Ю. В., Маркова Е. М. Фармакоэкономические аспекты применения руфинамида при

- синдроме Леннокса-Гасто. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (1): 15-22. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.1.015-022.
22. Мкртчян В. Р., Сергеев А. М., Почигаева К. И., Шпак И. А. Влияние на бюджет добавления перампана на терапию больных эпилепсией в возрасте 12 лет и старше при парциальных приступах с вторичной генерализацией и без нее и при первично-генерализованных тонико-клонических приступах в условиях Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (2): 28-37. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037.
 23. Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Идиопатические формы эпилепсии. М. 2000; 319 с.
 24. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Стрюк Г. В., Алиханов А. А. Клинический полиморфизм синдрома Ди Джорджи. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1998; 98 (10): 50-52.
 25. Пядушкина Е. А., Фролов М. Ю. Клинико-экономическое исследование препарата лакозамид у больных с парциальной эпилепсией. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (3): 38-47. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.3.038-047.
 26. Руденко А. М., Котов А. С. Депрессивные расстройства у больных эпилепсией. М. 2008.
 27. Сивакова Н. А. Оптимизация и диагностика лечения больных с фармакорезистентной эпилепсией и непсихотическими психическими расстройствами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2015.
 28. Яцук С. Л. Стадийность в течении височ-

- ной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1988; 88 (6): 42-45.
29. Angst J., Woggon B., Schoepf J. The treatment of depression with l-5-hydroxytryptophan versus imipramine. Arch. für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. 1977; 224 (2): 175-186.
30. Ettinger A., Reed M., Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. Neurology. 2004; 63: 1008-1014.
31. Friedlander A. H., Cummings L. Temporal lobe epilepsy: its association with psychiatric impairment and appropriate dental management. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1989; 68 (3): 288-292.
32. Kalinin V. V. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? Drug Saf. 2007; 30 (2): 123-42.
33. Kalinin V. V., Polyanskiy D. A. Focus laterality and interictal psychiatric disorder in temporal lobe epilepsy. Seizure. 2009; 18 (3): 176-79.
34. Kalvianen R., Salmenpera T., Partanen K. et al. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. Neurology. 1998; 50: 1377-82.
35. Kanemoto K. Postictal psychoses, revised. In: The neuropsychiatry of epilepsy. M. Trimble, B. Schmitz (eds). Cambridge, 2002; 117-31.
36. Kobau R. G. 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 Health Styles Survey. Epilepsia. 2006; 47: 1915-1921.
37. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy. New Engl. J. Med. 2000; 342: 314-319.

38. Leach M. J., Randall A. D., Stefani A. et al. Lamotrigine. Mechanisms of action. In: Antiepileptic Drugs. 5th ed. R. H. Levy, R. H. Mattson, B. Meldrum, E. Perucca (eds). Philadelphia. 2002; 363-69.
39. Lehrner J., Kalchmayr R., Serles W. et al. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. Seizure. 1999; 8 (2): 88-92.
40. Mohammadi M. R., Ghanizadeh A., Davidian H. et al. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. Seizure. 2006; 15: 476-482.
41. Mohanraj R., Brodie M. J. Pharmacological outcome in early diagnosed epilepsy. Epilepsy Behavior. 2005; 6: 382-387.
42. Moore P. M., Baker G. A. The neuropsychological and emotional consequences of living with intractable temporal lobe epilepsy: implications for clinical management. Seizure. 2002; 11 (4): 224-230.
43. Perini G. I., Tosin C., Carraro C. et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1996; 61 (6): 601-605.
44. Perrine K., Kiolbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology. Neurology. 1999; 53 (2): 39-48.
45. Quiske A., Helmstaedter C., Lux S. et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. Epilepsy Res. 2000; 39: 121-5.
46. Robertson M. M., Trimble M. R., Townsend H. R. A. Phenomenology of depression in epilepsy. Epilepsia. 1987; 28: 364-372.

References:

1. Avedisova A. S. New problems psychopharmacotherapy [Novye problemy psikhofarmakoterapii (in Russian)]. Moscow. 2005; 170 s.
2. Belousov Yu. B., Belousov D. Yu., Chikina E. S., Mednikov O. I. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2004; 4 (special issue): 89 s.
3. Boldyrev A. I. epilepsy in adults [Epilepsiya u vzroslykh (in Russian)]. Moscow. 1971; 368 s.
4. Brodi M. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2005; 10: 62-68.
5. Vasserman L. I. Sovremennaya psikiatriya. 1998; 1 (5): 38-41.
6. Vasserman L. I., Mikhailov V. A., Romitsyna E. E., Flerova I. L. Psychological mechanisms of adaptation to the disease and quality of life of patients with epilepsy. Quality of life in psychoneurology: Abstracts of the International Conference [Psikhologicheskie mekhanizmy adaptatsii k bolezni i kachestvo zhizni bol'nykh epilepsiei. Kachestvo zhizni v psikhonevrologii: tezisy dokladov mezhdunarodnoi konferentsii (in Russian)]. Sankt-Peterburg, 4-6 dekabrya 2000 g.; 38-40.

7. Vasserman L. I. The structure and mechanisms of disorders of mental functions and personality in patients with focal epilepsy. MD diss. [Struktura i mekhanizmy narushenii psikhicheskikh funktsii i lichnosti u bol'nykh fokal'noi epilepsiei: avtoref. dis. ...dokt. med. nauk (in Russian)]. Leningrad. 1989; 48 s.
8. Gleizer M. A., Karlov V. A. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 1988; 88 (6): 11-14.
9. Gromov S. A., Lipatova L. V. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2001; 101 (7): 22-26.
10. Dokukina T. V., Golubeva T. S., Matveichuk I. V., Mahrov M. V., Loseva V. M., Krupenkina E. V., Marchuk S. A. Epidemiologic research on epilepsy in Minsk. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2014; 7 (2): 33-37 (In Russian).
11. Kalinin V. V. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2004; 104 (2): 64-73.
12. Kalinin V. V. Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika. 2013; 2: 78-83.
13. Kalinin V. V., Polyanskiy D. A. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2003; 103 (3): 18-21.

14. Kalinin V. V., Zheleznova E. V., Zemlyanaya A. A. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2006; pril 1 (Epilepsiya): 64-70.
15. Karlov V. A. Tolerance and drug-resistant epilepsy. Epilepsy. Ed. NG Neznarov [Farmakorezistentnost' i tolerantnost' pri epilepsii. Epilepsiya. Pod red. N. G. Neznarova (in Russian)]. SPb. 2010; 26 (III): 730-741.
16. Kissin M. Ya. Clinical Epileptology [Klinicheskaya epileptologiya (in Russian)]. Moscow. 2011.
17. Kissin M. Ya., Anan'eva N. I., Shmeleva L. M., Ezhova R. V. Obozrenie psikiatrii i med. psikhologii im. V. M. Bekhtereva. 2012; 2: 11-17.
18. Kotsyubinskii A. P. Autokhtonnnye nepsikhicheskie rasstroistva. SPb. 2015; 495 s.
19. Kotsyubinskii A. P., Sheinina N. S., Aristova T. A., Burkovskii G. V., Butoma B. G. Obozrenie psikiatrii i med. psikhologii. 2011; 1: 4-8.
20. Lipatova L. V. Medical and social aspects of the risk of life-threatening complications in patients with epilepsy. PhD diss. [Mediko-sotsial'nye aspekty riska oslozhnenii zhizni u bol'nykh epilepsiei. Dis. ...kand. med. nauk (in Russian)]. SPb. 1999; 191 s.

21. Mazina N. K., Mazin P. V., Kislitsin Y. V., Markova E. M. Pharmacoeconomic evaluation of rufinamide use for the Lennox-Gastaut syndrome treatment. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (1): 15-22 (In Russian). DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.1.015-022.
22. Mkrtchyan V. R., Sergeev A. M., Pochigaeva K. I., Shpak I. A. Budget impact analysis of perampanel for adjunctive treatment in epilepsy patients 12 years of age and older for partial onset seizures with or without secondary generalization and primary generalized tonic-clonic seizures in the Russian Federation. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (2): 28-37 (In Russian). DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037.
23. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S. Idiopathic epilepsy [*Idiopatichekie formy epilepsii (in Russian)*]. Moscow. 2000; 319 s.
24. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Stryuk G. V., Alikhanov A. A. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S. S. Korsakova*. 1998; 98 (10): 50-52.
25. Pyadushkina E. A., Frolov M. Y. Clinical and economic evaluation of lacosamide in patients with partial epilepsy. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (3): 38-47. (In Russian). DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.3.038-047.
26. Rudenko A. M., Kotov A. S. Depressive disorders in patients with epilepsy [*Depressivnye rasstroistva u bol'nykh epilepsiei (in Russian)*]. Moscow. 2008.
27. Sivakova N. A. Optimize and diagnosis of patients with drug-resistant epilepsy and non-psychotic mental disorders. PhD diss. [*Optimizatsiya i diagnostika lecheniya bol'nykh s farmakorezistentnoi epilepsiei i nepсихотическими психическими расстройствami. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk (in Russian)*]. SPb. 2015.
28. Yatsuk S. L. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S. S. Korsakova*. 1988; 88 (6): 42-45.
29. Angst J., Woggon B., Schoepf J. The treatment of depression with l-5-hydroxytryptophan versus imipramine. *Arch. für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1977; 224 (2): 175-186.
30. Ettinger A., Reed M., Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*. 2004; 63: 1008-1014.
31. Friedlander A. H., Cummings L. Temporal lobe epilepsy: its association with psychiatric impairment and appropriate dental management. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*. 1989; 68 (3): 288-292.
32. Kalinin V. V. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? *Drug Saf.* 2007; 30 (2): 123-42.
33. Kalinin V. V., Polyanskiy D. A. Focus laterality and interictal psychiatric disorder in temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2009; 18 (3): 176-79.
34. Kalvianen R., Salmenpera T., Partanen K. et al. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1998; 50: 1377-82.
35. Kanemoto K. Postictal psychoses, revised. In: The neuropsychiatry of epilepsy. M. Trimble, B. Schmitz (eds). *Cambridge*, 2002; 117-31.
36. Kobau R. G. 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 Health Styles Survey. *Epilepsia*. 2006; 47: 1915-1921.
37. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy. *New Engl. J. Med.* 2000; 342: 314-319.
38. Leach M. J., Randall A. D., Stefani A. et al. Lamotrigine. Mechanisms of action. In: Antiepileptic Drugs. 5th ed. R. H. Levy, R. H. Mattson, B. Meldrun, E. Perucca (eds). *Philadelphia*. 2002; 363-69.
39. Lehrner J., Kalchmayr R., Serles W. et al. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure*. 1999; 8 (2): 88-92.
40. Mohammadi M. R., Ghanizadeh A., Davidian H. et al. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure*. 2006; 15: 476-482.
41. Mohanraj R., Brodie M. J. Pharmacological outcome in early diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behavior*. 2005; 6: 382-387.
42. Moore P. M., Baker G. A. The neuropsychological and emotional consequences of living with intractable temporal lobe epilepsy: implications for clinical management. *Seizure*. 2002; 11 (4): 224-230.
43. Perini G. I., Tosin C., Carraro C. et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996; 61 (6): 601-605.
44. Perrine K., Kiobasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology. *Neurology*. 1999; 53 (2): 39-48.
45. Quiske A., Helmstaedter C., Lux S. et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2000; 39: 121-5.
46. Robertson M. M., Trimble M. R., Townsend H. R. A. Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia*. 1987; 28: 364-372.

Сведения об авторах:

Сивакова Наталия Александровна – к.м.н., научный сотрудник отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. Тел.: +7(812)4129047. E-mail: sivakova-natali@rambler.ru.

Коцюбинский Александр Петрович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. Тел.: +7(812)4127311. E-mail: ak369@mail.ru.

Липатова Людмила Валентиновна – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. Тел.: +7(812)4127280. E-mail: epilepsy-net@yandex.ru.

About the authors:

Sivakova Nataliya Aleksandrovna – PhD, 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)4129047. E-mail: sivakova-natali@rambler.ru.

Kotsyubinskii Aleksandr Petrovich – PhD, ScD, Professor, Principal Researcher, Head of biopsychosocial rehabilitation of the mentally ill, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019. Tel.: +7(812)4127311. E-mail: ak369@mail.ru.

Lipatova Lyudmila Valentinovna – PhD, ScD, 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: epilepsy-net@yandex.ru

НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ, ИМИТИРУЮЩИЕ ЭПИЛЕПСИЮ У ДЕТЕЙ

Айвазян С. О.^{1,2}

¹ Медицинский центр «Невромед», Москва

² Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям
имени В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы

Резюме

Дифференциальный диагноз эпилептических приступов с неэпилептическими пароксизмами/состояниями нередко вызывает серьезные сложности у врача. Имитируют эпилепсию самые различные состояния, наблюдающиеся при соматических, неврологических, психиатрических расстройствах и даже у здоровых детей. Цель исследования – изучение достоверности диагноза «эпилепсия» у пациентов, направленных на обследование в эпилептологический центр. Материалы и методы. 2015 первичных пациентов, направленных на обследование и лечение с диагнозом направившего учреждения «эпилепсия» на протяжении 3-летнего периода. Возраст – от 0 до 21 года. Методы диагностики: клиническое обследование, видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГ) продолжительностью от 6 до 120 ч, МРТ головного мозга. Результаты. Диагноз «эпилепсия» был достоверно подтвержден у 1552 пациента (77%). Среди них у 101 (6,5%) пациента диагноз был установлен несвоевременно (позже, чем через 6 мес. от дебюта заболевания, несмотря на персистирование приступов чаще, чем 1 раз в месяц). У 463 (23%) пациентов была констатирована гипердиагностика – диагноз эпилепсия с текущими приступами установлен необоснованно. Среди них мы выделили следующие три подгруппы: здоровые дети – 57 пациентов (12,3%); соматические и неврологические расстройства – 323 пациента (70%); психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП) – 83 пациента (18%). Наиболее часто имитировали эпилептические приступы гиперкинетические расстройства – 40,4% (187 пациентов), включающие пароксизмальные дискинезии, гиперкинезы глазных яблок, патологический неэпилептический миоклонус, дрожание/тремор, доброкачественный неонатальный миоклонус сна, тики, гиперэкфлексию, ранний младенческий доброкачественный миоклонус, доброкачественный пароксизмальный тортиколиз, *spasmus nutans*. Среди частых причин гипердиагностики эпилепсии также наблюдались парасомнии и ПНЭП. Выводы. Наиболее часто диагностические ошибки были связаны с недостатком объективной информации о характере пароксизмов и неправильная интерпретация ЭЭГ. ВЭЭГ является наиболее ценным методом в дифференциальном диагнозе эпилепсии.

Ключевые слова

Неэпилептические пароксизмы у детей, дифференциальный диагноз эпилепсии у детей, пароксизмальные состояния у детей.

Статья поступила: 11.10.2016 г.; в доработанном виде: 03.11.2016 г.; принята к печати: 12.12.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Айвазян С. О. Неэпилептические пароксизмальные состояния, имитирующие эпилепсию у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 23-33.

NON EPILEPTIC PAROXYSMAL EVENTS IMITATING EPILEPSY IN CHILDREN

Aivazyan S. O.^{1,2}¹ Medical Center "Nevromed", Moscow² Scientific-Practical Center of specialized medical care for children named after V. F. Voyno-Yasenetskogo, Moscow**Summary**

*Differential diagnosis of epileptic seizures with non epileptic paroxysmal events often have serious difficulties. The most various states which are observed at somatic, neurologic, psychiatric disorders and even at healthy children imitate an epilepsy. **Objective.** Evaluation of reliability of the diagnosis "epilepsy" in patients referred to the epilepsy center. **Material and methods.** 2015 patients referred to our epilepsy center for evaluation and treatment for 3-year period. Age from 0 to 21 years. **Methods of diagnosis:** clinical examination, video-EEG monitoring (VEEG) of 6 to 120 hours, brain MRI. **Results.** The diagnosis of "epilepsy" was reliably confirmed in 1552 patients (77%). Among these, 101 (6,5%) patients were diagnosed late (later than 6 months from the onset with seizures frequency more often than 1 time per month). At 463 (23%) patients overdiagnosis has been established – the diagnosis epilepsy with the current seizures was established unreasonably. Among them we have identified the following 3 groups: healthy children – 57 patients (12.3%); somatic and neurological disorders – 323 patients (70%); psychogenic non-epileptic seizures (PNES) – 83 patients (18%). The most frequently seizures was imitated by hyperkinetic movement disorders – 40.4% (187 patients), including paroxysmal dyskinesia, hyperkinetic eye movements, pathological nonepileptic myoclonus, jitteriness, shuddering attacks, benign neonatal sleep myoclonus, tics, hyperekplexia, benign myoclonus of early infancy, benign paroxysmal torticollis, spasms nutans. Among the frequent reasons of over-diagnosis of epilepsy were also parasomnias and PNES. **Conclusions.** The most frequent diagnostic errors were linked to the lack of objective information about the nature of paroxysms and misinterpretation of the EEG. VEEG is the most valuable tool in the differential diagnosis of epilepsy.*

Key words

Non epileptic paroxysmal events in children, differential diagnosis of epilepsy in children, paroxysmal disorders in childhood.

Received: 11.10.2016; **in the revised form:** 03.11.2016; **accepted:** 12.12.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Aivazyan S. O. Non epileptic paroxysmal events imitating epilepsy in children. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 4: 23-33 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: info@nevromed.ru (Aivazyan S. O.).

Введение

Диагноз «эпилепсия» основывается на двух основных компонентах: первое – это клиническая картина заболевания, предполагающая наличие персистирующих эпилептических приступов и второе – характерные изменения электроэнцефалограммы в межприступном периоде и во время припадка. В большинстве случаев, например, на амбулаторном приеме у невролога поликлиники, а часто и в стационаре, мнение о характере припадков складывается исключительно из анамнестических данных, субъективно представленных родственниками пациента или свидетелями приступа. Поскольку у большинства пациентов приступы возникают реже, чем 1 раз в сутки, лечащему врачу не представляется возмож-

ным стать очевидцем пароксизма, не говоря уже об изучении характера ЭЭГ во время приступа. Кроме этого, по нашим данным, ЭЭГ, проведенная по стандартной методике (15-20 мин. непрерывной записи) не выявляет патологических изменений у пациентов с эпилепсией примерно в 50% случаев. Таким образом, нередко возникают сложности при установлении диагноза «эпилепсия» и определении ее формы, что, в свою очередь, ведет к диагностическим ошибкам или выработке неадекватной тактики лечения.

Помимо сказанного выше, дифференциальный диагноз часто бывает затруднительным в связи наличием у пациента нековульсивных эпилептических приступов, таких как аутомоторные, гипермоторные, геластические, с психическими или сенсорными фе-

номенами, то есть приступов, имеющих «непривычные» для невролога семиологические проявления. Нельзя забывать также о существовании множества состояний или заболеваний, которые сопровождаются пароксизмальными событиями, имитирующими эпилептические приступы. Гипердиагностика эпилепсии, по данным некоторых эпилептологических центров, достигает 40% [1]. Такие высокие показатели ошибок сопряжены с неполноценным сбором анамнеза, отсутствием фактических, объективных данных о характере пароксизмов, недостаточным использованием диагностических методик или неверной интерпретацией полученных данных. Все сомнительные случаи требуют детального обследования с обязательным использованием метода видео-ЭЭГ-мониторинга.

Цель исследования – изучение достоверности диагноза «эпилепсия» у пациентов, направленных на обследование в эпилептологический центр.

Материалы и методы

Исследуемая группа состояла из 2015 первичных пациентов, направленных на обследование и лечение с диагнозом направившего учреждения «Эпилепсия» на протяжении 3-летнего периода. Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 0 до 21 года. Пациенты были распределены на следующие возрастные группы: до 28 дней – неонатальный возраст; 1 мес. – 3 года, старше трех лет.

В качестве диагностических методов применялись клиническое обследование; видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГ) продолжительностью от 6 до 120 ч, средняя продолжительность записи ВЭЭГ соответствовала 10 ч; МРТ головного мозга (в большинстве случаев).

Результаты

Пациенты были распределены на две основные группы.

Диагноз «эпилепсия» был достоверно подтвержден у 1552 (77%) пациентов. У всех пациентов этой группы выявлялись бесспорные доказательства наличия эпилепсии при обследовании: зарегистрированные во время ВЭЭГ клинические эпилептические припадки или эпилептиформная активность на ЭЭГ. Среди них у 101 (6,5%) пациента диагноз был установлен несвоевременно (позже, чем через 6 мес. от дебюта заболевания, несмотря на персистирование приступов чаще, чем 1 раз в месяц).

У 463 (23%) пациентов была констатирована гипердиагностика эпилепсии. В данной группе мы не получили клинических и электроэнцефалографических проявлений эпилепсии, детализированные данные анамнеза также не вызывали подозрения на текущие эпилептические приступы.

В группе гипердиагностики, то есть с необоснованно установленным диагнозом «эпилепсия с текущими эпилептическими приступами», пациенты были распределены на следующие три подгруппы:

1. Здоровые дети – 57 (12,3%) пациентов. Диагноз «эпилепсия» был снят и никакой другой патологии не выявлено. Эта группа вызывает особый интерес, так как большая часть пациентов, а именно 34 человека (60%), принимали противоэпилептические препараты. У пациентов данной группы некоторые физиологические состояния имитировали эпилептические приступы. Среди них:

- экзальтированные физиологические рефлексы новорожденного. В частности, рефлекс Моро имитировал инфантильные спазмы, асимметричный шейно-тонический рефлекс – асимметричные тонические приступы, сосательный рефлекс в некоторых ситуациях расценивался в рамках ороалиментарных автоматизмов;
- физиологическое поведение младенца, нормальные поведенческие реакции ребенка;
- физиологическая двигательная активность во сне;
- парциальные пробуждения во время сна;
- инфантильная мастурбация у девочек, отдаленно напоминающая эпилептические спазмы.

2. Соматические и неврологические расстройства – 323 (70%) пациентов. Среди них неэпилептические состояния/пароксизмы, имитировавшие эпилептические приступы, распределились следующим образом:

- 79 (24,5%) – пароксизмальные дискинезии (идиопатические/симптоматические);
- 77 (23,8%) – парасомнии и двигательные феномены, связанные со сном, включая миоклонус при засыпании;
- 32 (10%) – гиперкинезы глазных яблок;
- 28 (8,7%) – патологический неэпилептический миоклонус;
- 26 (8%) – дрожание/тремор, включая приступы дрожания («Shuddering spells»);
- 20 (6,2%) – аффект-респираторные приступы;
- 16 (5%) – синкопальные состояния с аноксическими судорогами;
- 9 (2,8%) – стереотипии (яктации);
- 8 (2,5%) – доброкачественный неонатальный миоклонус сна;
- 7 (2,1%) – тики, включая синдром Туретта;
- 5 (1,6%) – мигрень;
- 4 (1,2%) – апноэ;
- 3 (0,9%) – гиперэкplexия;
- 2 (0,6%) – ранний младенческий доброкачественный миоклонус «Доброкачественные неэпилептические инфантильные спазмы»;
- 2 (0,6%) – синкопе с побледнением («бледные синкопе»);
- 1 (0,3%) – гастроэзофагальный рефлюкс. Синдром Сандифера;
- 1 (0,3%) – доброкачественное пароксизмальное головокружение;
- 1 (0,3%) – доброкачественный пароксизмальный тортиколиз;
- 1 (0,3%) – нарколепсия;
- 1 (0,3%) – «*spasmus nutans*».

На большинстве перечисленных пароксизмальных состояний неэпилептического характера мы остановимся подробнее, в соответствии с возрастом их дебюта.

Пароксизмальные состояния неэпилептического генеза, возникающие в неонатальном периоде (первые 4 недели жизни)

Апноэ. Различают центральное и обструктивное апноэ. Центральное апноэ часто встречается у недоношенных новорожденных, преимущественно во время сна. Оно связано с незрелостью стволовых структур и, как правило, сопровождается брадикардией. Поскольку апноэ также может являться важным симптомом поражения головного мозга вследствие гипоксически-ишемической энцефалопатии, внутрижелудочкового кровоизлияния, нейроинфекции, гипогликемии, побочных эффектов медикаментов, то его этиология должна быть обязательно идентифицирована. Апноэ центрального генеза может встречаться у детей и более старшего возраста в рамках синдрома внезапной детской смерти. Дифференциальный диагноз следует проводить с генерализованными или вторично-генерализованными эпилептическими приступами, сопровождающимися апноэ.

Дрожание, тремор ("Jitteriness"). Часто встречающиеся двигательные феномены в период новорожденности. Могут быть связаны с быстрой отменой седативных препаратов, гипокальциемией, гипогликемией, гипоксически-ишемической энцефалопатией. Возникают спонтанно, но чаще провоцируются тактильными или звуковыми стимулами. Могут подавляться «сдерживанием» этих движений или переменой положения тела. Дифференциальный диагноз проводился с миоклоническими, клоническими эпилептическими приступами.

Доброкачественный неонатальный миоклонус сна. Повторные миоклонические подергивания, возникающие в фазе поп-REM сна. Миоклонии обычно манифестируют на первых неделях жизни и исчезают в возрасте 2-3 мес. Как правило, они носят билатеральный и симметричный характер, вовлекая руки и ноги. Но наряду с этим могут быть фокальными и мигрировать от одной группы мышц к другой. Дифференциальный диагноз проводился с миоклоническими приступами. При этом следует учитывать, что доброкачественный миоклонус возникает только во сне, отсутствуют другие виды приступов, нет отклонений в неврологическом статусе ребенка.

Патологический неэпилептический миоклонус. Обусловлен тяжелой церебральной дисфункцией при метаболических энцефалопатиях (например, гиперглицинемия), гипоксически-ишемической энцефалопатией, церебро-васкулярной патологией, нейроинфекциями. Миоклонии могут быть фокальными, мультифокальными, генерализованными. Воз-

никают как в бодрствовании, так и во сне. Характерна гиперсенситивность ребенка к различного вида стимулам. Дифференциальный диагноз проводился с миоклоническими приступами.

Пароксизмальные состояния неэпилептического генеза, возникающие в младенчестве (возраст от 1 до 12 мес.)

Ранний младенческий доброкачественный миоклонус также именуется как доброкачественные неэпилептические инфантильные спазмы, или синдром Феджермана [2]. Двигательные феномены аналогичны серийным флексорным или экстензорным инфантильным спазмам, но без патологических проявлений на ЭЭГ. Нервно-психическое развитие ребенка не нарушено. Нейровизуализация не обнаруживает патологических изменений. Миоклонус самопроизвольно исчезает к 2-3 годам жизни вне зависимости от проводимого лечения. Дифференциальный диагноз проводился с эпилептическими спазмами, генерализованными миоклоническими приступами.

Аффект-респираторные приступы (АРП) (синкопе с цианозом, "Breath holding spells"). Часто встречающиеся в младенческом возрасте состояния, в некоторых случаях могут персистировать до 6 лет. Пароксизмы провоцируются незначительными ушибами, неисполнением, по тем или иным причинам, желаний (например, запрет со стороны взрослого) или раздражением. АРП возникают на высоте плача в виде остановки дыхания на выдохе и часто сопровождаются выраженным цианозом. В случае если приступ затягивается, может возникнуть утрата сознания с обмыванием. При значительной гипоксии возможно тоническое напряжение мышц конечностей, туловища и даже клони конечностей, которые могут быть ошибочно приняты за эпилептические судороги. Дифференциальная диагностика проводилась с тоническими и тонико-клоническими эпилептическими приступами. Значительно чаще АРП наблюдаются у пациентов с невротическими расстройствами, а также при наследственной отягощенности.

Синкопе с побледнением (бледные синкопе) (БС) схожи с АРП. Пароксизмы также часто провоцируются незначительными ушибами, неисполнением желаний ребенка, испугом. Вместо выраженного плача и цианоза у пациента появляется бледность, а затем утрата сознания. Если пароксизм затягивается, может возникнуть тоническое напряжение мышц. Патология БС основана на появлении кратковременной брадикардии или асистолии, приводящих к снижению кровотока и последующим побледнению и утрате сознания. Применение в терапии атропина приводит к снижению частоты БС [3].

Пароксизмальный тортиколиз (ПТ). Тортиколиз – это устойчиво сохраняющаяся, патологическая поза головы и шеи, при которой голова наклонена в одну сторону, а лицо обращено в противоположную. По-

является обычно в течение первых трех месяцев жизни, самопроизвольно прекращается до 3 лет. Для ПТ характерно внезапное начало и завершение моторных проявлений. Атаки могут быть как короткими, так и продолжительными. Сознание всегда сохранно, ребенок активен и доступен контакту во время пароксизма, но это причиняет ему определенные неудобства и вызывает негативизм. В настоящее время считается, что ПТ является эквивалентом мигренозного приступа в детском возрасте, на что могут указывать фокальная дистония и лабиринтные реакции [4]. Семейный анамнез часто отягощен по мигрени, а у детей с ПТ может возникнуть типичная мигрень, но в более позднем возрасте. Лечение не требуется.

Дифференциальный диагноз проводится с фокальными тоническими или версивными эпилептическими приступами.

Spasmus Nutans (SN). Характеризуются триадой симптомов: нистагм, «кивки» головы, вероятно произвольные для компенсации нистагма, и в некоторых случаях наклон головы. Симптомы могут усиливаться или убывать в течение дня и поэтому, соответственно, напоминать эпилептические приступы. Этиология данного расстройства неизвестна, в то же время подобная симптоматика может наблюдаться при объемных образованиях *chiasma opticus* или третьего желудочка. Для исключения последних необходимо проведение МРТ головного мозга. При отсутствии патологии на МРТ и нормальном развитии ребенка дальнейшего обследования и лечения не требуется [4].

Дифференциальный диагноз проводится с инфантильными спазмами, офтальмическими приступами.

Опсуклонус. Суть опсуклонуса заключается в беспорядочных, конъюгированных, колебательных движениях глаз («пляшущие глаза»). Эти двигательные феномены часто длительно персистируют, могут усиливаться и ослабевать по интенсивности, никогда не встречаются во сне. В случае опсуклонуса слабой интенсивности возможна непродолжительная фиксация взора на объекте. При таком аутоиммунном заболевании как синдром опсуклонуса-миоклонуса-атаксии (энцефалопатия Кинсбурна) опсуклонус сочетается с миоклонусом, атаксией и ассоциирован, как предполагается, с неопластическим процессом (нейробластома). Кроме того, опсуклонус может наблюдаться при энцефалите, а также без всякой идентифицированной причины [5].

Синдром Сандифера. Гастроэзофагальный рефлюкс (ГР). У младенцев с ГР могут периодически наблюдаться пароксизмально возникающие состояния в виде генерализованного напряжения мышц, опистотонуса, тортиколиза. Эти пароксизмы также нередко сопровождаются апноэ, остановкой взора («staring») и минимальными подергиваниями конечностей. Тщательное изучение анамнеза обнаружило связь указанных эпизодов с кормлением. Они, как правило, возникают в течение первых 30 мин. после

еды. Тоническое напряжение мышц, вероятно, представляет собой ответ на боль, которую испытывает младенец при попадании кислого содержимого желудка в пищевод [4]. Среди причин заболевания также может быть грыжа пищеводного отверстия диафрагмы [6].

Несмотря на то, что указанные выше пароксизмальные состояния при ГР не имеют ничего общего с эпилепсией, Navelet Y. с соавт. описали случай ассоциации эпизодов ГР и эпилептических судорог, значительно затрудняющей дифференциальный диагноз [7].

Инфантильная мастурбация (ИМ). Эпизоды ИМ такого рода наблюдаются только у девочек и характеризуются стереотипно повторяющимися поступательно-возвратными движениями тазом с напряжением мышц туловища, ног. Ребенок может находиться в положении сидя или лежа. Характерно сведение вместе или перекрест напряженных бедер. При этом может наблюдаться гиперемия лица, гипергидроз. Во время указанных эпизодов ребенок прекращает исходную деятельность, хотя находится в сознании. Попытка отвлечь часто вызывает негативную реакцию.

Приступы дрожания (ПД) («Shuddering attacks»). Дебют ПД наблюдается в младенческом или раннем детском возрасте. Пароксизмы характеризуются внезапно возникающими дрожательными движениями туловища и конечностей, без нарушения сознания, продолжительностью 5-10 сек. Атаки могут быть связаны с приемом пищи, что предположительно связано с переизбытком стимулирующих воздействий [8], негативными эмоциями, иногда с мочеиспусканием, некоторыми позами (постуральный тремор). Отсутствуют какие-либо дополнительные неврологические симптомы, ассоциированные с ПД. Пароксизмы не требуют лечения и спонтанно исчезают с возрастом. Семейный анамнез в части случаев отягощен эссенциальным тремором.

Стереотипии. Поведенческие стереотипии – это повторяющиеся движения, такие как «биения» головой, «кручение» головой, раскачивания туловища, хлопанья или взмахивания руками и т.д. Такое поведение может наблюдаться у здоровых детей, но значительно чаще оно встречается у пациентов с неврологическими отклонениями. Стереотипии возникают в бодрствовании, при засыпании и даже во время начальных стадий сна. Такое поведение часто способствует «успокоению», релаксации ребенка, повышает комфортность его существования.

Пароксизмальные состояния неэпилептического генеза, встречающиеся у детей и подростков

Доброкачественное пароксизмальное головокружение (ДПГ). Проявляется в виде коротких эпизодов нарушения равновесия у детей раннего возраста. Во время пароксизма у ребенка появляется испуганный вид, он ищет опору, чтобы удержать равновесие.

Признак	ВС	Эпилепсия
Положение тела	Вертикальное	Любое
Бледность, гипергидроз	Всегда	В ряде случаев
Начало пароксизма	Постепенное	Часто внезапное
Травматизация	Редко	Часто
Судорожные подергивания	Редко	Часто
Мочеиспускание	Редко	Часто
Утрата сознания	Кратковременная	Продолжительная
Восстановление сознания	Быстрое	Постепенное
Частота пароксизмов	Редкие	Вариабельно
Провокация	Духота, «голодная пауза», стресс	Как правило, отсутствует

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии ваго-вазальных синкопов (ВС) и эпилептических приступов.

Пароксизмы могут сопровождаться нистагмом, гипергидрозом, тошнотой и рвотой. Неврологический статус, психо-речевое развитие у этих детей соответствуют норме. ДПГ манифестирует в возрасте около 1 года и самопроизвольно исчезает, в большинстве случаев к 5 годам. В настоящее время доказано, что ДПГ является эквивалентом мигренозного приступа у детей, типичная картина которой может развиваться в более позднем возрасте [9].

Пароксизмальные нарушения сна (парасомнии). Согласно международной классификации нарушений сна, выделяют множество вариантов парасомний. Наиболее часто встречающиеся парасомнии у детей приведены ниже.

Нарушения активации (возникают в стадии Non-REM сна):

- «сонное опьянение» – спутанность сознания во время или после пробуждения от сна (чаще при внезапном пробуждении из глубокого сна в первой половине ночи);
- снохождение (сомнамбулизм);
- ночные страхи (Sleep Terrors). Попытки разбудить ребенка остаются безуспешными. Отличительной особенностью является амнезия пароксизмов.

Парасомнии, возникающие в фазе REM-сна:

- ночные кошмары. Типичными являются внезапное пробуждение, сопровождающееся сильным испугом, страхом. Возникают, как правило, в последнюю треть ночи. Сопряжены с психотравмирующими ситуациями в анамнезе. Провоцируются стрессами, депривацией сна. Амнезия в большинстве случаев отсутствует;
- нарушения поведения во время REM-сна. Наиболее типичными симптомами являются внезапное пробуждение, сопровождающееся криком или плачем, поисковыми движениями. Иногда приступы приобретают более сложный характер: пациент выпрыгивает из кровати, мечется по комнате. Нередко поведение имеет агрессивный характер. После приступа пациента достаточно легко разбудить. Описание пароксизма практически полностью совпадает с семиотикой лобного психо-моторного припадка, исходящего из префронтальной коры;

– сонный паралич. Сочетание с эпизодами дневного засыпания и катаплексией свидетельствует о наличии у пациента нарколепсии.

– другие парасомнии.

Энурез, стоны во сне и др.

Двигательные феномены, связанные со сном. Синдром беспокойных ног, бруксизм, ритмические движения во сне (яктации), периодические движения глаз, вздрагивания при засыпании и др.

Мигрень. Наиболее часто имитируют парциальные эпилептические приступы мигрень с аурой (гемипарестетической, гемипаретической, афатической), семейная гемиплегическая мигрень, базилярная мигрень, мигренозная аура без головной боли, так как сопровождаются очаговой неврологической симптоматикой.

Синкопальные состояния и аноксические судороги. Упоминание синкопе в данном разделе актуально не только в той связи, что они характеризуются утратой сознания, но и потому, что иногда сопровождаются клоническими или тоническими судорогами, которые называются аноксическими и не имеют никакого отношения к эпилепсии. Конвульсии могут быть симметричными или асимметричными. Аноксические судороги являются следствием синкопе, во время которого внезапно прерывается поступление энергетических ресурсов в церебральную кору из-за резкого снижения перфузии оксигенированной крови. Термин «аноксические судороги» является общим и отображает клинические или электроклинические события, которые возникают в результате прекращения или приостановки метаболизма большинства активных нейронов головного мозга. Таким образом, возникновение аноксических судорог возможно при самых различных пароксизмальных состояниях, таких как рефлекторные асистолические синкопе, аффект-респираторные приступы, вазо-вагальные синкопе, нейрокардиогенные синкопе и др.

Рефлекторные аноксические судороги (РАС), или рефлекторные асистолические синкопе. Gastaut H. [10] использовал термин рефлекторные аноксические церебральные судороги при описании всех ва-

риантов синкопе, удушья, аффект-респираторных приступов, сопровождавшихся судорогами. Начиная с 1978 г. термин РАС стал использоваться более специфично, для обозначения особого типа неэпилептических конвульсий у детей, наиболее часто вызываемых неожиданным ударом по голове [11]. Наличие длительного периода асистолии во время РАС обнаруживалось при ЭКГ-мониторировании.

Вазовагальные синкопе (ВС) — наиболее часто встречающийся вариант синкопальных состояний у детей и взрослых. Вопросы патогенеза ВС подробно проанализированы в различных литературных источниках. Мы приводим критерии дифференциального диагноза ВС и эпилептических приступов (генерализованных или вторично-генерализованных) в таблице 1.

К другим вариантам синкопе, сопровождающихся аноксическими судорогами, относятся: ортостатический, гипервентиляционный, синдром «длинного интервала QT».

Гиперэкплексия. Заболевание генетически обусловлено, характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, имеются также спорадические случаи; связано с мутациями в генах, регулирующих влияние нейротрансмиттера глицина на центральную нервную систему (ЦНС) (GLRA1, GLRB, SLC6A5), результатом которых является ослабление процессов торможения в нервной системе [12]. Проявляется в виде чрезмерно выраженных защитных реакций на непредвиденные сенсорные стимулы (зрительные, акустические, тактильные). Пароксизмы характеризуются сокращением мышц шеи, туловища, конечностей, приводящим к прыжкам, падениям, непроизвольному крику. В случае выраженных проявлений может развиваться синкопе. В качестве профилактического средства используется клоназепам.

Пароксизмальные дискинезии (пароксизмальный хореоатетоз/дистония). В нашем исследовании наиболее часто встречались симптоматические формы пароксизмальных дискинезий у пациентов с тяжелыми перинатальными гипоксическими-ишемическими поражениями ЦНС, последствиями перенесенных внутриутробных инфекций, травматическими, метаболическими поражениями мозга. В этих случаях дискинезии появлялись в грудном возрасте и могли персистировать годами. Достаточно часто пароксизмальная дискинезия имитировала асимметричные тонические эпилептические приступы. Особые сложности в дифференциальном диагнозе наблюдались при сочетании дискинезий и эпилептических приступов у одного пациента.

Идиопатические варианты наблюдались значительно реже и перечислены ниже.

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия. Дебют, как правило, в дошкольном или школьном возрасте. Проявляется в виде эпизодов хореоатетоза, дистонии. Частота пароксизмов снижается с возрас-

том. Эпизоды ПКД длятся от нескольких секунд до нескольких минут и провоцируются внезапным движением, переменой положения или изменением интенсивности движения. Сознание всегда сохранено. В некоторых случаях отмечается короткая аура неспецифического характера. Наследственность отягощена примерно у четверти пациентов, тип наследования — аутосомно-доминантный. В качестве лечебного средства высокоэффективен карбамазепин в малых дозах.

Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия. В отличие от ПКД пароксизмы возникают спонтанно и имеют продолжительный характер: от 2 мин. до нескольких часов. Провоцирующими факторами у взрослых часто являются алкоголь, кофеин, стресс. В структуре приступа отчетливо преобладает дистонический компонент, часто асимметричный, что нередко имитирует асимметричный тонический парциальный приступ. ПНД — генетически обусловленное заболевание, тип наследования — аутосомно-доминантный.

Пароксизмальная дискинезия, индуцируемая физической нагрузкой. Пароксизмы обычно провоцируются физическими упражнениями (нагрузкой), проводимыми в течение 10-15 мин., но не связаны с двигательным актом. Наиболее типично вовлечение тех мышечных групп, на которые приходилась основная нагрузка. Гиперкинезы прекращаются постепенно, в течение 5-30 мин. после завершения физических упражнений. Противосудорожные средства неэффективны. Применение ацетазоламида в ряде случаев демонстрировало положительную динамику [13].

Тики. Наиболее частая форма гиперкинеза у детей. Манифестируют преимущественно у детей 6-8 лет, частота их значительно уменьшается у подростков. Классифицируются по этиологии на первичные и вторичные. По характеру различают моторные (простые, сложные) и вокальные (простые, сложные) тики. По локализации: локальные, множественные, генерализованные. Клинически моторные тики проявляются в виде быстрых, клонических, неритмичных стереотипных движений. Локализация — в области лица, шеи, плечевого пояса, реже распространяются на туловище, верхние и нижние конечности. Важно, что пациент может их временно подавить.

3. Психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП) — третья подгруппа в группе гипердиагностики эпилепсии, включающая состояния, связанные с целым рядом психиатрических расстройств, насчитывала 83 пациента, или 18%.

ПНЭП — это поведенческие события, напоминающие эпилептические приступы (ЭП), но не вызванные электрическими разрядами в церебральной коре (*Epilepsy foundation*). Синонимы: псевдоэпилептические приступы, истерические судороги, истерозэпилепсия, псевдоприступы, психогенные приступы

Клинический признак	Эпилептические приступы	ПНЭП
Иктальная ЭЭГ	Локальная/диффузная ритмичная эпилептиформная или медленная активность	Без изменений
«Псевдосон»	–	Нередко, перед или во время приступа
Уровень сознания	Часто утрата	Сохранено
Появление во время сна	Из сна	Только после пробуждения
Озабоченность приступами	Высокая	Низкая

Таблица 2. Дифференциально-диагностические критерии эпилептических приступов и психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП).

и т.д. Наиболее уместным в настоящее время считается термин: «психогенные неэпилептические приступы».

Эпидемиология ПНЭП: Заболеваемость 1,4:100000, в группе от 15 до 35 лет она максимальна и составляет 3,4:100000. Женщины страдают чаще, 70–80%. У пациентов с ПНЭП эпилепсия когда-либо в жизни отмечалась в 9,4–56% случаев. От 10 до 40% пациентов с диагнозом «фармакорезистентная эпилепсия» [14].

Важно понимать, что ПНЭП не являются самостоятельным заболеванием, это лишь один из симптомов широкого спектра психиатрических расстройств. ПНЭП могут встречаться при следующих патологических состояниях:

- Расстройства с психотическими симптомами;
- Тревожные расстройства:
 - панические расстройства с агорафобией;
 - панические расстройства без агорафобии;
 - расстройства, вызванные посттравматическим стрессом;
 - расстройства, вызванные острым стрессом.
- Соматоформные расстройства:
 - Соматизированные расстройства;
 - Недифференцированные соматоформные расстройства;
 - Конверсионные расстройства.
- Диссоциативные расстройства:
 - Диссоциативная fuga;
 - Деперсонализационные расстройства;
 - Другие определенные.
- Искусственно созданные расстройства (синдром Мюнхгаузена);
- Акцентуированная модель поведения;
- Симуляция.

Изучались факторы, способствующие развитию ПНЭП. Среди них, по данным литературы, отмечают:

- Сексуальное насилие, особенно в детстве, у 25% пациентов [15,16];
- Сексуальное и психологическое насилие у 32% пациентов [15];
- Другие психотравмирующие факторы:
 - конфликты в семье, разногласия между супругами;
 - психопатология у родителей;
 - злоупотребление/зависимость родителей от алкоголя или химикатов;

- школьные проблемы, проблемы при общении со сверстниками, низкий уровень IQ;
- Травма головы, посттравматический стресс у 20–30% пациентов [17,18];
- Достижение медикаментозной ремиссии у пациента с эпилепсией.

В нашем наблюдении наиболее частой причиной ПНЭП у детей являлись конфликты в семье, школьные проблемы, проблемы при общении со сверстниками, которые особенно часто возникали после достижения медикаментозной ремиссии у пациентов с эпилепсией. Последнее объясняется тем, что купирование приступов влекло за собой значительное повышение социальных требований по отношению к пациенту, а также ослабление внимания и гиперопеки со стороны ближайших родственников. В случаях, когда пациент был не в состоянии справиться с появившимися проблемами, он пытался любыми средствами вернуть то комфортное прошлое, в котором персистирующие эпилептические приступы обеспечивали ему «льготное» существование. Следует помнить, что в случае рецидива истинных эпилептических приступов после периода ремиссии, их семиотика, как правило, не отличается от тех, что отмечались ранее. В случае появления совершенно иной семиологической картины приступов может возникнуть подозрение на их психогенный характер. Наиболее часто ПНЭП у пациентов с эпилепсией возникали в пределах 6 мес. после достижения медикаментозной ремиссии.

В таблице 2 мы привели наиболее важные, с нашей точки зрения, дифференциально-диагностические критерии психогенных и эпилептических приступов. «Псевдосон» – термин, предложенный S. R. Benbadis с соавт., отображает вариант поведения, внешне похожего на сон, когда пациент, имитируя отключенное сознание, неподвижно лежит с закрытыми глазами. ЭЭГ, зарегистрированная во время приступа, демонстрирует нормальную ритмику расслабленного бодрствования [19]. В нашем исследовании этот признак наблюдался во время психогенного приступа у 27% пациентов. Бесспорным подтверждением отсутствия истинного сна или утраты сознания является регистрация альфа активности на ЭЭГ, записанной во время пароксизма (см. рис. 1).

Приводим наиболее частую клиническую симптоматику, характеризующую ПНЭП у наших пациентов:

- Подобные тоническим, в сочетании с тремороподобным гиперкинезом (короткие, стереотипные флексорно-экстензорные движения аксиальной мускулатуры и конечностей по типу дрожания);

- Подобные клоническим, миоклоническим;
- «Псевдосон»;
- «Биения», «истерическая дуга»;
- «Staring»;
- Отсутствие очаговых неврологических симптомов во время пароксизма;
- Сохранное сознание.

75% пациентов в наблюдаемой нами группе с ПНЭП страдали эпилепсией. В таких случаях откровенная беседа с родителями, «осторожное» объяснение ситуации самому пациенту, психотерапия устраняли пароксизмы у большинства больных. Однако прогноз во многом зависел от продолжительности заболевания и был наилучшим в случае персистирования ПНЭП менее 6 мес.

Как указывалось выше, у 101 (6,5%) пациента с эпилепсией мы констатировали гиподиагностику. В эту группу вошли пациенты с несвоевременно поставленным диагнозом (позже, чем через 6 мес. от дебюта заболевания, несмотря на персистирование приступов чаще, чем 1 раз в мес.). Помимо таких недостатков в алгоритме обследования, как формальный опрос анамнеза, поверхностная оценка доносимой до врача информации, необоснованное сокращение продолжительности ЭЭГ исследований до 3-5 мин., были выявлены также и объективные причины диагностических ошибок. К ним относятся следующие:

- неконвульсивный характер приступов, а именно аутомоторные, гипермоторные, геластические приступы, приступы с психическими и сенсорными симптомами;
- эпилептические припадки с минимальными клиническими проявлениями;
- неконвульсивная эпилепсия (ESES/CSWS);
- ЭЭГ-негативные варианты эпилепсии, при которых интериктальная и иктальная записи не выявляют эпилептиформных нарушений. Данный феномен наблюдается в случае глубинного расположения эпилептогенной зоны (медialные или медио-базальные отделы, межполушарная щель).

В большинстве случаев пациенты из данной группы наблюдались психиатрами с такими диагнозами как конверсионные расстройства, тики, умственная отсталость и даже шизофрения.

Обсуждение

У 463 (23%) наблюдаемых нами пациентов была выявлена гипердиагностика эпилепсии. Наиболее часто имитировали эпилептические приступы гиперкинетические расстройства, составившие 40,4% (187 пациентов) в группе гипердиагностики, включающие пароксизмальные дискинезии, гиперкинезы глазных яблок, патологический неэпилептический миоклонус, дрожание/тремор, доброкачественный неона-

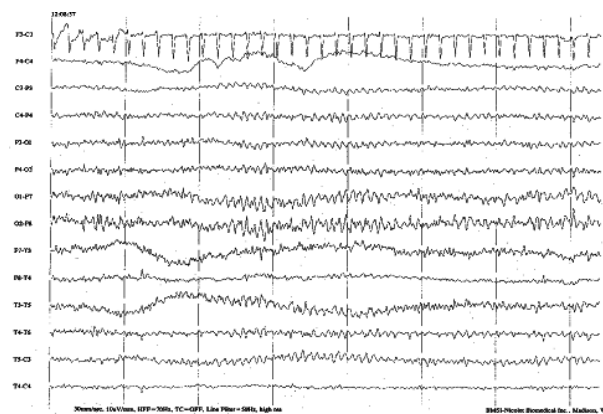


Рисунок 1. ЭЭГ, записанная во время имитации утраты сознания у пациентки с психогенными неэпилептическими приступами.

Регистрируется регулярный альфа-ритм в затылочных отделах.

тальный миоклонус сна, тики, гиперэкфлексию, ранний младенческий доброкачественный миоклонус, доброкачественный пароксизмальный тортиколиз, *spasmus nutans*. Далее следуют парасомнии и двигательные феномены, связанные со сном, а также психогенные приступы. Нельзя также забывать о достаточно большой группе здоровых детей – 57 пациентов (12,3%), у которых ошибочный диагноз «эпилепсия» был связан с неверной оценкой поведенческих реакций, физиологических состояний, характерных для того или иного возраста. Перечисленные ошибки скорее всего основаны на недостатке объективной информации, особенно, когда одновременно ЭЭГ пациента интерпретировалась неверно, в пользу ложного диагноза «эпилепсия».

В подавляющем большинстве причины гипердиагностики эпилепсии были связаны с недостаточно полным и точным сбором анамнеза, неправильной интерпретацией результатов ЭЭГ, а в ряде случаев – психологическим давлением родственников пациента на врача, которое часто наблюдается при синдроме Мюнхгаузена.

Драматизм ситуации в случае неверно установленного диагноза «эпилепсия» заключается в том, что проводимое противосудорожное лечение абсолютно неэффективно и в большинстве случаев наносит вред здоровью пациентов. Отсутствие эффекта при лечении одним препаратом вынуждает врача назначать комбинацию из двух и более атиконвульсантов, увеличивать дозы препаратов. В конечном итоге пациент ошибочно попадает в группу фармако-резистентных больных. Помимо ущерба здоровью пациента наносится экономический ущерб семье, а во многих случаях и государству (многие пациенты получают лекарства бесплатно). Родители и родственники пациента, напуганные диагнозом и отсутствием эффекта от проводимого лечения, страдают не меньше самого пациента и в панике начинают «бросаться» от одного врача к другому, обращаются

к нетрадиционным методам лечения и т.д. В результате в семье индуцируется тревога, формируется гиперопека над псевдобольным человеком. Не следует недооценивать также моральный ущерб, испытываемый врачом, поскольку все усилия, направленные на лечение, не имеют успеха. Возникает неуверенность врача в собственных силах. Необходимо отметить, что, нередко, гипердиагностика провоцируется родителями ребенка (преимущественно матерями). В некоторых случаях уверенность матери в наличии у ребенка эпилепсии приобретает характер сверхценной идеи, что, в свою очередь, формирует синдром Мюнхгаузена, при котором болезнь создана и культивируется искусственно.

Гораздо реже, у 6,5% пациентов с эпилепсией, мы наблюдали случаи гиподиагностики. Это пациенты, заболевание которых ошибочно квалифицировалось как кишечные колики в случае инфантильных спазмов, тики вместо миоклонических приступов, конверсионные нарушения вместо гипермоторных, аутомоторных или геластических эпилептических приступов, умственная отсталость

в случаях неконвульсивных эпилептических энцефалопатий и даже шизофрении у пациентки с эпилептическими фокальными приступами с психическими симптомами.

Выводы:

1. Ошибочный диагноз «эпилепсия с текущими эпилептическими приступами» был установлен у 23% пациентов (463 пациента).

2. Наиболее часто имитировали эпилептические приступы гиперкинетические расстройства – 40,4% (187 пациентов).

3. Несвоевременная диагностика эпилепсии наблюдалась в 5% случаев.

4. В большинстве случаев среди причин диагностических ошибок фигурировали недостаток объективной информации о характере пароксизмов и неправильная интерпретация ЭЭГ.

6. Во всех диагностически сложных случаях показано проведение длительного ВЭЭГ-мониторинга с регистрацией пароксизмов.

Литература:

1. Бобылова М.Ю., Козловский А.С., Полюдов С.А., Мызин А.В., Горицкая Т.А., Золотых М.Ю. Синдром Сандифера под «маской» кривошеи. *Педиатрия*. 2009; 87 (3): 144-147.
2. Alper K., Devinsky O., Perrine K., Vazquez B., Luciano D. Nonepileptic seizures and childhood sexual and physical abuse. *Neurology*. 1993 Oct; 43 (10): 1950-3.
3. Barry E., Krumholz A., Bergey G.K., Chatha H., Alemayehu S., Grattan L. Nonepileptic posttraumatic seizures. *Epilepsia*. 1998 Apr; 39 (4): 427-31.
4. Benbadis S.R., Lancman M.E., King L.M., Swanson S.J. Preictal pseudosleep: a new finding in psychogenic seizures. *J. Neurology*. 1996; 47: 63-67.
5. Bleasel A., Kotagal P. Paroxysmal nonepileptic disorders in children and adolescents. *Semin Neurology*. 1995; 15: 203-17.
6. Drigo P., Carli G., Laverda A.M. Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Brain Dev*. 2001 Mar; 23 (1): 38-41.
7. Francis J., DiMario Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics*. 2001; 107: 265-69.
8. Fejerman N. Benign myoclonus of early childhood. *An Esp Pediatr*. 1984 Nov 30; 21(8): 725-31.
9. Gastaut H., Gastaut Y. Electroencephalographic and clinical study of anoxic convulsions in children; their location within the group of infantile convulsions and their differentiation from epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1958 Nov; 10 (4): 607-20.
10. Holmes G., Russman B. Shuddering attacks evaluation using electroencephalographic frequency modulation radiotelemetry and videotape monitoring. *Am J Dis Child*. 1986; 140: 72-73.
11. Helms A., Shulman L. Movement disorders that imitate epilepsy. *Imitators of epilepsy*. Edited by Kaplan P., Fisher R. 2-d ed., Demos Medical Publishing. 2005; 163-183.
12. Krumholz A. Nonepileptic seizures: diagnosis and management. *Neurology*. 1999; 53 (5 Suppl 2): 76-83.
13. Laux L., Nordli D.R. Jr. Nonepileptic spells in neonates and infants. *Imitators of epilepsy*. Edited by P.W. Kaplan, R.S. Fisher. 2005; 79-87.
14. Navelet Y., Wood C., Robleux C., Tardieu M. Seizures presenting as apnoea. *Arch Dis Childhood*. 1989; 64: 357-59.
15. Noachtar S., Carreno M., Foldvary N., Lüders H. O. Seizures and pseudoseizures. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2000; 53: 259-70.
16. Stephenson J.B. Reflex anoxic seizures ('white breath-holding'): nonepileptic vagal attacks. *Arch Dis Child*. 1978 Mar; 53 (3): 193-200.
17. Thomas R.H. Hyperekplexia: overexcitable and underdiagnosed. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Apr; 57 (4): 313.
18. Uldall P., Alving J., Buchholt J., Hansen L., Kibaek M. Evaluation of a tertiary referral epilepsy centre for children. *Europ J Paediatr Neurol*. 2001; 5: A69 [EPNS P146].
19. Westbrook L.E., Devinsky O., Geocadin R. Nonepileptic seizures after head injury. *Epilepsia*. 1998 Sep; 39 (9): 978-82.

References:

1. Bobylova M. Yu., Kozlovskii A. S., Polyudov S. A., Myzin A. V., Goritskaya T. A., Zolotykh M. Yu. *Pediatrya*. 2009; 87 (3): 144-147.
2. Alper K., Devinsky O., Perrine K., Vazquez B., Luciano D. Nonepileptic seizures and childhood sexual and physical abuse. *Neurology*. 1993 Oct; 43 (10): 1950-3.
3. Barry E., Krumholz A., Bergey G. K., Chatha H., Alemayehu S., Grattan L. Nonepileptic posttraumatic seizures. *Epilepsia*. 1998 Apr; 39 (4): 427-31.
4. Benbadis S. R., Lancman M. E., King L. M., Swanson S. J. Preictal pseudosleep: a new finding in psychogenic seizures. *J. Neurology*. 1996; 47: 63-67.
5. Bleasel A., Kotagal P. Paroxysmal nonepileptic disorders in children and adolescents. *Semin Neurology*. 1995; 15: 203-17.
6. Drigo P., Carli G., Laverda A. M. Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Brain Dev*. 2001 Mar; 23 (1): 38-41.
7. Francis J., DiMario Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics*. 2001; 107: 265-69.
8. Fejerman N. Benign myoclonus of early childhood. *An Esp Pediatr*. 1984 Nov 30; 21(8): 725-31.
9. Gastaut H., Gastaut Y. Electroencephalographic and clinical study of anoxic convulsions in children; their location within the group of infantile convulsions and their differentiation from epilepsy. *Electroencephalogr Clin*

- Neurophysiol.* 1958 Nov; 10 (4): 607-20.
10. Holmes G., Russman B. Shuddering attacks evaluation using electroencephalographic frequency modulation radiotelemetry and videotape monitoring. *Am J Dis Child.* 1986; 140: 72-73.
11. Helms A., Shulman L. Movement disorders that imitate epilepsy. Imitators of epilepsy. Edited by Kaplan P., Fisher R. 2-d ed., Demos Medical Publishing. 2005; 163-183.
12. Krumholz A. Nonepileptic seizures: diagnosis and management. *Neurology.* 1999; 53 (5 Suppl 2): 76-83.
13. Laux L., Nordli D. R. Jr. Nonepileptic spells in neonates and infants. Imitators of epilepsy. Edited by P. W. Kaplan, R. S. Fisher. 2005; 79-87.
14. Navelet Y., Wood C., Robieux C., Tardieu M. Seizures presenting as apnoea. *Arch Dis Childhood.* 1989; 64: 357-59.
15. Noachtar S., Carreno M., Foldvary N., Lüders H. O. Seizures and pseudoseizures. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2000; 53: 259-70.
16. Stephenson J. B. Reflex anoxic seizures ('white breath-holding'): nonepileptic vagal attacks. *Arch Dis Child.* 1978 Mar; 53 (3): 193-200.
17. Thomas R. H. Hyperekplexia: overexcitable and underdiagnosed. *Dev Med Child Neurol.* 2015 Apr; 57 (4): 313.
18. Uldall P., Alving J., Buchholt J., Hansen L., Kibaek M. Evaluation of a tertiary referral epilepsy centre for children. *Europ J Paediatr Neurol.* 2001; 5: A69 [EPNS P146].
19. Westbrook L. E., Devinsky O., Geocadin R. Nonepileptic seizures after head injury. *Epilepsia.* 1998 Sep; 39 (9): 978-82.

Сведения об авторе:

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

About the author:

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

ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Халилова А. Э. Маджидова Ё. Н.

Ташкентский Педиатрический медицинский институт, Узбекистан

Резюме

Зачастую инсульты, вне зависимости от их типа, осложняются эпилептическими припадками, в различных периодах заболевания – как в остром, так и в отдаленном. Цель исследования – выявить особенности симптоматической эпилепсии, возникшей на фоне острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у детей. Материалы и методы. Обследовано 94 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет с последствиями ОНМК и 21 ребенок с острыми инсультами. Проведено МРТ головного мозга, рутинная ЭЭГ, общеклинические исследования. Результаты. Среди детей грудного возраста превалировал геморрагический инсульт, в большинстве случаев обусловленный ДВС-синдромом. Среди детей постарше превалировали пациенты с ишемическим инсультом, самой частой причиной которых стали врожденные и приобретенные пороки сердца. В 80,9% случаях отмечались ранние эпилептические припадки в остром периоде инсультов, чаще у детей с геморрагическим инсультом. В остром периоде заболевания эпилептические припадки преимущественно носили вторично-генерализованный характер с парциальным компонентом (68; 73,1%). На МРТ головного мозга у больных с ишемическим инсультом очаги локализовались кортикально и субкортикально. Поздние эпилептические припадки отмечались у 48 (41,7%) больных, на МРТ головного мозга у этих больных отмечались кистозно-атрофические изменения головного мозга, у больных с первично-генерализованными эпилептическими припадками в процесс были вовлечены подкорковые образования головного мозга. Заключение. Геморрагические инсульты чаще встречаются у детей до 1 года, в последующих возрастных периодах превалируют ишемические инсульты и характер эпилептических припадков зависит от локализации и массивности очага.

Ключевые слова

Геморрагический инсульт, ишемический инсульт, постинсультная эпилепсия.

Статья поступила: 10.10.2016 г.; в доработанном виде: 21.11.2016 г.; принята к печати: 20.12.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Халилова А. Э., Маджидова Ё. Н. Эпилепсия у детей с ОНМК. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 34-38.

EPILEPSY IN CHILDREN WITH STROKE

Khalilova A. E., Madjidova Yo. N.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

Summary

Often, stroke, regardless of their type, are complicated by epileptic seizures, in different periods of the disease – both in the acute period, and in the late period of the disease. Objective – to identify the characteristics of symptomatic epilepsy,

occurred against the backdrop of stroke in children. **Materials and Methods.** The study involved 94 children aged from 3 months to 18 years with the effects of stroke and 21 children with acute stroke. A brain MRI, routine EEG, clinical tests. **Results.** Among infants prevailed hemorrhagic stroke, in most cases due to the DIC syndrome. Among older children, prevailed children with ischemic stroke, the most common cause of which were congenital and acquired heart defects. In 80.9% of cases were noted early seizures in the acute phase of stroke, more common in children with hemorrhagic stroke. In the acute phase of the disease seizures were mostly secondary generalized to partial component (68; 73.1%). On brain MRI in patients with ischemic stroke lesions localized cortical and subcortical. Late seizures were observed in 48 (41.7%) patients in the MRI of the brain of these patients had cystic atrophic changes in the brain in patients with primary generalized seizures subcortical structures of the brain were involved in the process. **Conclusions.** Hemorrhagic strokes are more common in children under 1 year of age in subsequent periods prevalent ischemic strokes and nature of seizures depends on the location and massive fireplace.

Key words

Hemorrhagic stroke, ischemic stroke, post-stroke epilepsy.

Received: 10.10.2016; **in the revised form:** 21.11.2016; **accepted:** 20.12.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Khalilova A. E., Madjidova Yo. N. Epilepsy in children with stroke. Epilepsiya I paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 4: 34-38 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Bogishamol, 223, Yunusabadskii raion, Tashkent, Uzbekistan, 100140.

E-mail: halilova_alie@mail.ru (Khalilova A. E.).

Введение

Симптоматическая эпилепсия имеет различную этиологию, при этом патологические состояния, приводящие к развитию эпилепсии, имеют различные механизмы, как нарушающие структуру головного мозга и формирующие очаги морфологического повреждения, так и не приводящие к макроструктурным нарушениям [1,2,15].

Зачастую этиологией симптоматической эпилепсии служат цереброваскулярные заболевания, в т.ч. острые нарушения мозгового кровообращения.

Инсульт, как известно, не является заболеванием, встречающимся только у людей пожилого возраста. По данным Канадского педиатрического регистра инсульта (Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry – CPIISR), частота детского ишемического инсульта составляет 2,7 случая на 100 000 детей в год, а по данным National Hospital Discharge Survey (NHDS) – 7,8 на 100 000 в год [8,9].

Сегодня проблема цереброваскулярной патологии у детей особенно актуальна, поскольку последствия инсульта крайне тяжелы как для больного, так и для его родителей. За прошедшие неполные 10 лет частота инсультов у детей существенно увеличилась. Исследователи из Heather Fullerton (университет в Сан-Франциско, Калифорния) в своей публикации

указывают, что частота ишемического инсульта у детей, по крайней мере, в два раза выше, чем считалось ранее [11].

Летальность при инсультах у детей составляет от 7 до 28%, общая смертность – 0,6 случая на 100 000 детей в год [3,5]. Смертность при ишемическом инсульте ниже, чем при геморрагическом, а при последнем она достигает 29–41%. Из перенесших церебральную ишемию умирают от 5 до 16% [10,16].

Согласно данным Э.С. Прохоровой (1981), при геморрагическом инсульте эпилептические припадки возникают в 8,69% случаев, при ишемическом инсульте – в 4,12% случаев [4]. М.Е. Lancman et al. (1993), проанализировав МРТ головного мозга у больных с эпилепсией, перенесших инсульт, установили что наибольший риск развития эпилепсии наблюдается после геморрагического инсульта, корковых инфарктов, а также при инсультах с обширным поражением головного мозга в пределах более чем одной доли [13].

О. Camilo, L. B. Goldstein (2004) показали очень большую вариабельность частоты развития постинсультной эпилепсии (ПИЭ) – от 2 до 33% в раннем постинсультном периоде и от 3 до 67% – в позднем постинсультном периоде при ишемическом инсульте. Однако средняя частота развития ПИЭ (постинсультная эпилепсия) составила 2,4% и была выше в тех

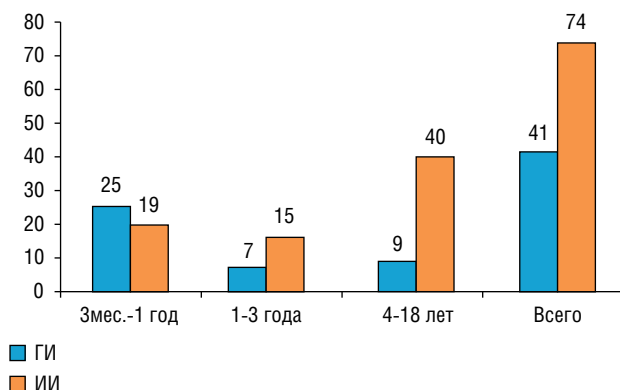


Таблица 1. Распределение детей по возрасту и по виду инсультов (%).

(ГИ – геморрагический инсульт; ИИ – ишемический инсульт).

случаях, когда эпилептические приступы развивались в поздние сроки после инсульта [7].

В результате проспективного наблюдения 581 больного в возрасте от 18 до 55 лет с «немой» ишемическим инсультом выявлено, что у 2,4% из них определяются ранние эпилептические припадки, из них у 71% в первые 24 ч, поздние судорожные припадки отмечались у 3,4% пациентов. Результаты нейровизуализационного исследования показали, что при ранних ПИЭ в процесс вовлечена кора головного мозга, при поздних ПИЭ – большие полушария головного мозга [12].

В одном из длительных проспективных исследований с включением более 500 пациентов было показано, что распространенность ПИЭ составляет 3,5% у больных, перенесших инсульт средней степени тяжести. В результате этого исследования было показано, что тяжелые инсульты повышают риск развития ПИЭ в 5 раз по сравнению с инсультами умеренной степени тяжести. Однако лечение в специализированных инсультных блоках, возраст дебюта первичного инсульта и географические особенности статистически значимо не влияли на риск развития эпилепсии в этом исследовании. Эти данные касались ПИЭ у лиц пожилого возраста, статистические данные ПИЭ у детей отсутствуют [14].

Основной **целью** настоящей статьи является рассмотрение особенностей симптоматической эпилепсии, возникшей после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у детей.

Материалы и методы

Обследовано 94 ребенка в возрасте от 3 мес. до 18 лет с последствиями ОНМК и 21 ребенок с острым инсультом. Детей с последствиями ОНМК в возрасте от 3 мес. до 1 года было 16 (17%), от одного года до трех лет – 21 (22,3%), от четырех до 18 лет – 57 (60,6%). Среди детей с ОНМК преобладали дети в возрасте до одного года – 9 (42,9%), от одного года до трех лет – 5 (23,8%), от четырех до 18 лет – 7 (33,3%).

Всем больным проведены общеклинические исследования (исследование неврологического статуса, общий анализ крови, коагулограмма, биохимия крови), рутинная ЭЭГ и МРТ головного мозга.

При распределении эпилептических припадков вследствие цереброваскулярной патологии, в зависимости от их начала по отношению к развитию инсульта, придерживались классификации G. Barolin, E. Scherzer (1962) [6]. Припадки-предвестники (heralding) развиваются до инсульта при наличии цереброваскулярной болезни (ЦВБ) и являются частым проявлением преходящего нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) или проявлением так называемого «немого» инсульта, который не сопровождается выраженным неврологическим дефицитом и в дальнейшем диагностируется ретроспективно, по данным КТ. Ранние эпилептические припадки (early) появляются в течение первых 7 сут. развития инсульта. Поздние припадки (late), или ПИЭ, подразумевают развитие эпилептических припадков спустя семь суток и более от развития инсульта [6,7].

Применен описательный метод эпидемиологического исследования – серия случаев. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере Pentium-4, с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007 для Chip Windows XP 2011.

Результаты и их обсуждение

Острый период инсульта у обследованных больных из группы с последствиями ОНМК случился в возрасте от 3 мес. до одного года у 44 (38,3%) больных, в 1-3 года – у 22 (19,1%) больных, в 4-18 лет – у 49 (42,6%) пациентов. Распределение детей по возрасту и по виду инсультов представлено в таблице 1.

Среди детей до 1 года с ОНМК превалировал геморрагический инсульт (56,8%), в большинстве случаев (72%) обусловленный ДВС-синдромом. Среди детей постарше – от 1 года до 18 лет превалировали случаи с ишемическим инсультом, самой частой причиной которых стали врожденные и приобретенные пороки сердца (39,4%).

Из всех 115 обследованных детей у 93 (80,9%) отмечались ранние эпилептические припадки в остром периоде инсульта, причем эти припадки отмечались у 36 (87,8%) больных с геморрагическим и у 59 (79,7%) больных с ишемическим инсультом. В остром периоде заболевания эпилептические припадки преимущественно носили вторично-генерализованный характер с парциальным компонентом (68; 73,1%), у меньшего количества больных – первично-генерализованный характер (25; 26,9%). Вторично-генерализованные судорожные припадки с парциальным компонентом отмечались преимущественно у больных с ишемическим инсультом, и лишь в 14 (38,9%) случаях – при геморрагических инсультах.

По данным МРТ головного мозга, у больных с ишемическим инсультом, коморбидных с эпилепсией, очаги локализовались кортикально и субкортикально. Также у больных с парциальными эпилептическими припадками на фоне геморрагического инсульта очаги ограничивались корковыми ветвями одного сосудистого бассейна, не приводящими к массивному отеку головного мозга. Первично-генерализованные припадки, по данным МРТ головного мозга, наблюдались у 18 (72%) больных преимущественно с геморрагическим инсультом с массивным кровоизлиянием в пределах более чем одной доли.

В последующем поздние эпилептические припадки отмечались у 48 (41,7%) больных, из них у 28 пациентов с последствиями геморрагических инсультов (68,3%) и у 20 пациентов с последствиями ишемических инсультов (27%).

Эпилептические припадки в большинстве случаев носили вторично-генерализованный характер как у детей с последствиями ишемического инсульта, так и у детей с последствиями геморрагического инсульта. Они отмечались у 23 (82,1%) и 17 (85%) детей этих групп соответственно. На МРТ головного мозга у этих больных отмечались кистозно-атрофические изменения головного мозга, у больных с первично-генерализованными эпилептическими припадками в процесс были вовлечены подкорковые образования головного мозга.

Заключение

Установлено, что геморрагические инсульты чаще встречаются у детей до одного года, в последующих возрастных периодах преобладают ишемические инсульты. Характер эпилептических припадков зависит от локализации и массивности очага.

Литература:

1. Бурд Г.С., Гехт А.Б., Лебедева А.В. и соавт. Эпилепсия у больных ишемической болезнью головного мозга. Журн. неврол. и психиатрии. 1998; 2: 4-8.
2. Гехт А.Б., Лебедева А.В., Полетаев А.Б. и соавт. Постинсультная эпилепсия. Инсульт. 2003; 9: 195.
3. Покровский А.В., Шубин А.А. Расслоение артерий (обзор литературы и клинические наблюдения). Ангиология и сосудистая хирургия. 2005; 12: 4: 27-38.
4. Прохорова Э.С. Эпилептические припадки при нарушениях мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью и атеросклерозом: Автореф. Дис. ...докт. мед. наук. М. 1981; 42.
5. Школьникова М.А., Абдулатипова И.В. Основные тенденции заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации. Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2008; 4: 4-10.
6. Barolin G. S., Sherzer E. Epileptische Anafalle bei Apoplektikern. Wein Narvenh. 1962; 20: 35-47.
7. Camilo O., Golgstein L. B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. Stroke. 2004; 35 (7): 1769-1775.
8. Carvalho K. S., Garg B. P. Arterial stroke in children. Neurol. Clin. 2002; 20: 1079-10100.
9. Gabis L. V., Yangola R., Lenn N. J. Time lag to diagnosis of stroke in children. Pediatrics. 2002; 110: 924-928.
10. Ganesan V., Chong W. K., Cox T. C. et al. Posterior circulation stroke in childhood: risk factors and recurrence. Neurology. 2002; 9: 1552-1556.
11. Fullerton H. J., Johnston S. C., Smith W. S. Arterial dissection and stroke in children. Neurology. 2001; 57: 7 (October): 96-111.

References:

1. Burd G. S., Geht A. B., Lebedeva A. V. i soavt. Zhurn. nevrol. i psichiatrii. 1998; 2: 4-8.
2. Geht A. B., Lebedeva A. V., Poletaev A. B. i soavt. Insul't. 2003; 9: 195.
3. Pokrovskij A. V., Shubin A. A. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2005; 12: 4: 27-38.
4. Prokhorova E. S. Epileptic seizures in violation of cerebral circulation in patients with coronary artery disease and atherosclerosis [Epilepticheskie pripadki pri narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'yu i aterosklerozom: Avtoref. dis... dokt. med. Nauk (in Russian)]. Moscow. 1981; 42.
5. Shkol'nikova M. A., Abdulatipova I. V. Ros. vestnik perinatologii i pediatrii. 2008; 4: 4-10.
6. Barolin G. S., Sherzer E. Epileptische Anafalle bei Apoplektikern. Wein Narvenh. 1962; 20: 35-47.
7. Camilo O., Golgstein L. B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. Stroke. 2004; 35 (7): 1769-1775.
8. Carvalho K. S., Garg B. P. Arterial stroke in children. Neurol. Clin. 2002; 20: 1079-10100.
9. Gabis L. V., Yangola R., Lenn N. J. Time lag to diagnosis of stroke in children. Pediatrics. 2002; 110: 924-928.
10. Ganesan V., Chong W. K., Cox T. C. et al. Posterior circulation stroke in childhood: risk factors and recurrence. Neurology. 2002; 9: 1552-1556.
11. Fullerton H. J., Johnston S. C., Smith W. S. Arterial dissection and stroke in children. Neurology. 2001; 57: 7 (October): 96-111.
12. Lamy C., Domigo V., Semah F. et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. Neurology. 2003; 60 (3): 365-366.
13. Lancman M. E., Golimstok A., Norscini J. et al. Risk factors for developing seizures after stroke. Epilepsia. 1993; 34: 141-3.
14. Lossius M. I., Ronning O. M., Slapo G. D. et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors-a long-term prospective controlled study Akershus Stroke Study. Epilepsia. 2005; 46 (8): 1246-1251.
15. Ramsay R. E., Rowan A. J., Pryor F. M. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. Neurology. 2004; 62: 24-29.
16. Roach E. S. Etiology of stroke in children. Semin. Radial. Neurol. 2000; 7: 244-260.
17. Rumbach L., Sablot D., Berger E. et al. Status Epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. Neurology. 2000; 54 (2): 350-354.

Сведения об авторе:

Халилова Алие Эмирасановна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики ТашПМИ, заведующая отделением детской неврологии клиники ТашПМИ. Адрес: ул. Богишамол 223, Юнусабадский район, Ташкент, Узбекистан, 100140. E-mail: halilova_alie@mail.ru.

Маджидова Ёкутхон Набиевна – д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики ТашПМИ, профессор, зам. председателя ассоциации неврологов Узбекистана. Адрес: ул. Богишамол 223, Юнусабадский район, Ташкент, Узбекистан, 100140. E-mail: madjidova1@yandex.ru.

About the author:

Khalilova Alie Emirasanovna – MD, PhD, assistant professor of neurology, pediatric neurology and medical genetics TashPMI, Head of the Division of Pediatric Neurology Clinic TashPMI. Address: ul. Bogishamol, 223, Yunusabadskii raion, Tashkent, Uzbekistan, 100140. E-mail: halilova_alie@mail.ru.

Majidova Yoquthon Nabievna – Ph.D., Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics TashPMI, professor, vice-chairman of the Association of Neurologists of Uzbekistan. Address: ul. Bogishamol, 223, Yunusabadskii raion, Tashkent, Uzbekistan, 100140. E-mail: madjidova1@yandex.ru.

ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СЛУЖБ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ, НЕЙРОХИРУРГИИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ХИРУРГИИ ЭПИЛЕПСИИ

Шершевер А. С.^{1,2}, Черкасов Г. В.¹, Лаврова С. А.¹

¹ ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер»

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Резюме

Проанализированы варианты анестезиологической защиты у больных с фармакорезистентными формами эпилепсии при стереотаксических операциях на проводящих путях эпилептической системы (ППЭС). Цель исследования – оценка адекватности и определение оптимальной электроэнцефалографической стадии тотальной внутривенной анестезии на основе комбинации пропофола, мидазолама и фентанила при стереотаксических операциях по поводу эпилепсии. Материалы и методы. Группа собственных наблюдений состояла из 60 больных в возрасте от 17 до 35 лет. Из них 40 (66,6%) – с фармакорезистентными формами эпилепсии. Для сравнения показателей центральной гемодинамики и оценки адекватности выбранных схем анестезии у пациентов, оперируемых на ППЭС по поводу эпилепсии (n=40), в наше исследование в качестве контрольной группы были включены пациенты (n=20) с опухолями головного мозга и эпилептическими припадками (ЭП). Результаты. Установлено, что оптимальным вариантом анестезиологического пособия является использование тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола, мидазолама и фентанила на уровне III ЭЭГ стадии по Courtin, которая обеспечивает адекватную защиту от операционного стресса без формирования новых очагов эпилептиформной активности (ЭА) и позволяет своевременно диагностировать риск развития интраоперационного киндинга без формирования новых очагов ЭА. Заключение. Выбранный метод анестезии создает условия для электрофизиологической идентификации очага пароксизмальной активности (ПА). Отмечено, что взаимодействие хирурга, анестезиолога и нейрофизиолога в течение операций по поводу эпилепсии имеет первоочередное значение и определяет успех операции.

Ключевые слова

Фармакорезистентная эпилепсия, стереотаксическая операция, анестезиология, электроэнцефалография, выбор стадии глубины наркоза, схема анестезиологического пособия.

Статья поступила: 19.10.2016 г.; в доработанном виде: 29.11.2016 г.; принята к печати: 26.12.2016 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

Шершевер А. С., Черкасов Г. В., Лаврова С. А. Проблемы взаимодействия служб анестезиологии, нейрохирургии, функциональной диагностики при хирургии эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 39-48.

THE PROBLEMS OF COOPERATION BETWEEN ANAESTHESIOLOGY, NEUROSURGERY AND FUNCTIONAL DIAGNOSTICS IN CASE OF EPILEPSY SURGERYShershever A. S.^{1,2}, Cherkasov G. V.^{1,2}, Lavrova S. A.^{1,2}¹ Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary² Ural State Medical University, Ekaterinburg**Summary**

*The types of anaesthesia care for patients with drug-resistant epilepsy during stereotaxic operations for epilepsy pathways have been analyzed. **Objective:** to assess the adequacy of anesthesia and optimal values of EEG for total intravenous anesthesia based on Propofol, Midazolam and Fentanyl in stereotaxic operations for epilepsy. **Materials and Methods.** We enrolled 60 patients aged 17 to 35 years old. The study group included 40 patients with drug-resistant epilepsy while the control group consisted of 20 patients with brain tumors and epileptic seizures. **Results.** Comparative analysis of systemic hemodynamic parameters and adequacy of anaesthesia regimen revealed that total intravenous anaesthesia based on Propofol, Midazolam and Fentanyl at stage 3 on EEG by Courtin as an adequate protection from surgical stress decreasing the risk of intraoperative kindling without new foci of epileptic activity. **Conclusion.** The selected method of anesthesia provides electrophysiological identification of the focus of paroxysmal activity. It has been noted that a cooperation between a surgeon, an anesthesiologist and a neurophysiologist regarding stereotaxic operations for epilepsy is of great importance for successful operation.*

Key words

Drug-resistant epilepsy, stereotaxic operation, anaesthesiology, electroencephalography, stage of anaesthetic depth, anesthesiological management.

Received: 19.10.2016; **in the revised form:** 29.11.2016; **accepted:** 26.12.2016.

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

Shershever A. S., Cherkasov G. V., Lavrova S. A. Problems of anesthesiology, neurosurgery, functional diagnostic serieses intervention at epilepsy surgery. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 4: 39-48 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Soboleva, 29, Yekaterinburg, Russia, 620036.

E-mail address: shershever@mail.ru (Shershever A. S.).

Введение

Эпилепсия является одним из наиболее серьезных расстройств функции мозга с распространенностью в популяции 0,3-2,0%. По данным Международной противозепилептической лиги, в Западной и Центральной Европе эпилепсией страдают около 6 млн человек. В течение ближайших 20 лет их число достигнет 15 млн. Около 7% пациентов из этого числа больных, страдающих фармакорезистентными формами эпилепсии, будут нуждаться в хирургическом лечении [6,23,26]. Хирургия эпилепсии предполагает, по существу два основных пути ее решения [23]:

- полное удаление эпилептических фокусов;
- операции на проводящих путях эпилептической системы (стереотаксические деструкции).

К анестезиологическому обеспечению при стереотаксическом лечении эпилепсии предъявляется ряд особых требований, обусловленных высоким риском интраоперационного развития kindlinga с переходом в эпилептический статус (ЭС) в связи с раздражением миндалевидного ядра и других низкороговых структур при электростимуляции и деструкции проводящих путей эпилептической системы (ППЭС) [8,16,17,18,19,23].

Под kindlingом понимают явление и методику раздражения определенных структур головного мозга, для создания эпилептических систем в мозге экспериментальных животных. При стереотаксических операциях диагностические стимуляции могут сыграть роль провокатора, и головной мозг смоделиру-

Форма эпилепсии	Операции ППЭС		Удаление опухоли
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Криптогенная височно-лобнодолевая	8	8	—
Криптогенная височнодолевая	3	4	—
Идиопатическая височно-лобнодолевая	9	8	—
Опухоли головного мозга с эпилептическими припадками	—	—	20
Всего больных	20	20	20

Таблица 1. Виды оперативных вмешательств в зависимости от формы эпилепсии, эпилептических приступов и этиологических факторов.

Примечание. ППЭС – проводящие пути эпилептической системы.

ет киндлинг. Поэтому интраоперационной профилактике киндлинга отводится особо важная роль [6,7,10].

Другой особенностью анестезиологического пособия является формирование у пациентов, длительно получавших антиэпилептические препараты (АЭП), тахифалаксии к гипнотикам и способность отдельных анестетиков изменять эпилептиформную активность (ЭА) [1,14,19,24].

Кроме того, используемый метод анестезии не должен препятствовать электрофизиологической идентификации очага пароксизмальной активности, определению границ анатомо-физиологической дозволенности его радикального удаления, а также подавлять ЭА и вызывать появление новых фокусов ЭА [9,13,20,21,22].

Материалы и методы

Группа собственных наблюдений состояла из 60 больных, в возрасте от 17 до 35 лет. Из них 40 (66,6%) – с фармакорезистентными формами эпилепсии. Для сравнения показателей центральной гемодинамики и оценки адекватности выбранных схем анестезии у пациентов, оперируемых на ППЭС по поводу эпилепсии (n=40), в наше исследование в качестве контрольной группы были включены пациенты (n=20) с опухолями головного мозга и эпилептическими припадками (ЭП).

Клиническая тяжесть заболевания проявлялась в форме преимущественно генерализованных судорожных припадков, с серийным и статусным течением. Криптогенная парциальная височно-лобно-долевая эпилепсия (КПВЛД) выявлена у 16 (40%) больных, криптогенная парциальная височно-долевая (КПВД) у 7 (17,5%), идиопатическая височно-лобно-долевая эпилепсия (ИВЛД) – у 17 (42,5%) больных.

Пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии, в зависимости от вида ЭП, были произведены различные варианты стереотаксических вмешательств на ППЭС. Наиболее часто выполняли двустороннюю каллозотомию в передней и средней трети в сочетании с двусторонней амигдалотомией или одностороннюю каллозотомию в передней и средней трети в сочетании с двусторонней амигдалотомией [23]. Пациентам контрольной группы

(20 больных) с опухолями головного мозга височно-лобной локализации и ЭП в анамнезе проводились костно-пластические трепанации с удалением глиальных опухолей, метастазов головного мозга лобно-височной локализации.

У всех больных в качестве метода анестезии использовали комбинированную тотальную внутривенную анестезию (ТВВА) на основе пропофола. Во всех случаях во время операции проводилась динамическая регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

В зависимости от формы эпилепсии, выбранной схемы анестезии и принципа подбора доз препаратов все пациенты были разделены на три группы.

В первой группе у больных с эпилепсией (n=20) анестезию проводили пропофолом в сочетании с мидазоломом и фентанилом под контролем ЭЭГ-мониторинга во время операции.

Во второй группе пациентов с эпилепсией (n=20) схема анестезиологической защиты состояла из комбинации пропофола и фентанила (также под интраоперационным контролем ЭЭГ).

В контрольной группе при операциях по поводу новообразований головного мозга и ЭП (n=20), также как и в 1-й группе больных, выполняли анестезию пропофолом в сочетании с мидазоломом и фентанилом, но без учета анестезиологом данных ЭЭГ-мониторинга во время операции.

Характеристика оперативных вмешательств в зависимости от формы эпилепсии, эпилептических приступов и этиологических факторов развития заболевания представлена в таблице 1.

Стратификация пациентов по возрасту и длительности заболевания отражена в таблице 2.

В процессе оперативного вмешательства искусственная вентиляция легких проводилась на аппаратах Drager-Fabius (Германия), в режиме нормовентиляции под контролем EtCO₂ с помощью капнографа Novamatrix CO₂SMO/SpO₂ (США). Наряду с этим осуществлялся мониторный контроль артериального давления, ЭКГ, SpO₂ и температуры тела.

Биоэлектрическая активность (БЭА) головного мозга исследовалась методом ЭЭГ. Запись производилась с поверхностных чашечковых электродов (Fp1;

Критерии		1-я группа	2-я группа	3-я группа
Количество пациентов в группе		20	20	20
Возраст	Диапазон (в годах)	17-35	17-35	17-35
	Средний возраст (в годах)	23,3	19,4	20,2
	Мужчины	10	10	10
	Женщины	10	10	10
Длительность заболевания (в годах)		3-18	2-25	От года до трех

Таблица 2. Характеристика групп пациентов по количеству, возрасту, длительности заболевания.

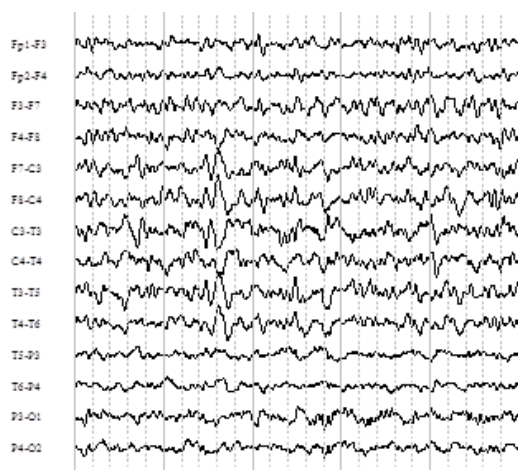


Рисунок 1. III ЭЭГ-стадия анестезии.

Fp2; F5; F6; F7; F8; C3; C4; P3; P4; O1; O2), установленных по стандартным, биполярным методам в международной системе «10×20», на мультифункциональном нейрофизиологическом комплексе фирмы Nicolet (Германия), программа Bravo, за исключением точек F3, F4, Fz, Cz, Pz (наложение электродов этой локализации мешало бы хирургическим манипуляциям). Для стимуляции мишеней ППЭС использовали аппарат Neuro N50 Lesion Generator, Stryker Leibinger (Германия) с частотами 4,6,8,10,15,100 Гц для уточнения особенностей распространения ЭА. Стандартно устанавливалась чувствительность 7 мВ/мм, при высокоамплитудных ЭЭГ иногда использовалась чувствительность 10 и 15 мВ/мм. Фильтр нижних частот 1 Гц, фильтр верхних частот 35 Гц. Разметка экрана – 10 сек./стр., при необходимости уточнить запускающую зону – 5 сек./стр. [11].

Ударный объем сердца (УО) рассчитывался по модифицированной формуле Старра. Другие гемодинамические показатели – по общепринятым расчетным формулам [7].

Для статистического анализа данных использовались программы “Primer of Biostatistics 4.03” и “NCSS and PASS 2004”. Все количественные признаки тестировались на соответствие их распределению нормальному критерием Шапиро-Уилка. Параметрические данные описаны в виде среднего и стандартного отклонения, непараметрические – в виде медианы и границ межквартильного интервала. Для разницы средних параметрических данных в скобках указан

95%-й доверительный интервал (ДИ). Сравнительный анализ параметрических признаков проводился с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим поиском межгрупповых различий критерием Стьюдента с поправкой Бонферрони. Анализ непараметрических количественных признаков проводился с помощью критерия Манна-Уитни (при сравнении двух групп) или критерием Крускала-Уоллиса (при сравнении более двух групп) с последующим поиском межгрупповых различий критерием Ньюмена-Кейлса. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки (р) отклонить эту нулевую гипотезу не превышала 0,05.

Для анализа воздействия анестетиков на БЭА, с точки зрения нейрофизиологического исследования и снижения риска киндинга, нами введены следующие критерии:

Критерий А – количество эпизодов углубления анестезии, посредством увеличения дозы пропофола, подсчитываемых в операционной записи ЭЭГ. Этот критерий введен для оценки стабильности наркоза. Чем стабильнее наркоз, тем ниже критерий А, стремящийся в идеале к нулю.

Критерий В – количество эпизодов угрозы киндинга, подсчитываемых в операционной записи ЭЭГ. Этот критерий введен для оценки безопасности наркоза с точки зрения возможного нарастания ЭА и угрозы развития ЭП во время операции. Чем ниже критерий В, тем безопаснее наркоз.

Для анализа времени пробуждения в раннем послеоперационном периоде предложено использовать критерий С – среднее время полного пробуждения с переводом пациента на спонтанное дыхание.

Для подтверждения достоверности различий этих критериев использовался Z-критерий знаков.

Результаты и их обсуждение

Гипотеза исследования заключалась в том, что компромиссом, устраивающим анестезиолога, нейрофизиолога, и нейрохирурга, могла бы быть III ЭЭГ-стадия наркоза по Courtin [33] (см. рис. 1).

Предполагалось, что на данной ЭЭГ-стадии наркоза должен обеспечиваться адекватный уровень анестезии при сохранении лобной бета-активности и отсутствие искажений ЭА, где сохраняется возможность идентификации эпилептогенного очага (ЭО).

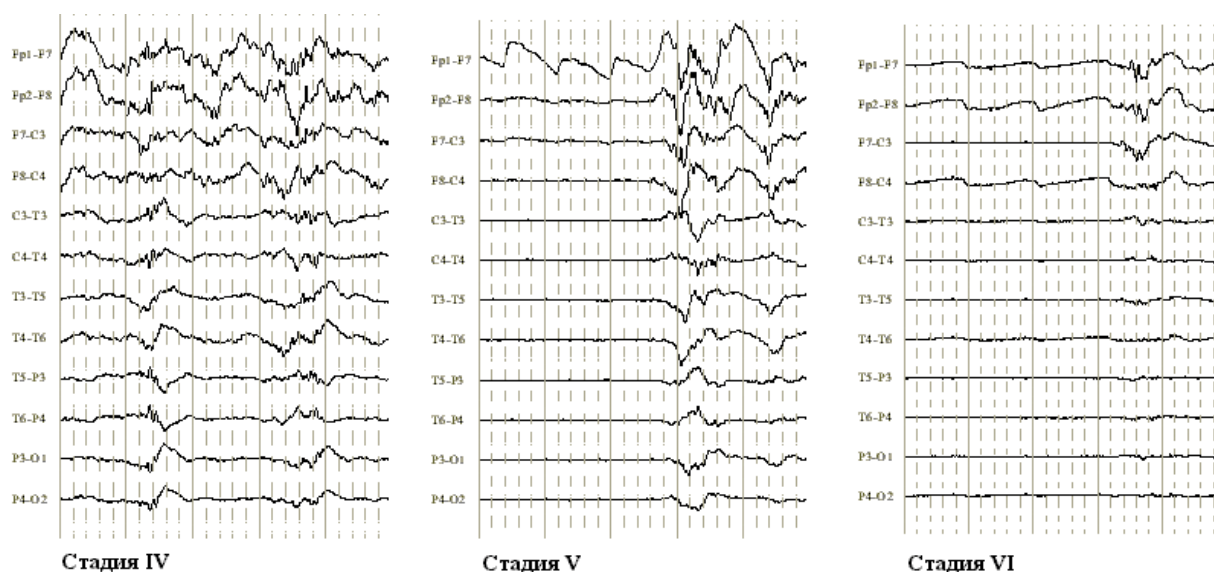


Рисунок 2. IV-VI ЭЭГ-стадии анестезии.

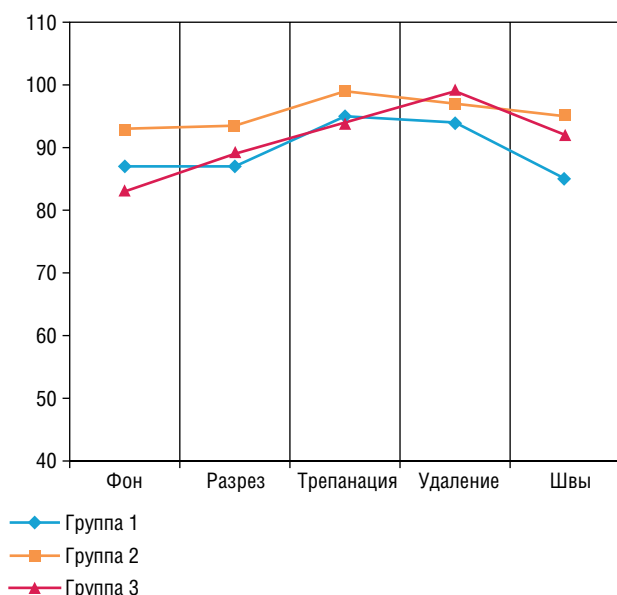


Рисунок 3. Динамика среднего артериального давления (мм. рт. ст.) в контрольной и исследуемых группах.

При проведении анестезии пациентам первых двух групп с эпилепсией (n=40) дозы препаратов подбирали прежде всего на основании данных ЭЭГ-мониторирования, где уровень анестезии соответствовал III ЭЭГ – стадии наркоза по Courtin, а также клинических критериев адекватности анестезии.

В 3-й контрольной группе пациентов с опухолями головного мозга и ЭП (n=20) поддержание и контроль глубины анестезии осуществляли классически (вводили расчетные дозы препаратов и мониторировали показатели гемодинамики). Результаты ЭЭГ-картины анестезиологом не учитывались. При расшифровке интраоперационных записей ЭЭГ, сделанных во время стереотаксических операций, оказалось, что у пациентов 3-й группы анестезия поддерживалась

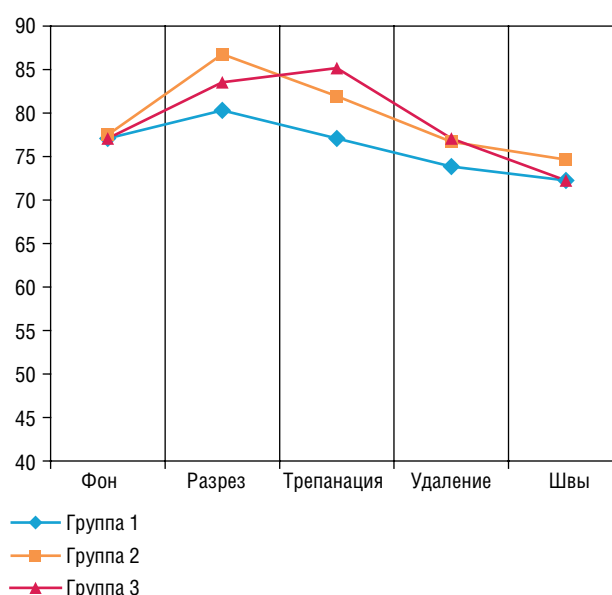


Рисунок 4. Динамика частоты сердечных сокращений (уд./мин.) в контрольной и исследуемых группах.

на более глубоких (IV-VI) ЭЭГ-стадиях наркоза, это подтверждалось и использованием более высоких доз анестетиков (см. рис. 2).

Для определения адекватности анестезии проводились сравнения гемодинамических показателей пациентов 1-й и 2-й групп относительно 3-й группы (см. рис. 3-7).

Сравнение основных показателей гемодинамического профиля показало их достаточную стабильность во всех трех группах без статистически значимого различия между ними, судя по межквартильным интервалам. В целом, принимая во внимание изменения параметров кровообращения, можно утверждать об адекватности проводимой анестезии у всех больных, включенных в исследование.

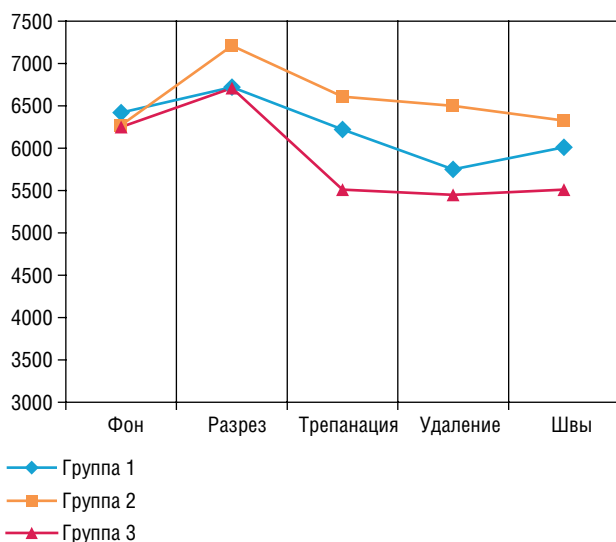


Рисунок 5. Динамика минутного объема сердца (л/мин.) в контрольной и исследуемых группах.

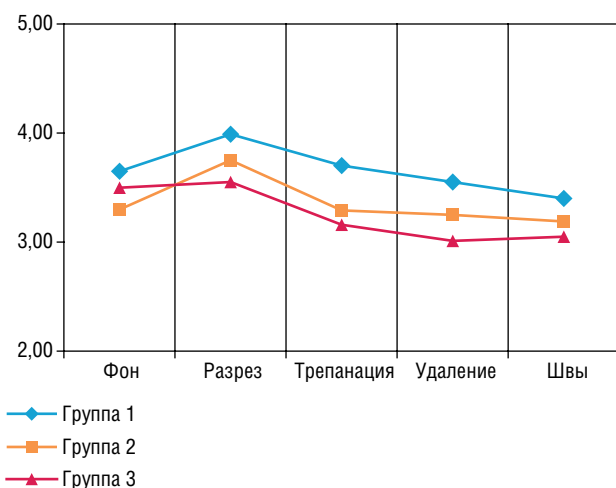


Рисунок 7. Динамика сердечного индекса (л/мин·м²) в контрольной и исследуемых группах.

Однако нами было отмечено, что анестезия на основе комбинации пропофола и фентанила на уровне III ЭЭГ-стадии наркоза по Courtin, обеспечивая адекватную защиту пациента от операционной травмы с позиций оценки системной гемодинамики, в некоторых случаях не давала должной протекции мозга от угрозы развития kindlinga. Как уже отмечалось ранее, изменениям БЭА по типу увеличения ЭА с возможным развитием kindlinga во время операции способствовали методы электростимуляции, применяемые для локализации ЭА и высокочастотная коагуляция, используемая с целью разрушения ППЭС [13,27,28,29].

Угроза развития kindlinga возникала во время оперативных вмешательств у семи из 20 пациентов 2-й группы, что потребовало углубления анестезии до уровня IV-VI ЭЭГ-стадии наркоза по Courtin.

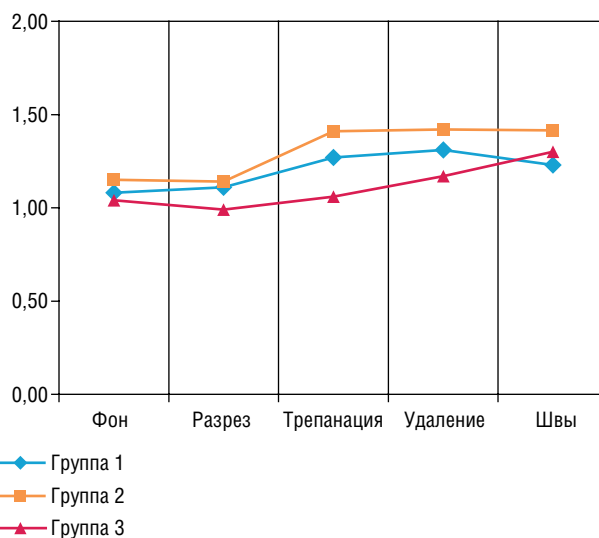


Рисунок 6. Динамика общего периферического сопротивления (дин. см⁻⁵) в контрольной и исследуемых группах.

В результате предпринятых действий угроза развития kindlinga с переходом в ЭС миновала, но привела к изменению хирургической тактики из-за уменьшения возможности полноценной идентификации ЭО.

Добавление же в схему анестезии мидазолама пациентам первой группы снижало расход пропофола и позволяло стабилизировать уровень анестезии на III ЭЭГ-стадии, без изменения ЭА и признаков угрозы развития kindlinga (см. табл. 3-4).

Действительно, использованный нами количественный анализ БЭА с точки адекватности торможения ЭА позволял сделать заключение о статистически значимом снижении числа эпизодов углубления анестезии и угрозы развития kindlinga в 8,4 и 3,1 раза соответственно при использовании 3-компонентной анестезии.

Несмотря на то, что внутривенные анестетики в целом более приемлемы для проведения анестезии у больных с эпилепсией, некоторые из них невозможно использовать при этих операциях по двум причинам. Во-первых, ряд препаратов для наркоза индуцирует на ЭЭГ судорожную активность [16,18,20,21,25], что не только снижает достоверность ЭЭГ-мониторинга, но и повышает риск развития kindlinga. Во-вторых, некоторые анестетики при повышении дозировки быстро снижают уровень БЭА до изолинии, что делает невозможным контроль интраоперационной ЭЭГ [2,34,36,38,39,43].

Комбинация трех препаратов с разной точкой приложения и коротким периодом полувыведения (пропофола, мидазолама и фентанила) позволяла при данных операциях находить лучший компромисс между адекватностью защиты от операционной травмы с позиций системной оценки, степенью локального торможения ЭА и сохранением возможности определения границ патологического очага.

Группа	Критерий А (количество эпизодов)	Критерий В (количество эпизодов)	Критерий С (часы)
1-я	1,75	8,2	2,79
2-я	14,7*	25,7*	2,91

Таблица 3. Сравнительная оценка течения анестезии и послеоперационного периода по критериям ABC.

Примечание. * $P < 0,01$.

Препарат	1-я группа n=20 с ЭЭГ	2-я группа n=20 с ЭЭГ	3-я группа (контрольная) n=20 б/з ЭЭГ
Пропофол, мг/кг/час *	4,0 (0,5)	5,6 (1,1)	9,1 (2,8)
Мидазолам, мг/кг/час #	0,15 (0,10; 0,20)	—	0,23 (0,15; 0,25)
Фентанил, мкг/час **, #	150 (100; 188)	150 (150; 238)	200 (163; 250)

Таблица 4. Расход препаратов для анестезии в исследуемых группах.

Примечание. * $p < 0,05$ между всеми тремя группами; ** $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами; # $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группами.

Согласно литературным данным, из всех ингаляционных и внутривенных анестетиков минимальное искажающее действие на БЭА мозга во время анестезии оказывает пропофол [24]. Пропофол обладает также и выраженным противосудорожным эффектом, позволяющим его использование при развитии ЭС [40,41]. Взаимодействие мидазолама, фентанила и пропофола рассматривается как синергичное или дополняющее, что объясняют более высоким связыванием всех трех субъединиц (α, β, γ) ГАМК_A-рецептора [3,4].

Анализ данных расхода отдельных препаратов для анестезии представлен в таблице 4.

В 1-й группе доза пропофола в среднем составила 4,0 мг/кг/ч, средняя доза фентанила – 150 мкг/ч, средняя доза мидазолама – 0,15 мг/кг/ч. Дозировки пропофола в 1-й группе на 1,6 мг/кг/ч (ДИ 1,1; 2,2) меньше, чем во 2-й группе и на 5,1 мг/кг/ч (ДИ 3,8; 6,5) меньше, чем в 3-й группе. Во 2-й группе доза пропофола на 3,5 мг/кг/ч (ДИ 2,2; 4,9) меньше, чем в 3-й группе.

Анализ времени пробуждения в раннем послеоперационном периоде (критерий С) не выявил достоверных различий между 1-й и 2-й группами. Так, среднее время до момента полного пробуждения (с переводом на спонтанное дыхание) составило 2,79 ч у пациентов 1-й группы при значениях этого показателя во 2-й группе, равных 2,91 ч.

Очевидно, что снижение общего количества пропофола у пациентов 1-й группы не привело к значимому сокращению времени пробуждения относительно времени пробуждения пациентов 2-й группы, видимо, за счет введения в схему анестезии мидазолама, что усилило седативный эффект у пациентов 1-й группы и повлияло на время пробуждения этих пациентов в послеоперационном периоде. С другой

стороны, анестезия на основе мидазолама и пропофола у пациентов 1-й группы не увеличила время полного пробуждения относительно времени пробуждения пациентов 2-й группы, что не препятствовало использованию простого диагностического неврологического контроля, неосуществимому по понятным причинам у спящих больных.

Взаимодействие хирурга, анестезиолога и нейрофизиолога в течение стереотаксических операций по поводу эпилепсии имеет первоочередное значение и зачастую определяет успех операции [25,26,27,28,29,30,31].

Выводы:

1. Выполнение стереотаксических операций по поводу эпилепсии требует предварительного согласования позиций хирурга, анестезиолога и нейрофизиолога в отношении адекватности анестезиологического пособия и проведения интраоперационного ЭЭГ-мониторинга.

2. При тотальной внутривенной анестезии на уровне IV-VI ЭЭГ-стадиях анестезии происходит подавление эпилептогенной активности, но затрудняется возможность идентификации патологического очага.

3. Оптимальным вариантом анестезиологического пособия является применение ТВВА на основе пропофола, мидазолама и фентанила на уровне III ЭЭГ-стадии по Courtin, которое обеспечивает адекватную защиту от операционного стресса и снижает риск интраоперационного развития киндинга, без формирования новых очагов ЭА. Выбранный метод анестезии создает условия для электрофизиологической идентификации очага пароксизмальной активности и определения границ анатомо-физиологической дозволенности его радикального удаления.

Литература:

1. Благосклонова Н. К., Новикова Л. А. Детская клиническая электроэнцефалография. М. 1994.
2. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. М. 2006.
3. Витвам Дж. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. Архангельск. 1997; 68-69.
4. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М. 2001.
5. Зенков Л. Р. Лечение эпилепсии. М. 2001.
6. Зенков Л. Р., Притыко А. Г. Фармакорезистентные эпилепсии. М. 2003.
7. Зислин Б. Г., Чистяков А. В. Мониторинг дыхания и гемодинамики при критических состояниях. Екатеринбург. 2006.
8. Иваненко А. И., Гусаков И. В., Долганов А. Г. Новые подходы к изучению и лечению эпилепсии. Функциональная нейрохирургия. Тбилиси. 1990; 3: 112-113.
9. Кондратьев А. Н., Хачатрян В. А., Кондратьева Е. А. Анестезиологическое обеспечение у детей, больных эпилепсией. Нейрохирургия и Неврология детского возраста. 2004; 5: 40.
10. Коротких М. Ю. Факторы фармакорезистентности эпилепсий у детей. Неврологический журнал. 2004; 9 (6): 1-8.
11. Лаврова С. А., Шершевер А. С., Гвоздев П. Б., Черкасов Г. В. Интраоперационный мониторинг ЭЭГ при стереотаксическом лечении эпилепсии. Матер. Всероссийской научно-практ. конф. «Поленовские чтения». СПб. 2005; 337-338.
12. Лаврова С. А., Гвоздев П. Б., Черкасов Г. В. Интраоперационный ЭЭГ-мониторинг: проблемы взаимодействия служб анестезиологии, нейрохирургии, функциональной диагностики при стереотаксическом лечении эпилепсии. Матер. IV съезда нейрохирургов России. М. 2006; 432-433.
13. Лаврова С. А. Нейрофизиологические критерии прогноза стереотаксической хирургии эпилепсии. Дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург. 2006; 138 с.
14. Маматханов М. Р., Хачатрян В. А., Шершевер А. С., Яковенко И. В., Суфианов А. А., Лебедев К. Э. Неспецифические методы хирургического лечения эпилепсии. Тюмень. 2016; 544 с.
15. Черкасов Г. В., Лаврова С. А., Шершевер А. С. Особенности нейроанестезиологического пособия при проведении стереотаксических операций у больных эпилепсией. Госпитальный вестник. 2006; 1: 24-27.
16. Черкасов Г. В., Шершевер А. С., Лаврова С. А. Выбор нейроанестезиологического пособия у больных эпилепсией при проведении стереотаксических операций под контролем электроэнцефалографии. Матер. X съезда федерации анестезиологов России. СПб. 2006; 243-244.
17. Черкасов Г. В., Шершевер А. С., Лаврова С. А. Особенности анестезиологического пособия у больных с эпилепсией во время стереотаксических операций. Мат. Всероссийской научно-практ. конф. «Поленовские чтения». СПб. 2007; 310-311.
18. Черкасов Г. В., Шершевер А. С., Лаврова С. А. Выбор анестезиологического пособия у больных эпилепсией во время стереотаксических операций. Уральский медицинский журнал. 2007; 6: 59-63.
19. Черкасов Г. В., Шершевер А. С., Лаврова С. А. Метод выбора анестезии при стереотаксических операциях у больных с эпилепсией. Матер. Всероссийской научно-практ. конф. «VII Поленовские чтения». СПб. 2008; 386-387.
20. Черкасов Г. В., Шершевер А. С., Лаврова С. А., Руднов В. А. Обоснование выбора анестезиологического пособия при стереотаксических операциях у больных с фармакорезистентными формами эпилепсии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2009; 6 (3): 43-50.
21. Черкасов Г. В. Выбор анестезиологического пособия при стереотаксических операциях у больных с фармакорезистентной эпилепсией. Дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург. 2008; 120 с.
22. Черкасов Г. В., Шершевер А. С., Лаврова С. А. Выбор анестезии при мультилобарных резекциях у больных с симптоматической эпилепсией. V съезд нейрохирургов России. Уфа. 2009; 376.
23. Черкасов Г. В., Шершевер А. С., Лаврова С. А., Руднов В. А. Обоснование выбора анестезии при стереотаксических операциях у больных с фармакорезистентными формами эпилепсии. Региональная конференция специалистов по эпилептологии. Материалы конференции. Парциальные эпилепсии: клиника, диагностика, терапия. Екатеринбург. 12-13 марта 2010; 58-59.
24. Цейтлин А. М., Лубнин А. Ю. Применение пропофола в нейроанестезиологии. Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. 1999; 1: 21-22.
25. Шершевер А. С., Лаврова С. А., Черкасов Г. В., Сафина Ш. М. Мультилобарные резекции в сочетании с субпиальной транссекцией в лечении симптоматической эпилепсии: материалы V съезда нейрохирургов России. Уфа. 2009; 376.
26. Шершевер А. С. Алгоритм проведения хирургического лечения больных эпилепсией. V съезд нейрохирургов России. Уфа. 2009; 377.
27. Шершевер А. С., Лаврова С. А., Черкасов Г. В., Сорокова Е. В. Тактика оперативного лечения больных с симптоматической эпилепсией с серийным и статусным течением припадков. Парциальные эпилепсии: клиника, диагностика, терапия. Региональная конференция специалистов по эпилептологии: материалы конференции. Екатеринбург. 12-13 марта 2010; 58-59.
28. Шершевер А. С., Лаврова С. А., Черкасов Г. В. Депакин хроносфера в лечении нейрохирургических больных с симптоматической эпилепсией в ближайшем послеоперационном периоде. Поленовские чтения: материалы IX всероссийской научно-практической конференции. СПб. 6-10 апреля 2010; 373 с.
29. Шершевер А. С., Лаврова С. А., Черкасов Г. В. Выбор тактики оперативного лечения у больных с симптоматической эпилепсией во время серийного течения припадков. Поленовские чтения: материалы IX всероссийской научно-практической конференции. СПб. 6-10 апреля 2010; 374.
30. Шершевер А. С., Лаврова С. А., Черкасов Г. В., Сорокова Е. В. Тактика оперативного лечения больных дизэмбриогенезом головного мозга и с серийным течением припадков. Сибирский международный нейрохирургический форум: сб. научных материалов. Новосибирск. 2012; 42.
31. Шершевер А. С. Роль электроэнцефалограммы и электрокортикограммы в выборе тактики оперативного лечения больных эпилепсией: VII Всероссийский съезд нейрохирургов. Под ред. В. И. Данилова. Казань. 2015; 327 с.
32. Chapman M. G., Smith M., Hirsch N. P. Status epilepticus. Anesthesia. 2001; 56: 648-659.
33. Courting R. F., Bickford R. G., Faulconer A. The classification and significance of EEG patterns produced by nitrous oxid-ether anesthesia during surgical operations. Proc. Mayo Clin. 1950; 25: 197.
34. Ferrer-Aiada T., Berchne V. L., Dymond A. Ketamine-induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions. J. Anesthesiol. 1973; 38: 333-344.
35. Herrick L. A., Gelb A. W. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2000; 27: 64-67.
36. Kofke W. A., Dasheiff R. M., Dong M. L. J. Neurosurg. Anesthesiol. 1993; 5: 164-170.
37. Kafke W. A., Tempelhoff R., Dasheiff R. M. Anesthesia and neurosurgery. St. Louis. 2001.
38. Krieger W., Looperman J., Laker K. D. Anesth. Analg. 1985; 64: 1226-1227.
39. Livingston J. H., Brown J. K. Arch. Dis. Child. 1987; 62: 41-44.
40. Mazzarino A., De Maria G., Candiani A. Effects of propofol in patients in status epilepticus of various origins. Electroencephalographic analysis. Minerva Anesthesiol. 1994; 60 (11): 681-685.
41. Pitt-Miller P. L., Elcock B. J., Maharaj M. Anesth-Analg. 1994; 78 (6): 1193-1194.
42. Smith M. The treatment of epilepsy. Oxford. 1995.
43. Victory R. A., Magee D. Anesthesia. 1987; 47: 904 p.

References:

- Blagosklonova N. K., Novikova L. A. Children's Clinical Electroencephalography [Detskaya klinicheskaya elektroentsefalografiya (in Russian)]. Moscow. 1994.
- Broun T., Kholms G. Epilepsy. Clinical guidelines. Translation from English [Epilepsiya. Klinicheskoe rukovodstvo. Per. s angl. (in Russian)]. Moscow. 2006.
- Vitvam Dzh. Actual problems of Anesthesiology and Intensive Care. Updated lectures [Aktual'nye problemy anesteziologii i reanimatologii. Osvezhayushchii kurs lektsii (in Russian)]. Arkhangel'sk. 1997; 68-69.
- Gusev E. I., Skvortsova V. I. Cerebral ischemia [Ishemiya golovnogo mozga (in Russian)]. Moscow. 2001.
- Zenkov L. R. Epilepsy treatment [Lechenie epilepsii (in Russian)]. Moscow. 2001.
- Zenkov L. R., Prityko A. G. Drug-resistant epilepsy [Farmakorezistentnye epilepsii (in Russian)]. Moscow. 2003.
- Zislin B. G., Chistyakov A. V. Monitoring of breathing and hemodynamics in critical conditions [Monitoring dykhaniiya i gemodinamiki pri kriticheskikh sostoyaniyakh (in Russian)]. Ekaterinburg. 2006.
- Ivanenko A. I., Gusakov I. V., Dolganov A. G. Funktsional'naya neirokhirurgiya. Tbilisi. 1990; 3: 112-113.
- Kondrat'ev A. N., Khachatryan V. A., Kondrat'eva E. A. Neirokhirurgiya i Nevrologiya detskogo vozrasta. 2004; 5: 40.
- Korotkikh M. Yu. Nevrologicheskii zhurnal. 2004; 9 (6): 1-8.
- Lavrova S. A., Shershever A. S., Gvozdev P. B., Cherkasov G. V. Intraoperative monitoring of EEG during stereotactic treatment of epilepsy. Materials of All-Russian scientific-practical Conf. "VII Polenov's readings" [Intraoperatsionnyi monitoring EEG pri stereotaksicheskoi lechenii epilepsii. Mater. Vserossiiskoi nauchno-prakt. konf. «VII Polenovskie chteniya» (in Russian)]. SPb. 2005; 337-338.
- Lavrova S. A., Gvozdev P. B., Cherkasov G. V. Intraoperative EEG monitoring: problems of interaction of anesthesiology services, neurosurgery, functional diagnostics with stereotactic treatment of epilepsy. Materials of the IV Congress of Neurosurgeons of Russia [Intraoperatsionnyi EEG-monitoring: problemy vzaimodeistviya sluzhb anesteziologii, neirokhirurgii, funktsional'noi diagnostiki pri stereotaksicheskoi lechenii epilepsii. Mater. IV s'ezda neirokhirurgov Rossii (in Russian)]. Moscow. 2006; 432-433.
- Lavrova S. A. Neurophysiological criteria forecast stereotactic surgery of epilepsy. PhD. diss. [Neirofiziologicheskie kriterii prognoza stereotaksicheskoi khirurgii epilepsii. Dis. ... kand. med. nauk. (in Russian)]. Ekaterinburg. 2006; 138 s.
- Mamatkhanov M. R., Khachatryan V. A., Shershever A. S., Yakovenko I. V., Sufianov A. A., Lebedev K. E. Non-specific methods of surgical treatment of epilepsy [Nespetsificheskie metody khirurgicheskogo lecheniya epilepsii (in Russian)]. Tyumen'. 2016; 544 s.
- Cherkasov G. V., Lavrova S. A., Shershever A. S. Gospital'nyi vestnik. 2006; 1: 24-27.
- Cherkasov G. V., Shershever A. S., Lavrova S. A. Selection of neuro-anesthesia care in patients with epilepsy during stereotactic operations under the control of electroencephalography. Materials of the Tenth Congress of Anesthesiologists Russian Federation [Vybor neuroanesteziologicheskogo posobiya u bol'nykh epilepsiei pri provedenii stereotaksicheskikh operatsii pod kontrolem elektroentsefalografii. Mater. Kh s'ezda federatsii anesteziologov Rossii (in Russian)]. SPb. 2006; 243-244.
- Cherkasov G. V., Shershever A. S., Lavrova S. A. Features of anesthesia in patients with epilepsy during stereotactic operations. Materials of All-Russian scientific-practical Conf. "VII Polenov's readings" [Osobennosti anesteziologicheskogo posobiya u bol'nykh s epilepsiei vo vremya stereotaksicheskikh operatsii. Mat. Vserossiiskoi nauchno-prakt. konf. «VII Polenovskie chteniya» (in Russian)]. SPb. 2007; 310-311.
- Cherkasov G. V., Shershever A. S., Lavrova S. A. Ural'skii meditsinskii zhurnal. 2007; 6: 59-63.
- Cherkasov G. V., Shershever A. S., Lavrova S. A. Method of choice of anesthesia during stereotactic operations in patients with epilepsy. Materials of all-Russian scientific-practical Conf. "VII Polenov's readings" [Metod vybora anestezii pri stereotaksicheskikh operatsiyakh u bol'nykh s epilepsiei. Mater. Vserossiiskoi nauchno-prakt. konf. «VII Polenovskie chteniya» (in Russian)]. SPb. 2008; 386-387.
- Cherkasov G. V., Shershever A. S., Lavrova S. A., Rudnov V. A. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2009; 6 (3): 43-50.
- Cherkasov G. V. The choice of anesthesia during stereotactic surgery in patients with drug-resistant epilepsy [Vybor anesteziologicheskogo posobiya pri stereotaksicheskikh operatsiyakh u bol'nykh s farmakorezistentnoi epilepsiei. Dis. ... kand. med. nauk (in Russian)]. Ekaterinburg. 2008; 120 s.
- Cherkasov G. V., Shershever A. S., Lavrova C. A. The choice of anesthesia for multilobar resections in patients with symptomatic epilepsy. V Congress of Neurosurgeons of Russia [Vybor anestezii pri mul'tilobarnykh rezektsiyakh u bol'nykh s simptomaticheskoi epilepsiei. V s'ezd neirokhirurgov Rossii (in Russian)]. Ufa. 2009; 376.
- Cherkasov G. V., Shershever A. S., Lavrova S. A., Rudnov V. A. Justification of the choice of anesthesia during stereotactic operations in patients with pharmacoresistant forms of epilepsy. Regional conference of specialists in epileptology. Materials of the conference. Partial epilepsy: clinic, diagnostics, treatment [Obosnovanie vybora anestezii pri stereotaksicheskikh operatsiyakh u bol'nykh s farmakorezistentnymi formami epilepsii. Regional'naya konferentsiya spetsialistov po epileptologii. Materialy konferentsii. Partsiyal'nye epilepsii: klinika, diagnostika, terapiya (in Russian)]. Ekaterinburg. 12-13 marta 2010; 58-59.
- Tseitlin A. M., Lubnin A. Yu. Rossiiskii zhurnal anesteziologii i intensivnoi terapii. 1999; 1: 21-22.
- Shershever A. S., Lavrova S. A., Cherkasov G. V., Safina Sh. M. Multilobar resection in combination with subdialog transakcia in the treatment of symptomatic epilepsy: proceedings of the V Congress of neurosurgeons of Russia [Mul'tilobarnye rezektsii v sochetanii s subdial'noi transseksiei v lechenii simptomaticheskoi epilepsii: materialy V s'ezda neirokhirurgov Rossii (in Russian)]. Ufa. 2009; 376.
- Shershever A. S. The algorithm of surgical treatment of patients with epilepsy. V Congress of neurosurgeons of Russia [Algoritm provedeniya khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh epilepsiei. V s'ezd neirokhirurgov Rossii (in Russian)]. Ufa. 2009; 377.
- Shershever A. S., Lavrova S. A., Cherkasov G. V., Sorokova E. V. Tactics of surgical treatment of patients with symptomatic epilepsy with a serial and a status for seizures. Partial epilepsy: clinic, diagnostics, treatment. Regional conference of specialists in epileptology: proceedings of the conference [Taktika operativnogo lecheniya bol'nykh s simptomaticheskoi epilepsiei s seriinym i statusnym techenie pripadkov. Partsiyal'nye epilepsii: klinika, diagnostika, terapiya. Regional'naya konferentsiya spetsialistov po epileptologii: materialy konferentsii (in Russian)]. Ekaterinburg. 12-13 marta 2010; 58-59.
- Shershever A. S., Lavrova S. A., Cherkasov G. V. Depakine chronosphere in the treatment of neurosurgical patients with symptomatic epilepsy in the immediate postoperative period. Polenov's readings: materials of the IX all-Russian scientific-practical conference [Depakin khronosfera v lechenii neirokhirurgicheskikh bol'nykh s simptomaticheskoi epilepsiei v blizhishem posleoperatsionnom periode. Polenovskie chteniya: materialy IX vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (in Russian)]. SPb. 6-10 aprelya 2010; 373 s.
- Shershever A. S., Lavrova S. A., Cherkasov G. V. The choice of tactics of surgical treatment in patients with symptomatic epilepsy during the serial flow of seizures. Polenov's readings: materials of the IX all-Russian scientific-practical conference [Vybor taktiki operativnogo lecheniya u bol'nykh s simptomaticheskoi epilepsiei vo vremya seriinogo techeniya pripadkov. Polenovskie chteniya: materialy IX vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (in Russian)]. SPb. 6-10 aprelya 2010; 374.
- Shershever A. S., Lavrova S. A., Cherkasov G. V., Sorokova E. V. Tactics of

- surgical treatment of patients with dysembryogenesis of the brain and serial for seizures. The Siberian international neurosurgical forum: collection of scientific materials [*Taktika operativnogo lecheniya bol'nykh dizembriogenezom golovnogogo mozga i s seriinym techeniem pripadkov. Sibirskii mezhdunarodnyi neirokhirurgicheskii forum: sb. nauchnykh materialov (in Russian)*]. Novosibirsk. 2012; 42.
31. Shershever A. S. The role of electroencephalogram and electrocorticogram in the choice of tactics of surgical treatment of epilepsy patients: the VII all-Russian Congress of neurological surgeons. Ed. V. I. Danilov [*Rol' elektroentsefalogrammy i elektrokortikogrammy v vybore taktike operativnogo lecheniya bol'nykh epilepsiei: VII Vserossiiskii s'ezd neirokhirurgov. Pod red. V. I. Danilova (in Russian)*]. Kazan'. 2015; 327 s.
 32. Chapman M. G., Smith M., Hirsch N. P. Status epilepticus. *Anesthesia*. 2001; 56: 648-659.
 33. Courting R. F., Bickford R. G., Faulconer A. The classification and significance of EEG-patterns produced by nitrous oxid-ether anesthesia during surgical operations. *Proc. Mayo Clin.* 1950; 25: 197.
 34. Ferrer-Aiada T., Berchnre V. L., Dymond A. Ketamine-induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions. *J. Anesthesiol.* 1973; 38: 333-344.
 35. Herrick L. A., Gelb A. W. Anesthesia for temporal lobe epilepsy surgery. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2000; 27: 64-67.
 36. Kofke W. A., Dasheiff R. M., Dong M. L. J. *Neurosurg. Anesthesiol.* 1993; 5: 164-170.
 37. Kafke W. A., Tempelhoff R., Dasheiff R. M. *Anesthesia and neurosurgery*. St. Louis. 2001.
 38. Krieger W., Looperman J., Laker K. D. *Anesth. Analg.* 1985; 64: 1226-1227.
 39. Livingston J. H., Brown J. K. *Arch. Dis. Child.* 1987; 62: 41-44.
 40. Mazzarino A., De Maria G., Candiani A. Effects of propofol inpatients in status epilepticus of various origins. *Electroencephalographic analysis. Minerva Anesthesiol.* 1994; 60 (11): 681-685.
 41. Pitt-Miller P. L., Elcock B. J., Maharaj M. *Anesth-Analg.* 1994; 78 (6): 1193-1194.
 42. Smith M. *The treatment of epilepsy*. Oxford. 1995.
 43. Victory R. A., Magee D. *Anesthesia*. 1987; 47: 904 p.

Сведения об авторах:

Шершевер Александр Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет. Адрес: ул. Репина, 3, Екатеринбург, Россия, 620028; врач-невролог, нейрохирург, ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер». Адрес: ул. Соболева, 29, Екатеринбург, Россия, 620036. E-mail: shershever@mail.ru.

Черкасов Глеб Владимирович – к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации, ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер». Адрес: ул. Соболева, 29, Екатеринбург, Россия, 620036.

Лаврова Светлана Аркадьевна – к.м.н., врач функциональной диагностики, ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер». Адрес: ул. Соболева, 29, Екатеринбург, Россия, 620036.

About the authors:

Shershever Aleksandr Sergeevich – MD, Professor of the Department of nervous diseases, neurosurgery and medical genetics, Ural State Medical University. Address: ul. Repina, 3, Yekaterinburg, Russia, 620028; neurologist, neurosurgeon, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary. Address: ul. Soboleva, 29, Yekaterinburg, Russia, 620036. E-mail: shershever@mail.ru.

Cherkasov Gleb Vladimirovich – PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary. Address: ul. Soboleva, 29, Yekaterinburg, Russia, 620036.

Lavrova Svetlana Arkadyevna – PhD, doctor of functional diagnostics, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary. Address: ul. Soboleva, 29, Yekaterinburg, Russia, 620036.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С РЕФРАКТЕРНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Власов П. Н.

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России

Резюме

Цель работы – изучение эффективности и переносимости препарата перампанел у 52 пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. **Материалы и методы.** Средний возраст пациентов составил $28,92 \pm 14,02$ лет; мужчин – 56%; длительность заболевания более 10 лет – 69,2%; симптоматическая эпилепсия – 76,9%; с лобной – 46,2% и височной – 44,2% локализацией эпилептического очага. Большинству пациентов (71,2%) перампанел назначался после трех предшествующих линий терапии. Исходная частота всех типов приступов составила $127,29 \pm 82,29$ в мес.; вторично-генерализованных – $6,72 \pm 1,90$ в мес. **Результаты.** После добавления перампанела, уже в течение первого месяца, произошло достоверное снижение частоты всех типов приступов до $52,06 \pm 29,26$ в мес. (Sign test, $p=0,00001$), а вторично-генерализованных приступов – до $3,71 \pm 1,71$ (Sign test, $p=0,00001$). В подавляющем числе наблюдений длительность приема перампанела составила более 6 мес. У 58% пациентов частота приступов снизилась более чем на 50% (респондеры). Отсутствие всех типов приступов отмечено у 8%, у 31% – только вторично-генерализованных. Нежелательные явления отмечены у 30,1% пациентов: агрессия – 11,5% и сонливость – 9,6%, остальные наблюдались с более редкой частотой. Доза перампанела была снижена в связи с развитием побочных эффектов у семи пациентов (13,5%), у четырех пациентов (7,7%) перампанел был отменен. Средняя доза перампанела для взрослых пациентов составила всего 6 мг.

Ключевые слова

Фармакорезистентная фокальная, парциальная эпилепсия, перампанел, эффективность, переносимость, безопасность, нежелательные явления, побочные эффекты.

Статья поступила: 14.10.2016 г.; **в доработанном виде:** 16.11.2016 г.; **принята к печати:** 12.12.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Власов П. Н. Новые возможности фармакотерапии пациента с рефрактерной эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 49-57.

NEW OPPORTUNITIES PHARMACOTHERAPY PATIENTS WITH REFRACTORY EPILEPSY

Vlasov P. N.

FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia

Summary

Objective: to generalize the Russian experience with perampanel (PER) in routine clinical practice; to do this, the results of its use as an adjuvant partial epilepsy medication were retrospectively assessed. The study is still in progress now; therefore, the paper gives its preliminary results. **Materials and methods.** The investigation included 52 patients with drug-resistant partial epilepsy. Their mean age was 28.92 ± 14.02 years (a small number of the patients had not attained the age of 12 years); the proportion of men was 56%; the disease duration was over 10 years (69.2%); symptomatic epilepsy was in 76.9% with an epileptic focus being in the frontal (46.2%) and temporal (44.2%) regions. PER was prescribed to the majority (71.2%) of patients after three previous therapy lines. The baseline monthly rates of all types of seizures were 127.29 ± 82.29 ; those of generalized seizures were 6.72 ± 1.90 . **Results.** After addition of PER to therapy just within the first month, there was a significant reduction in the frequency of all types of seizures to 52.06 ± 29.26 per month (Sign test; $p=0.00001$) and in that of secondary generalized seizures to 3.71 ± 1.71 (Sign test; $p=0.00001$). The duration of PER administration was more than 6 months in the overwhelming majority of cases. In 58% of the patients, the frequency of seizures decreased by more than 50% (respondents). The lack of all types of seizures was noted in 8%; that of only secondary generalized seizures was in 31%. Adverse events were observed in 30.1% of the patients (aggression in 11.5% and somnolence in 9.6%; others were seen more rarely). The dose of PER was decreased because of side effects in 7 (13.5%) patients; the drug was discontinued in 4 (7.7%). The mean dose of PER for adults was as high as 6 mg.

Key words

Drug-resistant focal, partial epilepsy, perampanel, efficacy, tolerability, safety, adverse events, side effects.

Received: 14.10.2016; **in the revised form:** 16.11.2016; **accepted:** 12.12.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Vlasov P. N. New opportunities pharmacotherapy patients with refractory epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 4: 49-57 (in Russian).

Corresponding author

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

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

Введение

Можно смело утверждать, что эпилептология в настоящее время – очень динамичная наука, свидетельством этому являются достижения последних лет: очередное предложение к классификации эпилепсий (обновляется с регулярностью в 5-10 лет); формулировка положения об эпилептической энцефалопатии – прорыв в понимании эпилептического процесса; описание новых клинических синдромов; изучение эпидемиологии и генетики эпилепсии; проведение фармакогенетических исследований; создание новых противоэпилептических препаратов (ПЭП) путем направленного синтеза (ламотриджин, топирамат, леветирацетам, прегабалин, окскарбазепин,

лакосамид, перемпанел, зонисамид, эсликарбазепин, руфинамид); внедрение в широкую практику вагус-стимуляторов и др. [1,3,4,5,6,11,13]. Усложнило это или облегчило лечение эпилепсии? Безусловно, появление целого ряда новых ПЭП за последние 10 лет (прегабалин, окскарбазепин, лакосамид, перемпанел, зонисамид, эсликарбазепин, руфинамид) существенно расширило наши возможности рациональной фармакотерапии эпилепсии, однако появляется другая проблема – проблема выбора ПЭП. Соответственно, врач должен хорошо ориентироваться в основных свойствах ПЭП, знать механизм действия препарата, показания/противопоказания, фармакокинетические показатели и др. В ближайшем буду-

щем возможно возникновение ситуации, при которой потребуются рабочие схемы применения ПЭП из-за большого информационного объема [24].

Знание принципов терапии эпилепсии [1,3,6,8,9,11,15,20], организация лечебного процесса на современном уровне позволяют добиться существенного эффекта: процент ремиссий достигает 65-75. Однако уровень фармакорезистентных случаев снижается незначительно, а постоянное обращение данной группы пациентов на прием к эпилептологу может создать ложное впечатление о слабой эффективности терапии заболевания. Вместе с тем, в настоящее время хорошо известно, что частота фармакорезистентных случаев эпилепсии не превышает 25-30%. Среди причин фармакорезистентности значимыми являются структурные аномалии строения мозга (гиппокампальный склероз, фокальные кортикальные дисплазии и т.д.), патологическая нейропластичность, аутоиммунное поражение головного мозга, фармакодинамическая вариабельность генов рецепторов к ПЭП, ионных каналов нейронов, лекарственных транспортеров и др. Для объяснения фармакорезистентности привлечена теория мишени, мультилекарственной резистентности, нервной сети и синтетическая, объединяющая все предыдущие [6]. Диагностика фармакорезистентной эпилепсии крайне важна, так как больные фармакорезистентной эпилепсией являются кандидатами для проведения немедикаментозных методов коррекции (в т.ч. хирургии эпилепсии, стимуляции блуждающего нерва), а сама по себе фармакорезистентная эпилепсия существенно снижает адаптацию и социализацию пациентов. Формулировка диагноза фармакорезистентной эпилепсии предполагает иные тактические подходы лечения заболевания:

- применение ПЭП с различными механизмами действия (так называемый фармакодинамический синергизм);
- использование ПЭП с множественными механизмами действия;
- назначение так называемых неметаболизирующихся ПЭП;
- возврат к ранее эффективной схеме терапии;
- применение периодической смены ПЭП (в случае их эффективности в прошлом, однако с последующим развитием толерантности);
- проверка эффективности новых ПЭП;
- применение препаратов других групп.

При постановке диагноза фармакорезистентной эпилепсии следует исключить ятрогенные факторы: неправильная постановка диагноза; нерациональная терапия (препарат противопоказан), нерациональные дозы, нерациональные комбинации ПЭП, необоснованная замена ПЭП; фармакодинамическая аггравация (парадоксальный эффект). Большое значение в эффективной терапии эпилепсии играет взаимодействие «врач – пациент». Неэффективность терапии может быть обусловлена также несоблюдением

рекомендаций врача пациентом: нарушение приверженности терапии, несоблюдение лечебно-охранительного режима и др.

Удостоверившись в том, что мы имеем дело с истинной фармакорезистентностью, согласно различным критериям [5,6,12], далее, совместно с пациентом, можно приступать к разработке стратегии терапии. При этом следует еще раз отметить важность взаимодействия «врач – пациент», как основы эффективной терапии. На практике обычно в фармакорезистентном случае назначается тот или иной новый ПЭП, который обладает иными свойствами, нежели исходная терапия (эксклюзивный механизм действия, отсутствие побочных эффектов, отсутствие лекарственных взаимодействий).

Опыт применения нового препарата Перампанел в РФ

Перампанел (ПЕР) – 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'H)-он – относится к новейшим противоэпилептическим препаратам и является первым в своем классе селективным неконкурентным антагонистом ионотропных АМПА-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона – в этом состоит уникальность механизма его действия [16,22]. Препарат показал свою эффективность в терапии как первично, так и вторично-генерализованных и парциальных припадков [2,10,14,23]. К дополнительным положительным свойствам ПЕР относится однократный прием, что существенно упрощает его применение и повышает комплаентность. Качественно новый механизм ПЕР, не похожий ни на один из ранее существующих, позволяет рассчитывать на клинический эффект при добавлении его к любой исходной терапии.

Целью исследования явилось обобщение Российского опыта применения перампанела (ПЕР) в повседневной клинической практике, для чего ретроспективно оценены результаты его применения в качестве препарата дополнительной терапии фокальных эпилепсий. Программа продолжается в настоящее время, поэтому в статье представлены предварительные результаты.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с фармакорезистентной фокальной эпилепсией по факту применения ПЕР в качестве дополнительного противоэпилептического препарата (ПЭП). Дизайн исследования носил формат мультицентрового ретроспективного исследования. Эпилептологами из различных городов РФ (Москва, Волгоград, Казань, Красноярск, Новосибирск, Саратов, Томск, Чебоксары, Челябинск), многие из которых участвовали в международных клинических исследованиях 304, 306, 307 [7], заполнялась специально разработанная анкета, включавшая данные по типам эпилептических припадков; их частоте; форме эпилепсии; длительности заболевания; предшествующей

Демографические характеристики пациентов	
Показатель	n=52
Средний возраст (годы, min-max)	29,0 (5-63)
<12 лет, n (%)	9 (13%)
>12 лет, n (%)	43 (87%)
Девочки, женщины, n (%)	23 (44,2%)
Мальчики, мужчины n (%)	29 (55,8%)
Характеристики заболевания	
Длительность заболевания	n=52
<5 лет, n (%)	10 (19,3%)
5-10 лет, n (%)	6 (11,5%)
>10 лет, n (%)	36 (69,2%)
Симптоматическая эпилепсия	40 (76,9%)
Криптогенная эпилепсия	12 (23,1%)
Локализация эпилептического очага*	
Лобная	24 (46,2%)
Височная	23 (44,2%)
Теменная	3 (5,8%)
Затылочная	1 (1,9%)
Не установлена	3 (5,8%)

Таблица 1. Основные показатели наблюдаемой группы пациентов.

* Имело место сочетание локализаций очага.

Тип приступов	n*	Исходная частота приступов
Простые парциальные, без вторичной генерализации	12	11 (4-240)
Сложные парциальные, без вторичной генерализации	26	11 (1-250)
Вторично генерализованные	28	3,5 (1-50)
Сочетание парциальных и генерализованных	8	13,3 (1-300)

Таблица 2. Медиана частоты приступов до назначения перампана в течении 28 сут.

* У 22 пациентов наблюдалось сочетание простых и сложных парциальных приступов, соответственно они попадали в первую и вторую строку, поэтому общее число наблюдений оказалось n>52.

терапии; причинам, по которым терапия сменялась; текущей схеме приема ПЭП с дозировками; схеме индивидуальной титрации ПЕР; эффективности; дозе ПЕР; переносимости комбинированной терапии; оценке общего состояния здоровья и комментариев специалиста, заполнившего опросник. В анализ был включен весь представленный соавторами материал, невзирая на возрастные ограничения (препарат разрешен к применению, начиная с возраста старше 12 лет). Всего в исследование было включено 52 пациента.

Основные характеристики заболевания, предшествующей, сопутствующей терапии, ее эффективности и переносимости представлены в таблицах 1-3.

Число предшествующих терапий	n=52, n (%)
1	6 (11,5%)
2	9 (17,3%)
3-5	27 (52%)
>5	10 (19,2%)
Число сопутствующих ПЭП	n (%)
1	4 (7,7%)
2	23 (44,2%)
3	20 (38,5%)
4	5 (9,6%)
Сопутствующие ПЭП*	n (%)
Вальпроаты (ВК)	30 (57,7%)
Ламотриджин (ЛТД)	13 (25%)
Левитирацетам (ЛЕВ)	13 (25%)
Топирамат (ТПМ)	10 (19%)
Карбамазепин (КБЗ)	8 (15%)
Окскарбазепин (ОКС)	8 (15%)
Лакосамид (ЛСМ)	4 (7,7%)

Таблица 3. Проводимая терапия.

* Имело место одновременное применение перечисленных противоэпилептических препаратов (ПЭП).

Представленный материал свидетельствует о тяжелом течении заболевания, при котором оказались безуспешными предыдущие попытки лекарственной терапии. Средний возраст составил $28,92 \pm 14,02$ лет, с абсолютным преобладанием числа пациентов в возрасте старше 12 лет – 87% (n=43). Лиц женского пола было 44,2% (n=23), мужского – 55,8% (n=29). Преобладающая длительность заболевания – свыше 10 лет 69,2% (n=36), по форме наиболее часто встречалась симптоматическая эпилепсия 76,9% (n=40) с височной 44,2% (n=23) и лобной 46,2% (n=24) локализациями эпилептического очага. Медиана частоты отражала высокую активность заболевания, в частности медиана частоты для вторично-генерализованных приступов составила 3,5 за исходные 4 нед. до назначения ПЕР. В большинстве случаев исходная терапия проводилась 3-5 ПЭП (52%), максимальное число сопутствующих (кроме ПЕР) было 2 (44,2%) или 3 (38,5%) ПЭП. У 50% пациентов предшествующая терапия была неэффективна, у 44,2% имело место сочетание неэффективности терапии и появление побочных эффектов, приводящих к отмене ПЭП. Основными сопутствующими препаратами были: вальпроат (57,7%), ламотриджин (25%) и левитирацетам (25%). Исходная частота всех типов приступов составила $127,29 \pm 82,29$ в мес.; вторично-генерализованных – $6,72 \pm 1,90$ приступов в мес. Показатели медианы исходной частоты отражены в таблице 2.

Крайне тяжелое течение заболевания отмечено у каждого десятого пациента в проанализированной группе 11,5% (n=6). Из них три пациента прошли обследование для проведения оперативного лечения,

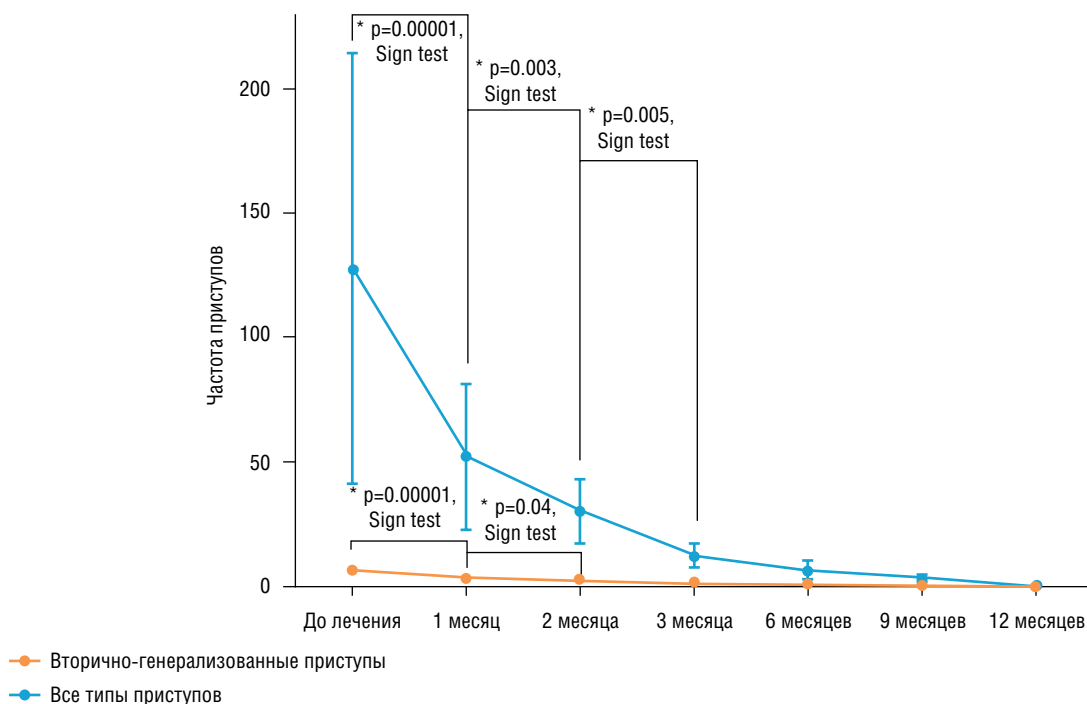


Рисунок 1. Динамика частоты приступов.

в результате двум пациентам в оперативном лечении отказано из-за полифокальности, а одному – запланировано оперативное лечение. В эту подгруппу пациентов с крайне тяжелым течением заболевания также вошли три пациента с тяжелой формой детского церебрального паралича, ранее получавшие 4-7 схем ПЭП.

Результаты

После введения ПЕР в схему терапии, уже в течение первого месяца произошло достоверное снижение частоты всех типов приступов до $52,06 \pm 29,26$ в месяц (Sign test, $p=0,00001$), а вторично-генерализованных приступов – до $3,71 \pm 1,71$ (Sign test, $p=0,00001$) в месяц. После второго месяца приема препарата частота приступов снизилась еще: до $30,43 \pm 12,35$ приступов в месяц без дифференциации по типам приступов (Sign test, $p=0,003$); до $2,64 \pm 1,18$ вторично-генерализованных приступов (Sign test, $p=0,04$). В дальнейшем, вплоть до 12 мес. после начала лечения, отмечалось снижение частот приступов, но оно было недостоверным (см. рис. 1). При анализе эффективности применения ПЕР за 6 мес. наблюдения удалось добиться полного прекращения всех типов приступов в 8% из выборки $n=52$ и прекращения вторично-генерализованных приступов в 31% из выборки $n=36$ (см. рис. 2).

Среди нежелательных явлений (НЯ), наряду с описанными ранее, выявлен достаточно высокий процент агрессивности (11,5%), которая была преходящей и во всех случаях потребовала снижения суточной дозировки перампанела, однако ни в одном случае не была произведена отмена ПЕР. Другие НЯ

Характер нежелательного явления	n (%)
Всего пациентов с нежелательными явлениями*	16 (30,1%)
Агрессивность	6 (11,5%)
Сонливость	5 (9,6%)
Шаткость походки	3 (5,8%)
Плаксивость	3 (5,8%)
Снижение аппетита	2 (3,8%)
Раздражительность	2 (3,8%)
Заторможенность	2 (3,8%)
Головокружение	2 (3,8%)
Нервозность	1 (1,9%)
Чувство жара	1 (1,9%)
Страхи	1 (1,9%)
Головная боль	1 (1,9%)

Таблица 4. Нежелательные явления при приеме перампанела.

* У одного пациента могло быть несколько нежелательных явлений, развившихся последовательно или одновременно.

встречались с незначительной частотой (сонливость – 9,6%, шаткость походки – 5,8%, плаксивость – 5,8%; все остальные: головокружение, снижение аппетита, раздражительность, заторможенность отмечены с частотой менее 5% (см. табл. 4). Медиана последней эффективной дозы ПЕР из общей выборки $n=52$ составила 6 мг/сут. Понижение суточной дозировки в связи с развитием НЯ было проведено в 13,5% ($n=7$). У 4 пациентов (7,7%) ПЕР

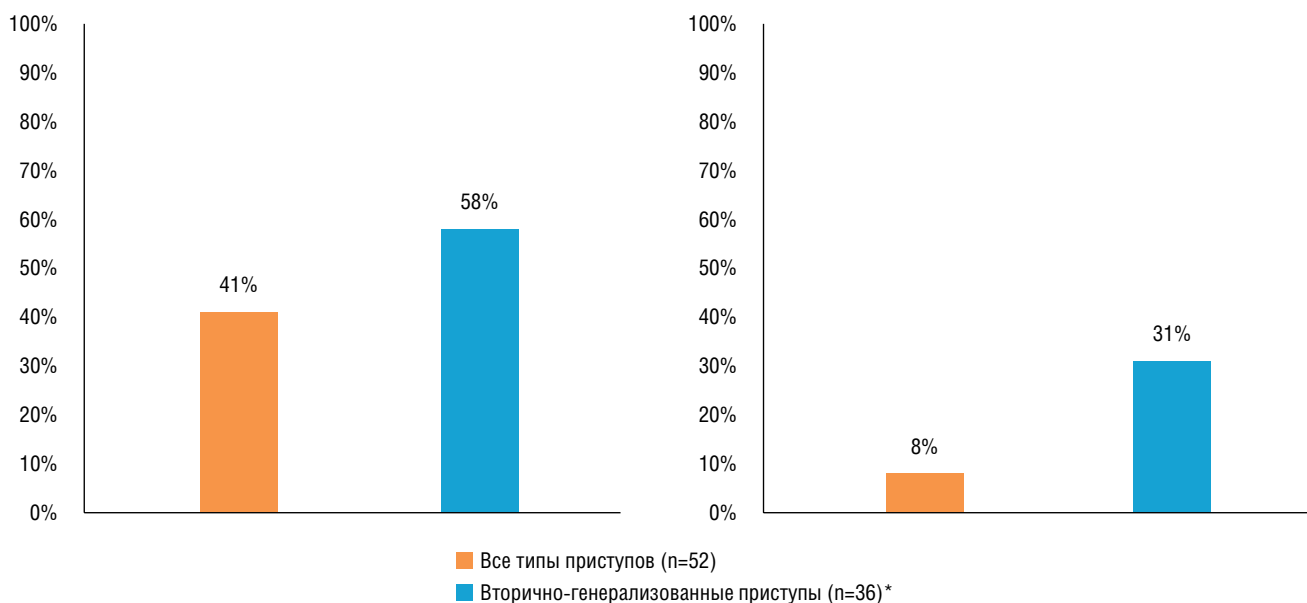


Рисунок 2. Доля пациентов, ответивших на терапию перампанелом в комбинации с 1-4 ПЭП.

* группа с вторично генерализованными приступами включала пациентов с изолированными ВГСП (n=8) и сочетание ВГСП с парциальными (n=28) – см. таблицу 2.



Рисунок 3. Динамика показателей общего состояния здоровья. 73% пациентов отмечали улучшение качества жизни. У 15,4% пациентов качество жизни оставалось без изменений (n=52).

был отменен в связи с развитием заторможенности (n=2), снижением аппетита (n=1) и сонливостью (n=1). На фоне проводимой терапии качество жизни у 73% пациентов улучшилось, в 15,4% наблюдений оста-

лось без изменений. По опроснику о состоянии здоровья пациентов наивысший эффект был достигнут по показателям: благополучие, настроение, энергичность (см. рис. 3).

Диагноз	Возраст	Пол	Терапия (мг/сут.)
Симптоматическая лобная эпилепсия	13	М	ВК 1050, ЛЕВ 4500, ЛСМ 300, ПЕР 6 – не менялась
Симптоматическая лобная эпилепсия	20	Ж	ЛЕВ 2000, ЛТД 200, ПЕР 8-2=6
Симптоматическая лобная эпилепсия	36	М	ВК 1500, ЛТД 200, ПЕР 8-2=6
Симптоматическая лобно-височная эпилепсия	27	М	ВК 1500, ПЕР 8-2=6
Симптоматическая височная эпилепсия	50	Ж	ВК 1500, ТПМ 100, ПЕР 8-2=6
Симптоматическая височная эпилепсия	31	М	ВК 600, ЛСМ 200, ФБ 100, ПЕР 8-2=6

Таблица 5. Характеристика группы пациентов, у которых во время лечения перампанелом наблюдалась агрессия: ВК – вальпроат, ЛЕВ – левитирацетам, ЛСМ – лакосамид, ЛТД – ламотриджин, ТПМ – топирамат, ФБ – фенобарбитал.

Как видно из таблицы 5, агрессивность регистрировалась только при симптоматической эпилепсии, в подавляющем большинстве случаев на суточной дозе ПЕР 8 мг, понижение ее до 6 мг позволило контролировать данное НЯ. Зависимости развития агрессии от возраста и приема сопутствующих ПЭП выявлено не было.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании промежуточные результаты свидетельствуют о высокой перспективности применения ПЕР при эпилепсии. В группе с фармакорезистентной фокальной эпилепсией на период 6 мес. удалось добиться полного отсутствия припадков в 8% (n=4), вторично-генерализованных судорожных припадков (ВГСП) – в 31% (у 11 из 36 пациентов с ВГСП). В настоящем исследовании показатели свободы от приступов практически идентичны опубликованным ранее: ремиссия всех типов приступов на период 1 год получена в 5,3% [17], а по результатам исследования B. J. Steinhoff с соавт. (2014) приступы не регистрировались в 14% [23], также подтвержден максимальный эффект при применении ПЕР в отношении ВГСП. В открытой фазе исследования G. L. Krauss с соавт. (2014) при фокальной эпилепсии к концу второго года применения перампанела в качестве дополнительной терапии было достигнуто снижение частоты ВГСП более чем на 90% [17]. Перампанел оказался эффективным в терапии первично-генерализованных тонико-клонических припадков: за период поддерживающей терапии (в сроки с 23-ю по 159-ю нед. исследования) удалось достигнуть свободы от генерализованных судорожных приступов в 30% наблюдений [14]. Медиана эффективной суточной дозы ПЕР в данном исследовании составила 6 мг, которая близка к опубликованным ранее 7,7 мг (4-15 мг) [23]. Специально проведенный анализ не позволил выделить максимально эффективную комбинацию с ПЕР, так как препарат проявил свои лечебные свойства независимо от сопутствующего ПЭП.

Отмена ПЕР проведена всего в четырех случаях (7,7%) в связи с развитием НЯ (заторможенность (n=2), снижение аппетита (n=1), сонливость (n=1)). Как видно по характеру НЯ – они не были жизнеугрожающими, поэтому можно предположить, что истин-

ными факторами, приведшими к отмене ПЕР, являлись высокая стоимость препарата, неуверенность пациента в его эффективности либо нежелание дальнейшего подбора терапии.

Настоящее исследование подтвердило хорошую переносимость ПЕР: НЯ были зарегистрированы всего в 30,1% наблюдений (n=16). Единственное НЯ, такое как агрессия, наблюдалось в 11,5% (n=6), все остальные НЯ выявлялись с частотой менее 10%, среди которых наиболее частыми были сонливость (9,6%), шаткость походки (5,8%), плаксивость (5,8%). В целом процент НЯ в данном исследовании был меньший, чем в опубликованных ранее, вероятно в связи с тем, что не было жесткого протокола, а при появлении минимальных признаков НЯ врач сразу же предпринимал необходимые действия: объяснял пациенту о необходимости приема препарата на ночь, в некоторых случаях временно снижалась доза ПЕР, либо даже на несколько дней назначалась схема приема ПЕР через день. Агрессивность, наблюдаемая у каждого десятого пациента, была преходящей, возникала на суточной дозировке 8 мг и для ее коррекции ни в одном наблюдении не потребовалась отмена ПЕР. В подавляющем большинстве случаев она регрессировала при снижении суточной дозы до 6 мг. Проведенные ранее исследования зафиксировали агрессивность в качестве НЯ при применении ПЕР преимущественно у подростков [21], в отличие от результатов, полученных в РФ – только один пациент из шести был подростком (возможно, это было обусловлено немногочисленностью общего количества подростков в выборке). Данная подгруппа характеризовалась наличием симптоматической эпилепсии с лобно- или височно-долевой локализацией эпилептического очага и отсутствием связи с приемом определенного ПЭП. Пятеро из шести пациентов с агрессией принимали ВК в составе политерапии, однако такие психиатрические побочные эффекты как депрессия, психоз, раздражительность/эмоциональная лабильность для пациентов, принимающих ВК, не характерны [19]. Учитывая высокий процент данного НЯ, рекомендуется целенаправленно собирать анамнез о наличии психических/поведенческих проблем у пациента в прошлом и обращать на них повышенное внимание: активно мониторировать возможные проявления агрессии.

В целом, пациенты очень положительно оценивали применение ПЕР в составе комплексной терапии: у 73% качество жизни улучшилось, а у 15,4% — осталось без изменений. В заполненных анкетах больные эпилепсией отметили улучшение настроения, чувство благополучия, прилив энергии. Пациенты не отметили влияния ПЕР на когнитивные функции, что согласуется с результатами исследования К. J. Meador и соавт. (2016), показавшего минимальное влияние ПЕР на когнитивные функции по сравнению с плацебо [18].

Заключение

Таким образом, ПЕР оказался эффективным при лечении резистентных форм фокальной эпилепсии, снижая частоту приступов в среднем на 76% ко второму месяцу лечения. Препарат оказывал свое терапевтическое действие при всех типах парциальных приступов, с максимальной эффективностью при ВГСП. Наряду с хорошим клиническим эффектом ПЕР продемонстрировал вполне удовлетворительный и предсказуемый профиль безопасности. Известно, что при фармакорезистентности обычно применяется комби-

нированная терапия, соответственно потенциально повышается риск развития НЯ, особенно нейротоксичность при сходном механизме действия ПЭП. Применение в этой ситуации новейших ПЭП, механизмы которых качественно отличаются от применявшихся ранее, позволяет индивидуализировать фармакотерапию и имеет высокие перспективы применения в особых группах пациентов (по возрасту, полу, сопутствующей соматической патологии и др.). Применение ПЕР в реальной клинической практике показало, что после дозы 4 мг следует оценить его эффективность, а дальнейшая титрация может осуществляться медленнее в два и более раз. Настоящее исследование показало, что в ситуации, когда врач волен в выборе дозы и скорости титрования, эффективность ПЕР была сопоставимой с опубликованными ранее результатами исследований, а переносимость — существенно лучше. Средняя доза ПЕР для взрослых пациентов составила всего 6 мг. Резюмируя, можно смело утверждать, что перампанел является препаратом дополнительной терапии для лечения фармакорезистентной эпилепсии с высокой эффективностью и хорошей переносимостью.

Литература:

1. Авакян Г. Н. Отечественная эпилептология: проблемы и возможные пути развития. Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов. СПб. 2015. 4-5.
2. Белоусова Е. Д. Эффективность и переносимость перампанела в качестве дополнительного препарата у подростков с резистентной парциальной эпилепсией: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Российской Федерации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 1: 27-33.
3. Власов П. Н. Фокальные эпилепсии: выбор противосудорожных препаратов у взрослых в поликлинических условиях. Неврология нейропсихиатрия психосоматика. 2016; Спецвыпуск 1: 4-10.
4. Гусев Е. И., Гехт А. Б., Хаузер В. А., Мильчакова Л. Е., Чурилин Ю. Ю. Эпидемиология эпилепсии в России. В кн. Современная эпилептология. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2011; 77-84.
5. Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2016; 277 с.
6. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2010; 720 с.
7. Карлов В. А., Беляев О. В., Власов П. Н., Жидкова И. А., Волков И. В. и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. Неврология нейропсихиатрия психосоматика. 2016; спецвыпуск 1: 11-17.
8. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. М. 2009; 252 с.
9. Лебедева А. В., Каймовский И. Л., Павлов Н. А., Гудкова А. А. Организация медицинской помощи больным эпилепсией в г. Москве и возможности терапии. В кн. Болезни мозга — медицинские и социальные аспекты. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2016; 481-489.
10. Мкртчян В. Р., Сергеев А. М., Почигаева К. И., Шлак И. А. Влияние на бюджет добавления перампанела к терапии больных эпилепсией в возрасте 12 лет и старше при парциальных приступах с вторичной генерализацией и без нее и при первично-генерализованных тонико-клонических приступах в условиях Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (2): 28-37. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037
11. Мухин К. Ю., Миронов М. Б., Петрухин А. С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 3-е изд. М. 2014; 375 с.
12. Berg A. T. Defining intractable epilepsy. Adv. Neurol. 2006; 97: 5-10.
13. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J. H., Elger C. E., Engel J. Jr., Forsgren L., French J. A., Glynn M., Hesdorffer D. C., Lee B. I., Mathern G. W., Moshé S. L., Perucca E., Scheffer I. E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014, 55 (4): 475-82.
14. 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; 85: 1-8.
15. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013; 54 (3): 551-563.
16. Hanada T., Hashizume Y., Tokuhara N., Takenaka O., Kohmura N. et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. Epilepsia. 2011; 52: 1331-1340.
17. Krauss G. L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. Epilepsia. 2014; 55: 1058-1068.
18. Meador K. J., Yang H., Piña-Garza J. E., et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. Epilepsia. 2016; 57 (2): 243-251.
19. Mula M., Kanner A. M., Schmitz B., Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. Epilepsia. 2013; 54 (1): 199-203.
20. Panayiotopoulos C. P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Revised second edition. Springer. 2010; 654 p.
21. Renroe B., Yang H., Williams B. Interim efficacy and safety analysis of adjunctive perampanel in the adolescent population from the extension phase of 3 double-blind, placebo-controlled phase 3 (core) studies in patients with refractory partial-onset seizures. 42nd Annual Meeting of the Child

Neurology Society; 30 Oct 2 Nov 2013; Austin., TX, USA, 2013.

22. Rogawski M. A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*. 2011; 11: 56-63.

References:

1. Avakyan G. N. Domestic Epileptology: problems and possible ways of development. Epileptology in neurosciences system. Collection of materials [Otechestvennaya epileptologiya: problemy i vozmozhnye puti razvitiya. Epileptologiya v sisteme neyronauk. Sbornik materialov (in Russian)]. SPb. 2015. 4-5.
2. Belousova E. D. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 1: 27-33.
3. Vlasov P. N. *Nevrologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika*. 2016; 1: 4-10.
4. Gusev E. I., Gekht A. B., Khauzer V. A., Mil'chakova L. E., Churilin Yu. Yu. Epidemiology of epilepsy in Russia. Proc. Modern Epileptology. Ed. El Gusev, AB Hecht [Epidemiologiya epilepsii v Rossii. V kn. Sovremennaya epileptologiya. Pod red. E. I. Guseva, A. B. Gekht (in Russian)]. Moscow. 2011; 77-84.
5. Zenkov L. R. Non-paroxysmal epileptic disorders [Neparoksizmal'nye epilepticheskie rasstroystva (in Russian)]. Moscow. 2016; 277 s.
6. 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.
7. Karlov V. A., Belyaev O. V., Vlasov P. N., Zhidkova I. A., Volkov I. V. et al. *Nevrologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika*. 2016; 1: 11-17.
8. Kissin M. Ya. Clinical Epileptology [Klinicheskaya epileptologiya (in Russian)]. Moscow. 2009; 252 s.
9. Lebedeva A. V., Kaimovskii I. L., Pavlov N. A., Gudkova A. A. Organization of medical care for patients with epilepsy in Moscow and treatment options. Proc. Diseases of the brain – the medical and social aspects. Ed. El Gusev, AB Hecht [Organizatsiya meditsinskoi pomoshchi bol'nyh epilepsiei v g. Moskve i vozmozhnosti terapii. V kn. Bolezni mozga –

23. Steinhoff B. J., Hamer H., Trinka E. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*. 2014; 108: 986-988.

10. Mkrtchyan V. R., Sergeev A. M., Pochigaeva K. I., Shpak I. A. Budget Impact Analysis Of Perampanel for Adjunctive Treatment in Epilepsy Patients 12 Years of Age and Older for Partial Onset Seizures with or without Secondary Generalization and Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in the Russian Federation. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (2): 28-37 (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037.
11. Mukhin K. Yu., Mironov M. B., Petrukhin A. S. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Guidelines for doctors. 3rd ed. [Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachei. 3-e izd. (in Russian)]. Moscow. 2014; 375 s.
12. Berg A. T. Defining intractable epilepsy. *Adv. Neurol*. 2006; 97: 5-10.
13. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J. H., Elger C. E., Engel J. Jr., Forsgren L., French J. A., Glynn M., Hesdorffer D. C., Lee B. I., Mathern G. W., Moshé S. L., Perucca E., Scheffer I. E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014, 55 (4): 475-82.
14. 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; 85: 1-8.
15. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54 (3): 551-563.
16. Hanada T., Hashizume Y., Tokuhara N., Takenaka O., Kohmura N. et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-

24. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: December 2013. NICE clinical guideline 137.

- receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 1331-1340.
17. Krauss G. L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia*. 2014; 55: 1058-1068.
18. Meador K. J., Yang H., Piña-Garza J. E., et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia*. 2016; 57 (2): 243-251.
19. Mula M., Kanner A. M., Schmitz B., Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 199-203.
20. Panayiotopoulos C. P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Revised second edition. Springer. 2010; 654 p.
21. Renroe B., Yang H., Williams B. Interim efficacy and safety analysis of adjunctive perampanel in the adolescent population from the extension phase of 3 double-blind, placebo-controlled phase 3 (core) studies in patients with refractory partial-onset seizures. 42nd Annual Meeting of the Child Neurology Society; 30 Oct 2 Nov 2013; Austin., TX, USA, 2013.
22. Rogawski M. A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*. 2011; 11: 56-63.
23. Steinhoff B. J., Hamer H., Trinka E. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*. 2014; 108: 986-988.
24. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: December 2013. NICE clinical guideline 137.

Сведения об авторе:

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

About the author:

Vlasov Pavel Nikolaevich – MD, Professor of Neurology of General Medical Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: Delegatskaya str., b. 20-1, Moscow, Russia, 127473. Tel.: +7(495)2612843. E-mail: vpn_neuro@mail.ru.

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ С ПРОДОЛЖЕННОЙ СПАЙК-ВОЛНОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ ВО СНЕ

Шидловская О.А., Белоусова Е.Д.

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

Резюме

В настоящий момент синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне (CSWS) активно изучаются во всем мире. Этиология синдромов может быть как генетической, так и связанной со структурными поражениями головного мозга (особенно таламуса) и пороками развития коры. В большинстве случаев персистирование паттерна продолженной спайк-волновой активности во сне приводит к нейрокогнитивной дисфункции. Рассматриваются два механизма интеллектуального регресса: нарушение процессов созревания мозга и эффект «дис-танционного торможения». Наиболее эффективным методом лечения считается сочетание гормональной терапии с антиэпилептическими препаратами. При своевременной диагностике и рациональной терапевтической тактике возможно восстановление нормального уровня развития ребенка. Но если с момента дебюта приступов прошло более 18 месяцев, как правило, улучшить интеллектуальные функции не удастся.

Ключевые слова

Эпилепсия, дети, продолженная спайк-волновая активность во сне, эпилептическая энцефалопатия, лечение.

Статья поступила: 13.10.2016 г.; в доработанном виде: 14.11.2016 г.; принята к печати: 16.12.2016 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

Шидловская О.А., Белоусова Е.Д. Эпилептические синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 58-66.

EPILEPSY SYNDROMES WITH CONTINUOUS SPIKE AND WAVE ACTIVITY DURING SLEEP

Shidlovskaya O. A., Belousova E. D.

FSBE HE N.I. Pirogov RNRMU MOH Russia

Summary

Syndromes with continuous spikes and waves during sleep (CSWS) are being actively studied now. Etiological factors include both genetic causes and structural brain disorders; frequently – the damage of the thalamus, and congenital malformations. In most cases, the persistence of CSWS pattern leads to a neurocognitive dysfunction. Two mechanisms of the intellectual regression are supposed: a violation of brain maturation processes and the effect of the remote inhibition. The most effective treatment is considered to be a combination of hormones and antiepileptic drugs. It is often possible to restore a normal level of child development in case of the early diagnosis and rational therapeutic tactics. However, if more than 18 months has passed since the onset of seizures, as a rule, intellectual functions can't be improved.

Key words

Epilepsy, children, continuous spike-wave activity during sleep, ESES/CSWS, epileptic encephalopathy, treatment.

Received: 13.10.2016; **in the revised form:** 14.11.2016; **accepted:** 16.12.2016.

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

Shidlovskaya O. A., Belousova E. D. Epilepsy syndromes with continuous spike and wave activity during sleep. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 4: 58-66 (in Russian).

Corresponding author

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

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

Введение

На сегодняшний день эпилептические синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне привлекают к себе внимание многих специалистов, что связано с улучшением диагностики, распространением знаний о данной патологии, появлением эффективных методов лечения и возможностью благоприятного исхода при правильной терапевтической тактике. Впервые влияние эпилептических разрядов во сне на когнитивные функции отметил Schwab R. S. 1939 г. И только спустя 30 лет, в 1971 г., Patry G. с соавт. описали ЭЭГ-феномен продолженной спайк-волновой активности во сне, или, как принято в международной практике, электрический эпилептический статус сна (Electrical status epilepticus during sleep – ESES) [15]. В настоящее время, согласно рекомендации Международной лиги по борьбе с эпилепсией, считается, что термины электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES) и продолженной спайк-волновой активности во сне (“continuous spike and waves during sleep” – CSWS) являются синонимами [3].

К эпилептическим синдромам, характеризующимся наличием CSWS, относится эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне, синдром Ландау-Клеффнера, также продолженная спайк-волновая активность может отмечаться при атипичном течении доброкачественных фокальных эпилепсий, при симптоматических фокальных эпилепсиях. Помимо вышеперечисленного, CSWS может сопровождать и другие заболевания (туберозный склероз, нейродегенеративные заболевания, опсоклонус-миоклонус синдром, синдром Ретта). Нельзя сказать, что в медицинской литературе существует дефицит информации по данной теме. Однако накопленных данных все еще недостаточно для того, чтобы до конца разобраться в этиологии, патогенезе и вопросах рационального лечения этих синдромов.

Эпидемиология

Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне встречается примерно в 0,5–0,6% случаев всех эпилепсий детского возраста, с некоторым преобладанием по частоте среди мальчиков [7].

Согласно определению Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy – ILAE), эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне является специфическим эпилептическим синдромом, характеризующимся наличием продолженной диффузной спайк-волновой активности в течение фазы медленного сна, дебютирующей вслед за появлением эпилептических приступов, исходом которой становится нейрокогнитивный дефицит [18]. Менее распространенным состоянием, ассоциированным с ESES, является синдром Ландау-Клеффнера. Он был впервые описан в 1957 г., как явление приобретенной сенсорной афазии, иногда сочетающееся с судорожным синдромом. В связи с отсутствием единых критериев заболевания точная распространенность не установлена. В группе из 440 детей с эпилепсией, контролируемых в амбулаторных условиях, только один пациент имел такой диагноз [8]. Мальчики страдают в два раза чаще, чем девочки [8]. Атипичная эволюция доброкачественных фокальных эпилепсий происходит примерно в диапазоне частот от 1,3–4,6% в крупных когортах пациентов [24]. Среди всех случаев эпилептических синдромов с CSWS симптоматические фокальные эпилепсии занимают примерно треть.

Этиология синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне

В одном из последних исследований по эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне были проанализированы данные 117 пациентов [6]. Установлено, что 45

из них имели полимикрогирию, шестеро – порэнцефалию, у 12 пациентов выявлена гидроцефалия, у одного – шизэнцефалия, у четырех – перинатальная гипоксия-ишемия, и у троих – церебральная атрофия. 38 пациентов изначально наблюдались с доброкачественными фокальными эпилепсиями детства, с последующей атипичной эволюцией синдромов. У восьми пациентов этиология осталась неясна. В другом исследовании по изучению этиологии CSWS с односторонней продолженной спайк-волновой активностью полимикрогирия отмечена у 11 из 21 пациента, у четырех – шунтированная гидроцефалия, и по три пациента имели порэнцефалические кисты и повреждения таламуса [9]. При прицельном обследовании 40 детей с полимикрогрией продолженная спайк-волновая активность обнаружена в 10% случаев [11]. Таким образом, полимикрогирия в значительном числе случаев ассоциирована с развитием CSWS.

Данные многих авторов показывают тесную связь раннего повреждения таламуса и активации эпилептиформных разрядов в стадию медленного сна. Специфичность поражения таламуса была доказана при сравнении ЭЭГ 100 пациентов с эпилепсией и CSWS с 47 пациентами с эпилепсией без CSWS. В результате выявлено, что перинатальные нарушения чаще отмечались в первой группе (48% против 19,2%) и повреждения таламуса преобладали также в первой группе (14% против 2,1%) [8]. В другом исследовании из 32 пациентов с пре- и перинатальным поражением таламуса потенцирование спайк-волновой активности в фазу медленного сна имели 29 (90,6%) пациентов. При изучении эффектов поражения конкретных зон таламуса определено, что ретикулярное ядро поражено чаще всего, в случаях развития CSWS оно оказалось вовлечено у 91% пациентов [7]. Помимо вышеперечисленного, в 10-15% случаев выявляются аномалии миелинизации [4]. Для синдрома Ландау-Клеффнера, доброкачественных фокальных эпилепсий детского возраста, структурная патология головного мозга не характерна.

С учетом большой доли пациентов, не имеющих структурного дефекта на МРТ, предполагается наличие у них генетической предрасположенности. Подтверждением этого являются случаи проявления патологии у монозиготных близнецов. В исследовании 2013 г. среди 117 пациентов с CSWS 10 (8,6%) имели положительный семейный анамнез по эпилепсии и 8 (6,8%) – фебрильных судорог [5]. Крупных исследований на эту тему не проводилось, имеются отдельные публикации. В группе из 13 пациентов с ESES были выявлены мутации в двух генах, кодирующих белки холинэргической передачи – CHRNA7 и PCYT1B. Ген PCYT1B дополнительно участвует в регуляции нейронального роста и ветвления аксонов [8]. Rudolf G. и соавт. предложили изучить молекулярные основы эпилептических син-

дромов с CSWS, с акцентом на гены SRPX2 и ELP4 [10]. У пациентов с доброкачественной фокальной эпилепсией с центрально-темпоральными спайками Doose H. и Baier W. идентифицировали ответственную мутацию в гене GRIN2A [20].

Примерно в 20% случаев этиология остается неизвестной, но важная роль в развитии CSWS отводится иммунным механизмам, доказательством чего является высокая терапевтическая эффективность применения кортикостероидов [8].

Патофизиологические механизмы развития синдромов с продолженной спайк-волновой активностью в фазу медленного сна

Основным механизмом развития CSWS предполагается патологическая активация импульсов кортикоталамической нейронной сети [23]. Разряды на ЭЭГ, которые выглядят как генерализованные, скорее всего исходят из одного первичного очага, вероятно, обусловленного активацией ретикуло-таламо-кортикальной системы с двусторонней синхронизацией через мозолистое тело. Также обсуждается роль генетически детерминированного нарушения созревания мозга в течение первых лет жизни, которое обуславливает гипервозбудимость нейронных сетей. Их локализация может определять клинические проявления формирующегося эпилептического синдрома [8].

Влияние эпилептической активности на когнитивное развитие

Патогенез развития нейрокогнитивной дисфункции сочетает в себе несколько механизмов. Основным звеном является необратимое нарушение созревания нейронных сетей, обусловленное персистированием патологической активности в возрасте от 1 до 8 лет. Отмечено, что чем раньше дебютирует заболевание и дольше существует, тем более выражен функциональный дефицит. Созревание нейронных сетей тесно связано с явлением нейрональной пластичности. Она обуславливает способности адаптироваться к изменениям окружающей среды для хранения информации в памяти и организовать нейрональные сети в ответ на внутренние и внешние раздражители. К структурам, ответственным за процессы консолидации памяти, стабилизацию ансамблей головного мозга, относятся цингулярная извилина, кора нижних отделов теменной доли, вентромедиальная префронтальная кора, предклинье [23]. Паттерном их деятельности является медленноволновая активность сна. Медленноволновая активность, в свою очередь, отвечает за процессы, лежащие в основе консолидации памяти, синаптического гомеостаза, информационной обработки, то есть за функцию пластичности мозга, необходимой в процессе обучения. Таким

Характеристика	Эпилептическая энцефалопатия с CSWS	Синдром Ландау-Клеффнера	Симптоматические фокальные эпилепсии с ESES
Возраст дебюта заболевания	2 месяца – 14 лет, пик – 4-5 лет	2-8 лет, пик – 3-6 лет [14]	Пик – с 2 лет
Наличие приступов	80%	70-80%	Нет данных
Семиология приступов	Ночные гемифациальные и фациобрахиальные приступы, атипичные абсансы, негативный миоклонус, характерно появление приступов атонических падений. Тонические приступы – критерий исключения диагноза	Простые моторные, атипичные абсансы, вторично-генерализованные тонико-клонические, оральные автоматизмы и гемиконвульсии. Не тяжелые, редкие и легко поддаются контролю. Атонические приступы не характерны	Гемиклонические, вторично-генерализованные тонико-клонические, аутомоторные и др. приступы
Распространенность активности на ЭЭГ	Диффузная или региональная, часто с акцентом в лобной области	Односторонняя или явно латерализованная в центротемпоральных, задневисочных и теменно-затылочных областях	Чаще региональная
Нейрокогнитивное развитие до дебюта эпилепсии	Нормальное у 2/3 пациентов [7]	Нормальное у 100%	Наличие когнитивных нарушений
Возраст нейрокогнитивного регресса	5-6 лет [16]	Нет данных	Через 2-3 года после дебюта приступов
Спектр нейрокогнитивных нарушений	Моторная афазия, нарушение поведения, обучения, памяти, внимания, общения, двигательные расстройства, чаще они носят тяжелый характер [26]	Слуховая агнозия, с тотальной афазией. Раздражительность, синдром гиперактивности, аутистическое поведение [10]	Сочетание задержки развития с нейрокогнитивным регрессом

Таблица 1. Клиническая характеристика синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне.

образом, CSWS может представлять модель клинических эффектов эпилептической активности во время сна, которая нарушает локальные нейрональные процессы, следствием чего является нейрокогнитивная дисфункция.

Доказательством вышеописанного являются результаты функциональной MPT 12 пациентов с CSWS. У всех пациентов была выявлена активация перисильвиарной области, островковой доли, поясной извилины, префронтальной коры и таламуса. Параллельно дезактивация определялась в предклинье, в теменной коре и в хвостатых ядрах. Учитывая участие перисильвиарной области в акустическом восприятии и речевом развитии, коры островной доли и поясной извилины в формировании рабочей памяти, самоконтроле, эмоциональной обработке и социальном познании, а также перисильвиарной, префронтальной коры и поясной извилины в формировании памяти, высказаны предположения о воздействии хронической дисфункции этих нейронных сетей на процессы нейропластичности [8].

Другой механизм, способствующий возникновению нейропсихических нарушений, рассматривается в «гипотезе ингибирования нейрональных сетей». Недавние исследования показывают, что ней-

рофизиологические эффекты CSWS не ограничены зоной эпилептического очага, а распространяются на прилегающие области мозга, оказывая долгосрочные последствия на его функции, организацию и созревание с помощью механизма дистанционного (удаленного) торможения [22]. Согласно гипотезе активация в одном регионе коры тормозит подкорковые системы возбуждения, что приводит к широко распространенному снижению активности коры других регионов. De Tiege X. и соавт. выполнили позитронно-эмиссионную томографию 18 пациентам с CSWS. У 10 пациентов обнаружены регионы гиперметаболизма, локализованные максимально в теменно-височном переходе, а также все они имели гипометаболизм в лобных областях. Авторы предполагают, что снижение метаболизма в лобных долях может объяснить происхождение синдрома дефицита внимания или когнитивной дисфункции при CSWS. Кроме того, было выявлено отсутствие гиперметаболических очагов у пациентов, получивших лечение кортикостероидами. Локальный гиперметаболизм может быть маркером активной фазы CSWS. На фоне терапии во время фазы восстановления очаг локального гиперметаболизма в некоторых случаях исчезает [14].

Клиническая картина

Клиническая картина синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне сходна. Она характеризуется наличием возраст-зависимого дебюта заболевания, сочетанием эпилептических приступов и нейрокогнитивного регресса (см. табл. 1).

Клиническая картина классического течения роландической эпилепсии и доброкачественной затылочной эпилепсии широко известна и не требует дополнительного описания. При атипичной эволюции данных синдромов характерно раннее начало заболевания, появление новых приступов с высокой частотой, увеличение числа межприступных разрядов во время бодрствования и сна, двусторонние пик-волновые комплексы преимущественно в передних отделах мозга, частые генерализованные разряды, резистентность к антиэпилептической терапии [17].

В развитии эпилептической энцефалопатии выделяют следующие клинические стадии:

1. Стадия покоя (от рождения до дебюта эпилепсии) – без патологической активности на ЭЭГ, когнитивные функции не нарушены;

2. Продромальная стадия (от начала приступов до появления регресса навыков) характеризуется появлением редких, как правило, легко протекающих приступов, с сочетанием не более двух типов у 80% пациентов, на межприступной ЭЭГ регистрируются нечастые спайки и медленные волны;

3. Острая стадия (от начала регресса до прекращения приступов), в которую появляются новые типы приступов, их частота нарастает;

4. Резидуальная стадия (после прекращения приступов), когда снижается индекс эпилептической активности на ЭЭГ, останавливается регресс, и ребенок может постепенно набирать навыки [7].

В небольшом исследовании на девяти пациентах было установлено, что стадия покоя продолжается примерно два года, продромальный период длится 3,9 лет, острая стадия – 2,9 лет. Важность периодизации заболевания заключается в неодинаковой восприимчивости к терапии в разных стадиях. Это имеет принципиальное значение при проведении исследований по сравнительной эффективности препаратов [7].

Электроэнцефалографическая картина при синдромах с CSWS

Первые описания CSWS указывали, что спайк-волновые разряды должны быть двусторонними, симметричными или диффузными. Но при более тщательном анализе замечено, что даже симметричные разряды могут продемонстрировать некоторую степень асимметрии и эта находка поддерживает представление о наличии основного фокуса со вторичной билатеральной синхронизацией [8]. При сравнении ЭЭГ пациентов с региональной CSWS и с двусторонним синхронным, непрерывным или перемежающимся, иногда мультифокальным пат-

терном, было установлено, что прогноз этих больных зависит от этиологии, а не от формы активности на ЭЭГ. По версии исследователей, региональная CSWS может быть частью классической в начальный период развития с последующим переходом в диффузную активность, либо региональная CSWS может возникать после подавления активности в случае рецидивирования [5]. Было доказано, что активация продолженной эпилептиформной активности во сне в одном полушарии может привести к нейropsychологической дисфункции, аналогично как и двусторонний или диффузный паттерн [9].

В «Руководстве по ЭЭГ при энцефалопатии, ассоциированной с CSWS/ESES у детей», опубликованном в 2009 г., были предложены следующие критерии продолженной спайк-волновой активности во сне: значительная активация разрядов во время NREM-сна (и иногда в REM-сон) со спайк-волновым индексом, составляющим не менее 50%, эпилептиформная активность на ЭЭГ во время бодрствования и сна может быть фокальной, мультифокальной, унилатеральной, асимметричной или симметричной билатеральной, а также диффузной, паттерн CSWS может быть продолженным, фрагментированным или периодическим [19]. Определение Международной лиги по борьбе с эпилепсией не указывает на какой-то определенный уровень индекса эпилептической активности, необходимый для установления диагноза CSWS [8]. Некоторые авторы считают критическим уровнем более 85%, а другие – уже более 25%. Исследование пациентов с индексом эпилептиформной активности доброкачественных эпилептиформных разрядов детства (ДЭРД) не менее 30% во сне с пятилетним катамнезом показало эволюцию в эпилептическую энцефалопатию в 66% случаев, в 49% – в эпилепсию с эпилептическим электрическим статусом во сне и в 17% – в когнитивную эпилептиформную дезинтеграцию [1]. Кроме того, у пациентов с наличием клинических проявлений заболевания и картиной продолженной спайк-волновой активности во сне значение индекса менее 85% обнаруживается в более чем одной трети случаев. А также конкретные значения индекса могут различаться с течением времени [8].

Существуют различные способы определения индекса спайк-волновой активности, такие как:

- определение суммы всех спайк-волновых разрядов в минутах, умноженной на 100 и деленной на продолжительность медленного сна в минутах;
- подсчет спайк-волновых разрядов в единицу времени;
- подсчет суммарного времени, занятого спайк-волновыми разрядами, с интервалами не более 3 сек. в 10-минутных эпохах и др.

Одни исследователи подсчитывают индекс на протяжении всего сна, другие – только в течение стадии медленного сна, третьи – вычисляют индекс в первые 30 мин. первой и заключительной стадий мед-

ленного сна [7,10]. Существует мнение о том, что индекс эпилептической активности, подсчитанный в течение первых 5 мин. NREM-сна, практически не отличается от такого же значения, подсчитанного за всю ночь. Такие несоответствия в подходах затрудняют сравнения результатов различных исследований.

Методы лечения

До настоящего времени стандартизированной схемы терапии синдромов с продолженной спайк-волновой активностью не разработано. В выборе препаратов и схем лечения каждый врач опирается на собственный опыт. Препаратами первой линии являются вальпроаты, этосуксимид, и бензодиазепины. Большинство исследователей придерживаются мнения о необходимости избегать применения фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина из-за возможного ухудшения состояния [21]. Inutsuka M. и др. отмечали, что комбинация вальпроевой кислоты с этосуксимидом была эффективна у 43% пациентов и этот эффект был постоянным во всех случаях. Вопреки этим результатам, Kramer U. и соавт. сообщили, что вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат и этосуксимид не имеют никакого эффекта, и наиболее эффективными противозепилептическими препаратами являются леветирацетам и клоназепам [26]. В 2013 г. в результате проведенного исследования с участием 117 пациентов в качестве препаратов первой линии были рекомендованы этосуксимид, клобазам и сультам. У 16 пациентов применялась комбинация антиэпилептической терапии с гормональной, что во всех случаях имело положительный эффект [6].

Все авторы сходятся во мнении об эффективности гормональной терапии, но каждый использует свою схему введения. Лечение гидрокортизоном в дозе 5 мг/кг/сут. в течение первого месяца, 4 мг/кг/сут. в течение второго месяца, 3 мг/кг/сут. в течение третьего месяца и 2 мг/кг/сут. в течение последующих девяти месяцев, с дальнейшей медленной отменой, суммарной продолжительностью до 21 мес. привело к сокращению числа приступов или нейропсихологическому улучшению в 34/44 (77,3%) случаев. При этом у 34 пациентов был достигнут полный контроль приступов, у 21 – нормализация ЭЭГ. Долгосрочная ремиссия отмечалась у 45% [7]. В ретроспективном отчете, где были проанализированы истории болезней восьми пациентов с синдромом Ландау-Клеффнера и двух пациентов с эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне, принимавших преднизолон (1 мг/кг в течение не менее шести месяцев), выявлено, что у всех, кроме одного, отмечалось улучшение речи, познания и поведения при катамнестическом наблюдении более четырех лет [21]. Также сообщается об эффективности применения АКТГ (80 МЕ ежедневно со снижением дозы на протяже-

нии трех месяцев) или преднизолона (2-5 мг/кг/сут. перорально). Все пациенты, получившие лечение кортикостероидами, как правило, имели положительный ответ – нормализацию ЭЭГ и улучшение нейропсихологических функций [22].

Считается, что эффект применения гормональной терапии может быть обусловлен увеличением периода полувыведения антиэпилептических препаратов, увеличением концентрации в крови, усилением их постсинаптического действия, ингибированием высвобождения возбуждающих аминокислот и поддержанием стабильного мембранного потенциала. Подобная терапевтическая стратегия приводит к контролю приступов и подавлению эпилептической активности [25].

De Negri M. и соавт. описали применение высоких доз ректального диазепама (1 мг/кг) у 16 детей с CSWS и синдромом Ландау-Клеффнера. Все пациенты показали значительное улучшение на ЭЭГ. Далее на протяжении 3-4 нед. они получали более низкие дозы диазепама (0,50-0,75 мг/кг/сут.). Положительный ответ был у 14 (88%), хотя пятеро, в конечном счете, имели рецидив, что потребовало повторных курсов лечения. Десять из них прошли нейропсихологическое тестирование через 6 мес. У семи было отмечено улучшение когнитивных способностей, у одного – без каких-либо изменений, у двух состояние ухудшилось. Хотя авторы сообщили, что этот режим хорошо переносится и отмечаются лишь умеренные побочные эффекты, включая сонливость, гипотонию и возбудимость, в других исследованиях указано, что у многих детей появляется нарушение поведения и расторможенность [14].

По мнению некоторых исследователей, наличие высокого индекса эпилептической активности во сне в сочетании с трудностями школьного или дошкольного обучения у детей с доброкачественными фокальными эпилепсиями, а также признаками возможной атипичной эволюции этих синдромов, является наиболее важным критерием, который определяет необходимость использования стероидов или высоких доз диазепама. В остальных случаях можно обойтись без этих препаратов [24].

Описаны небольшие группы пациентов, которые получили терапию внутривенными иммуноглобулинами. Положительный эффект отмечен у троих из девяти пациентов с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Кроме того, нейропсихологическое развитие было улучшено у одного пациента. Однако малый опыт применения, скудные данные об эффективности в сочетании с высокой стоимостью лечения делают их роль в терапии неопределенной [8]. Эффективность кетогенной диеты была оценена у пяти пациентов с фармакорезистентным электрическим эпилептическим статусом медленного сна (применение гормонов у них ранее оказалось неэффективно). И только в одном случае удалось добиться полного прекращения ESES. У одного пациента

был достигнут частичный ответ, у остальных – четко-го улучшения не получено [21].

Предполагается, что перспективными методами лечения CSWS являются транскраниальная стимуляция постоянными токами [13] и фармакологическая кома с фенобарбиталом, но описаны лишь единичные случаи использования данной терапии [21]. Среди хирургических методов лечения применяют субпиальные насечки, фокусную резекцию эпилептогенной зоны, гемисферэктомию и каллозотомию. Субпиальные насечки представляют собой множество мелких поверхностных параллельных разрезов в коре, что теоретически должно повреждать только местные кортико-кортикальные связи без нарушения вертикальной цитоархитектоники. Сообщалось, что подобное оперативное вмешательство привело к восстановлению соответствующего возрасту уровня речи у семи пациентов из 14 с синдромом Ландау-Клеффнера. У детей с большей продолжительностью симптомов до операции имелось значительно меньше шансов на улучшение, чем у пациентов с меньшей продолжительностью заболевания [7].

Прогноз

Чаще всего при эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне приступы прекращаются к периоду полового созревания [7]. Индекс эпилептической активности уменьшается, далее она регистрируется только во сне и постепенно замещается физиологическими паттернами примерно к 11 годам. Это происходит одновременно с прекращением приступов, хотя возможно продолжение существования и после прекращения приступов. Первоначальный когнитивный регресс в итоге стабилизируется, а в дальнейшем у некоторых пациентов возможно умеренное улучшение когнитивных функций, хотя во многих случаях остается тяжелый резидуальный дефект [13]. Нормальное речевое развитие и интеллект по долгосрочному на-

блюдению отмечается только у 10-40% детей [22]. Прогноз напрямую зависит от времени существования CSWS: чем оно длительнее, тем хуже исход заболевания. В исследовании, включавшем 30 человек, было показано, что при существовании CSWS менее 13 мес. у большинства пациентов не оставалось никаких последствий со стороны познавательных функций. При продолжительности заболевания более 18 мес. уже отмечались значительные интеллектуальные нарушения даже после избавления от эпилептической активности [12]. Раннее улучшение картины ЭЭГ на фоне антиэпилептической терапии может благоприятно сказываться на когнитивных функциях.

При синдроме Ландау-Клеффнера с катамнезом более 10 лет только у 18% пациентов имелось полное восстановление речевых функций, умственная отсталость отмечалась у 64% пациентов. Неблагоприятный прогноз связан с более ранним дебютом (до четырех лет), длительностью заболевания более одного года, предшествующей речевой задержкой и упорным сохранением высокого индекса эпилептической активности в течение заболевания [11].

В редких случаях возможен и благоприятный исход. Описаны четыре пациента с дебютом заболевания в 2, 9, 9 и 13 лет, двое из них имели диагноз атипичного течения роландической эпилепсии, один – атипичное течение синдрома Панайотопулоса, один – синдром Янца. Все имели CSWS на ЭЭГ, и ни у кого не было обнаружено аномалий на МРТ головного мозга. Продолженная спайк-волновая активность на ЭЭГ была обнаружена к 6, 12, 12, 14 годам. Персистирование паттерна CSWS отмечалось не менее чем два года. В трех случаях он имел региональный характер, а в одном – диффузный. Отсроченная нейropsychологическая оценка всех пациентов показала результаты в пределах нормального диапазона и ухудшения состояния не наблюдалось в течение их среднего периода наблюдения продолжительностью 14 лет [2].

Литература:

1. Ермоленко Н. А., Ермаков А. Ю., Бучнева И. А., Уварова М. В., Захарова Е. И. Эпилепсия с продолженной эпилептиформной активностью во сне у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010 (11): 10-14.
2. Bebek N., Gürses C., Baykan B., Gökyiğit A. Lack of prominent cognitive regression in the long-term outcome of patients having Electrical Status Epilepticus During Sleep with different types of epilepsy syndromes. Clinical EEG and Neuroscience. 2015; 46 (3): 235-242.
3. Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J., Buchhalter J., Cross J. H., van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T. A., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I. E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAEC Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010 Apr;51(4):676-85.
4. Buzatu M., Bulteau C., Altuzarra C., Dulac O., Bogaert P. V. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. Epilepsia. 2009; 50 (7): 68-72.
5. Caraballo R., Fortini S., Flesler S., Pasteris M. C., Caramuta L., Portuondo E. Encephalopathy with status epilepticus during sleep: Unusual EEG patterns. Seizure. 2015; 25: 117-125.
6. Caraballo R., Veggioni P., Kaltenmeier M. C., Piazza E., Gamboni B., Avaria M. F., Noli D., Adi J., Cersosimo R. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. Epilepsy Research. 2013; 105: 164-173.
7. Fernandez I. S., Chapman K. E., Peters J. M., Harini C., Rotenberg A., Loddenkemper T. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. Hindawi Publishing Corporation. Epilepsy Research and Treatment. 2013; Article ID 583531:12.

8. Fernandez I. S., Loddenkemper T., Peters J. M., Sanjeev V., Kothare S. V. Electrical Status Epilepticus in Sleep: Clinical Presentation and Pathophysiology. Review Article. *Pediatric Neurology*. 2012; 47: 390-410.
9. Fortini S., Corredera L., Pastrana A. L., Reyes G., Fasulo L., Caraballo R. H. Encephalopathy with hemi-status epilepticus during sleep or hemi-continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A study of 21 patients. *Seizure*. 2013; 22: 565-571.
10. Galanopoulou A. S., Bojko A., Lado F., Moshe S. L. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain and Development*. 2000; 22: 279-95.
11. Hughes J. R. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. *Epilepsy & Behavior*. 2011; 20: 247-253.
12. Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern H., Zelnik N., Nissenkorn A., Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2009; 50: 1517-24.
13. Loddenkemper T., Fernandez I. S., and Peters J. M. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *Journal of Clinical*

- Neurophysiology*. 2011; 28 (2): 154-164.
14. Nickels K., Wirrell E. Electrical Status Epilepticus in Sleep. Elsevier Inc. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2008; 15: 50-60.
15. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol*. 1971 Mar;24(3):242-52.
16. Peltola M. E., Liukkonen E. et al. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia*. 2011; 52 (3): 602-609.
17. Pesántez-Ríos G., Martínez-Bermejo A., Arcas J., Merino-Andreu M., Ugalde-Cantrot A. The atypical developments of rolandic epilepsy are predictable complications. *Revista de Neurologia*. 2015; 61 (3): 106-113.
18. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug; 30(4):389-99.
19. Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*. 2009; V.50 (Suppl 7); P.13-7.
20. Schmitt B. Sleep and Epilepsy Syndromes. *Neuropediatrics*. 2015; 46: 171-180.

21. Singhal N. S., Sullivan J. E. Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. *ISRN Neurology*. 2014; Article ID 619079:6.
22. Striano P., Capovilla G. Epileptic Encephalopathy with Continuous Spikes and Waves During Sleep. *Epilepsy (CW Bazil, section editor)*. *CurrNeuroSci Rep*. 2013; 13: 360.
23. Supekar K., Uddin L. Q., Prater K., Amin H., Greicius M. D., Menon V. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *Neuroimage*. 2010; 52: 290-301.
24. Uliel-Sibony S., Kramer U. Benign childhood epilepsy with Centro-Temporal spikes (BCECTSs), electrical status epilepticus in sleep (ESES), and academic decline – How aggressive should we be? *Epilepsy & Behavior*. 2015; 44: 117-120.
25. Yuan Q., Li F., Zhong H. Early diagnosis, treatment and prognosis of epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep. *Int J. Clin. Exp. Med*. 2015; 8 (3): 4052-4058.
26. Yilmaz S., Serdaroglu G., Akcay A., Gokben S. Clinical characteristics and outcome of children with electrical status epilepticus during slow wave sleep. *J PediatrNeurosci*. 2014; 9 (2): 105-9.

References:

1. Ermolenko N. A., Ermakov A. Yu., Buchneva I. A., Uvarova M. V., Zakharova E. I. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2010 (11): 10-14.
2. Bebek N., Gürses C., Baykan B., Gökyiğit A. Lack of prominent cognitive regression in the long-term outcome of patients having Electrical Status Epilepticus During Sleep with different types of epilepsy syndromes. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2015; 46 (3): 235-242.
3. Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J., Buchhalter J., Cross J. H., van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T. A., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I. E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAEC Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
4. Buzatu M., Bulteau C., Altuzarra C., Dulac O., Bogaert P. V. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*. 2009; 50 (7): 68-72.
5. Caraballo R., Fortini S., Flesler S., Pasteris M. C., Caramuta L., Portuondo E. Encephalopathy with status epilepticus during sleep: Unusual EEG patterns. *Seizure*. 2015; 25: 117-125.
6. Caraballo R., Veggioni P., Kaltenmeier M. C., Piazza E., Gamboni B., Avaria M. F., Noli D., Adi J., Cersosimo R. Encephalopathy with

- status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Research*. 2013; 105: 164-173.
7. Fernandez I. S., Chapman K. E., Peters J. M., Harini C., Rotenberg A., Loddenkemper T. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. Hindawi Publishing Corporation. *Epilepsy Research and Treatment*. 2013; Article ID 583531:12.
8. Fernandez I. S., Loddenkemper T., Peters J. M., Sanjeev V., Kothare S. V. Electrical Status Epilepticus in Sleep: Clinical Presentation and Pathophysiology. Review Article. *Pediatric Neurology*. 2012; 47: 390-410.
9. Fortini S., Corredera L., Pastrana A. L., Reyes G., Fasulo L., Caraballo R. H. Encephalopathy with hemi-status epilepticus during sleep or hemi-continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A study of 21 patients. *Seizure*. 2013; 22: 565-571.
10. Galanopoulou A. S., Bojko A., Lado F., Moshe S. L. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain and Development*. 2000; 22: 279-95.
11. Hughes J. R. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. *Epilepsy & Behavior*. 2011; 20: 247-253.

12. Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern H., Zelnik N., Nissenkorn A., Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2009; 50: 1517-24.
13. Loddenkemper T., Fernandez I. S., and Peters J. M. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2011; 28 (2): 154-164.
14. Nickels K., Wirrell E. Electrical Status Epilepticus in Sleep. Elsevier Inc. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2008; 15: 50-60.
15. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol*. 1971 Mar;24(3):242-52.
16. Peltola M. E., Liukkonen E. et al. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia*. 2011; 52 (3): 602-609.
17. Pesántez-Ríos G., Martínez-Bermejo A., Arcas J., Merino-Andreu M., Ugalde-Cantrot A. The atypical developments of rolandic epilepsy are predictable complications. *Revista de Neurologia*. 2015; 61 (3): 106-113.
18. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug; 30(4):389-99.

19. Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*. 2009; V.50 (Suppl 7); P.13-7.
20. Schmitt B. Sleep and Epilepsy Syndromes. *Neuropediatrics*. 2015; 46: 171-180.
21. Singhal N. S., Sullivan J. E. Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. *ISRN Neurology*. 2014; Article ID 619079:6.
22. Striano P., Capovilla G. Epileptic Encephalopathy with Continuous Spikes and Waves During Sleep. *Epilepsy (CW Bazil, section editor)*. *CurrNeuroNeurosci Rep*. 2013; 13: 360.
23. Supekar K., Uddin L. Q., Prater K., Amin H., Greicius M. D., Menon V. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *Neuroimage*. 2010; 52: 290-301.
24. Uliel-Sibony S., Kramer U. Benign childhood epilepsy with Centro-Temporal spikes (BCECTs), electrical status epilepticus in sleep (ESES), and academic decline – How aggressive should we be? *Epilepsy & Behavior*. 2015; 44: 117-120.
25. Yuan Q., Li F., Zhong H. Early diagnosis, treatment and prognosis of epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep. *Int J. Clin. Exp Med*. 2015; 8 (3): 4052-4058.
26. Yilmaz S., Serdaroglu G., Akcay A., Gokben S. Clinical characteristics and outcome of children with electrical status epilepticus during slow wave sleep. *J PediatrNeurosci*. 2014; 9 (2): 105-9.

Сведения об авторах:

Шидловская Ольга Александровна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н. И. Пирогова, невролог Научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)4834407. E-mail: shidlovskaya.oi@yandex.ru.

Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

About the authors:

Shidlovskaya Olga Aleksandrovna – postgraduates of the department Nevrology, Neurosurgery and Medical Genetics, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Neurologist of the Research Clinical Institute of Pediatrics of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)4834407. E-mail: shidlovskaya.oi@yandex.ru.

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.

Депакин® Хроносфера

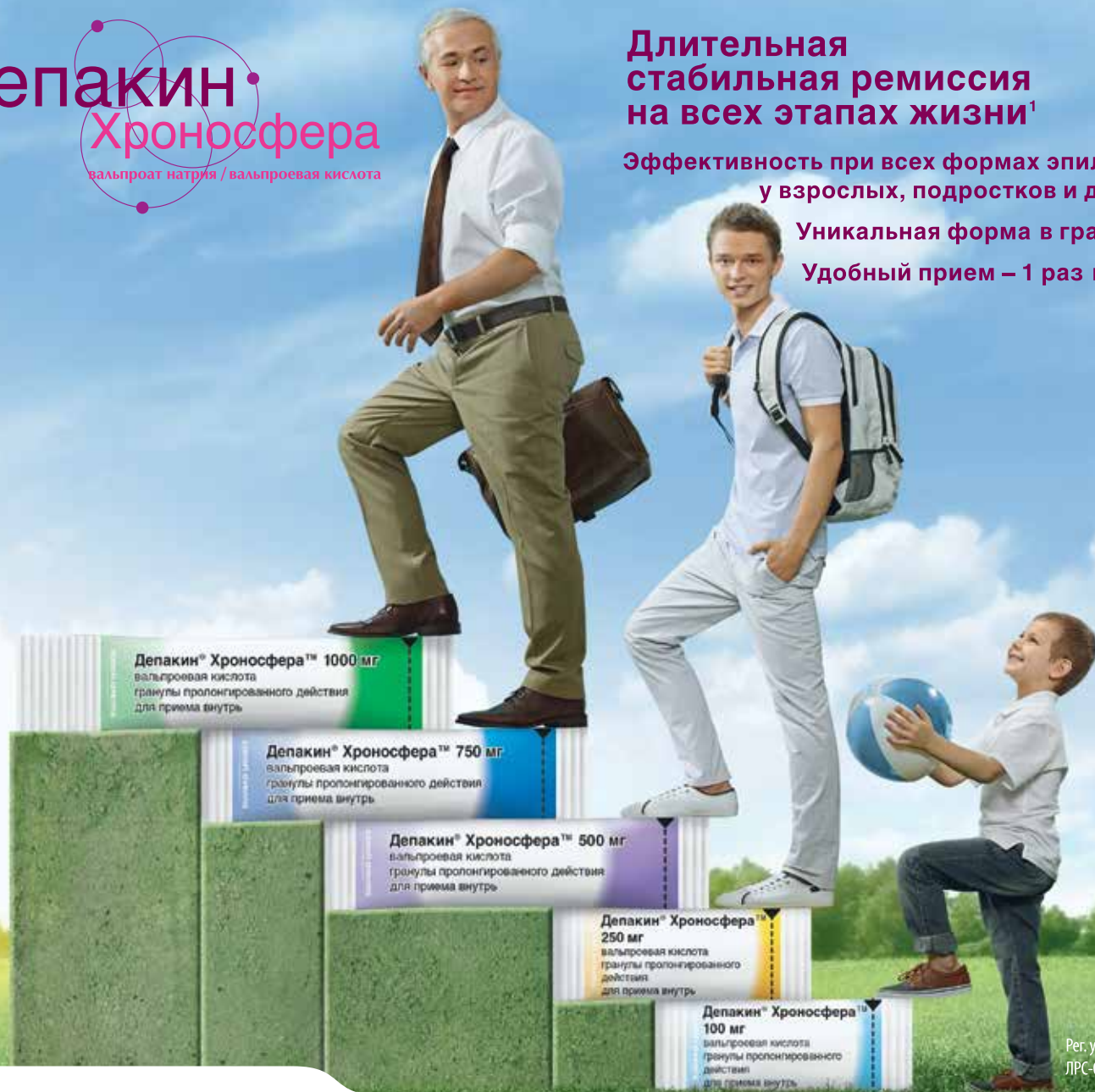
вальпроат натрия / вальпроевая кислота

**Длительная
стабильная ремиссия
на всех этапах жизни¹**

**Эффективность при всех формах эпилепсии
у взрослых, подростков и детей^{2,3}**

Уникальная форма в гранулах⁴

Удобный прием – 1 раз в день⁴



Рег. уд.:
ЛРС-005197/08

Вальпроат не должен применяться при беременности, у детей и подростков женского пола и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости, то есть его применение возможно в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит⁴.

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Вальпроевая кислота. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Вальпроат натрия, вальпроевая кислота. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Гранулы пролонгированного действия. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Противоэпилептический препарат.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. У взрослых: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами для лечения эпилептических приступов; лечения и профилактики биполярных аффективных расстройств. У детей: в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами для лечения эпилептических приступов. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к вальпроату или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата; острый и хронический гепатит; тяжелые заболевания печени в анамнезе у пациента и/или его близких кровных родственников; тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента; тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы; печеночная порфирия; установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент гамма-полимеразу, например синдром Альперса-Хуттенлофера; пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла; комбинация с мефлохином; комбинация с препаратами зверобоя продырявленного; детский возраст до 6 месяцев.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности: развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов, эпилептического статуса с развитием гипоксии во время беременности могут представлять особый риск как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода. Риск, связанный с применением препарата Депакин® Хроносфера™ во время беременности: экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия. Врожденные пороки развития: имеющиеся клинические данные продемонстрировали большую частоту возникновения малых и тяжелых пороков развития, в частности врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития конечностей и сердечно-сосудистой системы, гипоспадии, а также множественных пороков развития, затрагивающих разные системы органов, у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противоэпилептических препаратов. Нарушения психического и физического развития: показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказывать нежелательные эффекты на психическое и физическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. Внутриутробное воздействие вальпроата сопряжено у детей с высоким риском появления серьезных расстройств развития (до 30–40% случаев), а также врожденных пороков (около 10% случаев).

Вальпроат не должен применяться при беременности, у детей и подростков женского пола и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости, то есть его применение возможно в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит. Пациентка, которой назначена терапия вальпроатом, должна наблюдаться врачом, имеющим значительный опыт в лечении эпилепсии или биполярного расстройства. Необходима тщательная и взвешенная оценка преимуществ и рисков, связанных с применением вальпроата в следующих ситуациях: инициация терапии; оценка результатов проводимой терапии при повторных осмотрах; достижение пациенткой пубертатного возраста; наступление беременности или планирование беременности пациенткой.

Назначая вальпроат пациентке, убедитесь, что она или ее родственники информированы и понимают: 1) риски, связанные с приемом вальпроата во время беременности; 2) необходимость использования эффективной контрацепции; 3) необходимость регулярных посещений врача с целью контроля проводимого лечения; 4) необходимость немедленного обращения к врачу, если пациентка беременна или планирует беременность.

ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ. Можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Депакин® Хроносфера™, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Депакин® Хроносфера™ представляет собой лекарственную форму, которая особенно хорошо подходит для лечения детей или взрослых с затрудненным глотанием. Дети и подростки: эффективность применения препарата при лечении маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах у пациентов моложе 18 лет не оценивались. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Терапевтический риск. Анемия, тромбоцитопения. Тремор, экстрапиримидные расстройства, ступор, сонливость, судороги, нарушение памяти, головная боль, нистагм, головокружение. Обратимая и необратимая глухота. Тошнота, рвота, гиперплазия десен, стоматит, боли в эпигастрии, диарея. Реакции гиперчувствительности, обратимая дозозависимая алоpecia. Гипонатриемия, увеличение массы тела. Кровотечения и кровоизлияния. Нарушение функции печени. Дисменорея. Спутанность сознания, галлюцинации, агрессивность, жажда, депрессия. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10–12 часов после приема препарата, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем и поддержание эффективного диуреза. ФОРМА ВЫПУСКА. Гранулы пролонгированного действия 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. При температуре не выше 25 °C; в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ. 2 года. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. Отпускается по рецепту. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛРС-005197/08-061015. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Marson A. G. et al. The SANAD study. Lancet. 2007; 369: 1016–1026. 2. Лечение фокальных эпилепсий: роль вальпроевой кислоты (Депакина). Заключение экспертного совета // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 2. С. 97–98. http://www.pediatrjournal.ru/files/upload/mags/304/2010_2_2619.pdf. Дата обращения 19.05.2016. 3. NICE (National Institute of Clinical Excellence). Clinical guideline 20, 2004. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Депакин® Хроносфера ЛРС-005197/08-04.05.2016.

SANOFI

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22.
Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

SARU.VPA.16.03.0397

Информация адресована специалистам здравоохранения.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.eprussia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 544-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-РЕМОДУЛИРУЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭПИЛЕПСИИ НА ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Миранда А.А., Жаднов В.А.

ГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Резюме

Патологическая электрическая активность в различных корковых и подкорковых зонах, вызванная опухолью головного мозга, нарушает функционирование высших регуляторных центров. Эти биологические изменения во взаимосвязанных функциональных зонах головного мозга приводят к дисбалансу компенсаторных механизмов и влияют на прогноз заболевания. Цель – анализ спектральных характеристик электроэнцефалограмм и вариабельность сердечного ритма у больных с опухолями головного мозга, ассоциированными с эпилептическим синдромом. Материалы и методы. В исследовании приняли участие 72 больных в возрасте от 22 до 83 лет с диагнозом «опухоль головного мозга». Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия эпилептических приступов. В целях оценки функционального состояния были проведены статистический, геометрический и спектральный анализы кардиоинтервалограммы, а также когерентный и кросскорреляционный анализы электроэнцефалограммы. Результаты. Исследование выявило отличия спектральных и когерентных показателей средней амплитуды и мощности электроэнцефалограмм, а также статистический и геометрический показатель кардиоинтервалограмм у больных обеих групп. Заключение. Анализ частотно-амплитудных характеристик электроэнцефалограммы и кардиоинтервалографии позволяет оценить степень напряжения регуляторных систем различных корковых и подкорковых зон, пораженных опухолью головного мозга, и рекомендован как дополнительный метод исследования у больных с данным заболеванием.

Ключевые слова

Эпилепсия, опухоль головного мозга.

Статья поступила: 27.10.2016 г.; в доработанном виде: 29.11.2016 г.; принята к печати: 27.12.2016 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

Миранда А.А., Жаднов В.А. Функционально-ремодулирующее воздействие эпилепсии на опухоли головного мозга. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 68-73.

FUNCTIONAL RE-MODELING INFLUENCE OF EPILEPSY IN BRAIN TUMORS

Miranda A. A., Zhadnov V. A.

Ryazan State Medical University

Summary

*Pathological electrical activity in proximity as well as distant cortical and subcortical zones induced by brain tumors alter the functioning of higher regulatory centers. These bioelectric changes in intricately connected brain functional zones lead to misbalances in compensatory mechanisms in turn influencing unfavorable disease outcome. **Objective.** This study is aimed at analyzing electroencephalographic (EEG) spectral peculiarities of as well as the peculiarities of cardiac rhythm variability in patients with epilepsy associated brain tumors. **Materials and Methods.** 72 patients participated in the survey aged from 22 to 83 years, divided into 2 groups: Brain tumor patients with epileptic seizures and brain tumor patients without seizures. The patients included in the study were those admitted to the neurosurgical department at Ryazan state regional hospital. Statistical, geometric and spectral parameters of heart rate variability as well as coherence and cross-correlational EEG analyses used to access the functional states of the patients. **Results.** The study revealed sympathetic predominance of the autonomic nervous system in patients with epilepsy associated brain tumors as opposed to parasympathetic predominance in non epilepsy associated brain tumors indicating significant stress to regulatory systems and depletion of subcortical reserves of the cardiovascular system, further more stretching the adaptation limits, ultimately leading to depression of autonomic regulatory mechanisms and predominance of central mechanisms of regulation and adaptation. **Conclusion.** Frequency-amplitude analysis of electroencephalogram and cardiointervalogram allow us to assess the degree of distress of different cortical and subcortical regulatory systems in patients with brain tumors, and is recommended as an additional method of investigation in these patients.*

Key words

Brain tumors, epilepsy.

Received: 27.10.2016; **in the revised form:** 29.11.2016; **accepted:** 27.12.2016.

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

Miranda A. A., Zhadnov V. A. Functional re-modeling influence of epilepsy in brain tumors. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 4: 68-73 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Vysokovoltnaya, d. 9, g. Ryazan, Russia, 390026.

E-mail address: alvinmiranda@yahoo.com (Miranda A. A.).

Введение

Злокачественные новообразования головного мозга имеют ограниченную распространенность среди всех онкологических заболеваний, однако локализация и особенности течения заболевания обуславливают высокую смертность, инвалидизацию больных, психические нарушения и формирование стрессовых реакций, что определяет их медико-социальную значимость [2].

Очаговое поражение различных структур и отделов головного мозга опухолями и сопутствующие изменения электрической активности как вблизи, так и за пределами патологического процесса приводят к изменению регуляторных систем. Эти функциональные сдвиги носят относительный характер в за-

висимости от локализации опухоли, вовлеченности корковых, подкорковых и стволовых отделов головного мозга в патологическом процессе, а также изменения биоэлектрических потенциалов [5].

Существующие нейро-анатомические и функциональные связи между структурами головного мозга под воздействием опухоли постепенно меняются. Это биоэлектрическое и метаболическое ремодулирование в той или иной степени влияет на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС). Наряду с устойчивыми процессами воздействия опухоли головного мозга (ОГМ) на корково-подкорковые, а также функционально-регуляторные структуры приводит к их нарушениям, что неблагоприятно влияет на прогноз больного.

Пластичность головного мозга (ГМ) в плане адаптационных сдвигов, использование регуляторных резервов, снижение реактивности и очаговое повышение нейронной возбудимости коры в ответ на изменение электрической активности пораженного очага у больных ОГМ с эпилепсией вызывает сложные нейродинамические перестройки. На основании этого можно полагать, что срыв адаптации вызван преобладанием симпатического отдела вегетативной нервной системы над автономными механизмами регуляции у больных с ОГМ с эпилепсией, и на самом деле является отражением электрофизиологической реорганизации и компенсации.

Современные методы нейровизуализации позволяют с большой точностью выявить очаги патологического процесса даже на ранних стадиях развития опухоли [1]. При этом динамическо-интегральная электрическая деятельность взаимосвязанных отделов остается неизученной. В нашем исследовании проведены количественные оценки нейрофизиологических компенсаторных механизмов у больных с ОГМ с эписиндромом с целью определения степени нарушения функциональной активности ГМ и выявления закономерности прогноза при таких коморбидных состояниях.

Цель работы – оценка степени напряжения регуляторных систем у больных опухолью головного мозга с симптоматическими эпилептическими припадками и реактивных способностей пораженных зон.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 72 больных, поступивших на лечение в нейрохирургическое отделение Рязанской областной клинической больницы с диагнозом «опухоль головного мозга» в возрасте от 22 до 83 лет. Длительность наблюдения составила в среднем 14 мес. Критерии включения в исследование: взрослые больные с ОГМ. Критерии исключения: сопутствующие воспалительные, демиелинизирующие заболевания головного мозга и аритмии сердца. Пациенты разделены на две группы в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) эпилептических приступов.

Для исследования применялся монополярный 16-канальный электроэнцефалограф (ЭЭГ) и аппаратно-программный комплекс «Нейрон-Спектр-3» а также программное обеспечение фирмы «Нейрософт» (Россия). Регистрирующие электроды располагались по скальпу по международной схеме 10-20. У всех больных была выполнена запись ЭЭГ в трех функциональных пробах: покой (фон), гипервентиляция и после гипервентиляции. Проводились спектральный, кросс-корреляционный и когерентный анализы в пределах α (8-13 Гц), β (13-30 Гц), δ (0,5-4 Гц) и θ (4-8 Гц) диапазонов ритмов. Оценка функционального состояния обеих групп пациентов осуществлялась статистическим анализом усредненной ам-

плитуды, мощности, частоты и коэффициента кросс-корреляции. Также в трех функциональных пробах была оценена вариабельность сердечного ритма (BCR) по 5-минутной записи кардиоинтервалографии (КИМ). Использовался аппаратно-программный комплекс «Варикард 2.51» и программное обеспечение «Иским-6» ООО «ИВНМТ «РАМЕНА» (Россия).

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов математической статистики (U-критерий Манна-Уитни). Использовался пакет компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Полученные данные в подгруппах описаны с применением средних значений параметров, медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ). Достоверными различия считались при условии $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Обследовалось 35 мужчин (48,6%) и 37 женщин (51,4%). Средний возраст обследуемых составил $57,57 \pm 12,84$ лет. Гистологический и гистохимический анализы выявили доброкачественные опухоли у 24 больных (33,3%), злокачественные – у 48 (66,7%). Симптоматическая рефрактерная эпилепсия была выявлена у 15 (20,8%) пациентов, у половины из которых это было единственным симптомом.

Получены достоверные различия по усредненной максимальной амплитуде и мощности тета- и дельта-ритма во всех функциональных пробах. Достоверные различия в альфа-ритме получены только в фоновой и нагрузочной пробе (см. табл. 1).

Усредненная максимальная амплитуда у больных 1-й группы достоверно больше, чем у больных 2-й группы. Во время гипервентиляции (ГВ) в обеих группах наблюдается нарастание амплитудных характеристик во всем исследуемом диапазоне с последующим падением после отмены нагрузки, но без возврата к исходному состоянию. Эта тенденция обусловлена дезорганизационным ответом регуляторных систем ЦНС на ГВ в виде гиперсинхронизации. Гипокапния, вызванная ГВ, приводит к повышенной синхронизации электрической активности различных отделов ЦНС. У пациентов обеих групп отмечена увеличенная дельта-активность и угнетение альфа-ритма вследствие опухолевого процесса, при этом ЦНС больных 1-й группы более активно реагирует на функциональную нагрузку путем реорганизации на разных уровнях. Нарастание амплитудных характеристик у больных 1-й группы обусловлено суммированием низкочастотных и острых волн. Характерные острые волны на ЭЭГ у больных 1-й группы указывают на повышенный уровень пароксизмальной активности и самоорганизационные способности функциональной системы. На фоне десинхронизации ЭЭГ с подавлением альфа-ритма выявлена статистически значимо высокая средняя мощность ($p < 0,05$) δ - и θ -ритмов во всех функциональных пробах, а α -ритма – только в фоновой и ГВ-пробе у больных 1-й группы (см. табл. 2). Достоверной разницы

Проба, отведение	Фон		Гипервентиляция (ГВП)		После гипервентиляции (ПГВП)	
Показатели α -ритма						
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
F	1,14 [1; 1,5]*	1,04 [0,8; 1,3]	1,2 [1,1; 1,5]*	1,11 [0,8; 1,4]	1,21 [1,1; 1,5]	1,12 [0,9; 1,4]
C	1,3 [1,2; 1,8]	1,23 [0,9; 1,4]	1,4 [1,3; 1,8]	1,27 [1; 1,6]	1,38 [1,3; 1,7]	1,26 [1; 1,7]
P	1,52 [1,2; 1,9]*	1,41 [0,9; 1,6]	1,58 [1,3; 2]	1,47 [1,1; 1,8]	1,52 [1,3; 2]	1,49 [1,1; 1,8]
O	1,95 [1,4; 2,7]	1,72 [1,1; 2]	2,09 [1,6; 2,8]*	1,81 [1,1; 2,2]	2,16 [1,4; 3,2]	1,84 [1,2; 2,3]
T	1,11 [0,8; 1,4]	1,03 [0,7; 1,3]	1,18 [0,9; 1,5]*	1,1 [0,8; 1,3]	1,14 [0,9; 1,4]	1,08 [0,8; 1,3]
Показатели θ -ритма						
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
F	1,85 [1,5; 2]*	1,41 [1,1; 1,8]	2,14 [1,7; 2,5]*	1,45 [1,1; 1,9]	1,91 [1,6; 2,3]*	1,41 [1,1; 1,9]
C	1,99 [1,6; 2,6]*	1,46 [1,1; 1,9]	2,15 [1,7; 2,7]*	1,47 [1,1; 1,9]	2,06 [1,6; 2,5]*	1,45 [1,1; 1,9]
P	2 [1,6; 2,6]*	1,46 [1,1; 1,9]	2,0 [1,6; 2,8]*	1 [1,1; 1,9]	2,07 [1,6; 2,5]*	1,42 [1,1; 1,8]
O	2,14 [1,6; 2,5]*	1,48 [1,1; 1,8]	2,12 [1,6; 3]*	1,44 [1,2; 1,8]	2,13 [1,6; 2,6]*	1,45 [1,1; 1,8]
T	1,5 [1,2; 2]*	1,13 [0,9; 1,6]	1,66 [1,3; 2]*	1,1 [0,9; 2]	1,55 [1,3; 2]*	1,12 [0,8; 1,5]
Показатели δ -ритма						
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
F	3,86 [3; 5,1]*	2,97 [2,3; 4,1]	4,72 [3,4; 6]*	3,21 [2,4; 4,1]	4,16 [3,1; 5,4]*	2,88 [2,2; 4]
C	2,95 [2,5; 4,8]*	2,62 [1,9; 3,8]	3,77 [2,9; 5,1]*	2,52 [2; 3,7]	3,53 [2,7; 4,6]*	2,49 [1,9; 3,4]
P	3,33 [2,6; 4,9]*	2,74 [2; 3,9]	3,87 [2,8; 5,1]*	2,66 [2; 3,8]	3,64 [2,6; 4,6]*	2,54 [1,9; 3,6]
O	3,9 [2,8; 5,4]*	2,66 [2,2; 3,6]	4,54 [3; 5,6]*	2,69 [2,1; 3,6]	3,83 [2,6; 5]*	2,51 [1,9; 3,5]
T	2,99 [2,3; 3,8]*	2,35 [1,7; 3,5]	3,46 [2,5; 4,1]*	2,2 [1,7; 3,1]	2,9 [2,3; 3,8]*	2 [1,5; 2,8]

Таблица 1. Средняя амплитуда ЭЭГ больных двух групп в трех функциональных пробах.

Примечание. Значимость различий между двумя группами сравнения: * $p < 0,05$; ФП – фоновая проба; ГВП – гипервентиляционная проба; ПГВП – проба после гипервентиляции; F – лобные отведения; C – центральные отведения; P – теменные отведения; O – затылочные отведения; T – височные отведения.

с показателями исходной средней мощности после нагрузочной пробы не получено.

У больных обеих групп наблюдается выше когерентность в симметричных отведениях по сравнению с отведениями, расположенными в одном полушарии во всем исследуемом диапазоне (несмотря на преобладание низкочастотных волн). Минимальная когерентность регистрируется в симметричных височных областях, а максимальная – в центральных отведениях. У больных 1-й группы выявлено достоверное понижение ($p < 0,05$) когерентности показаний средней мощности α -, θ - и δ -волн в отведениях, расположенных в пределах одного полушария (FP_1-T_3 , FP_2-C_4 и C_4-O_2) во всех исследуемых функциональных пробах по сравнению с больными 2-й группы. Когерентность биопотенциалов симметричных областей ГМ (F_3-F_4 , C_3-C_4 , P_3-P_4 , O_1-O_2 и F_7-F_8) демонстрирует противоположную тенденцию ($p < 0,05$). Исходя из этого, мы можем полагать, что существенные изменения частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ у больных ОГМ с эпилептическим синдромом приводят к изменениям функциональной системы, так как у них меняется средний уровень колебания когерентности по сравнению с межиндивидуальной изменчивостью у больных 2-й группы.

Одним из информативных методов оценки вегетативного статуса является исследование вариабельности ритма сердца [3,4,6]. У больных первой группы

наблюдается достоверное уменьшение ($p < 0,05$) показателей моды (M_0) во всех исследуемых пробах, по сравнению с больными второй группы, что отражает доминированное влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечный ритм у больных первой группы.

Преобладание высокого уровня индекса напряжения (ИН) у больных с опухолью головного мозга, протекающими с эпилептическим синдромом (увеличение ИН на 58% ($p < 0,05$) в фоновой пробе), означает, что адаптационные механизмы значительно напряжены. Выявлено достоверное уменьшение показателей вариационный размах ($p < 0,05$) в фоновом состоянии у больных 1-й группы, тогда как в остальных пробах по сравнению с больными 2-й группы отмечена тенденция к уменьшению. Это отражает доминирование адренергических воздействий на сердечный ритм у больных 1-й группы. Статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) индекса централизации (ИЦ) в фоновой пробе и после гипервентиляции наблюдается у больных первой группы, что отражает преобладание симпатической нервной системы и центральное управление у больных 1-й группы. Наблюдался высокий уровень частоты сердечного сокращения (ЧСС) на всех исследуемых пробах у больных первой группы, что указывает на повышенную активность симпатического отдела вегетативной нервной системы по сравнению

Проба, отведение	Фон		Гипервентиляция (ГВП)		После гипервентиляции (ПГВП)	
Показатели α-ритма						
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
F	1,85 [1,5; 3]*	1,61 [1; 2,6]	2,31 [2; 3,4]*	1,76 [1; 3]	2,18 [1,7; 3,3]	1,81 [1; 3]
C	2,6 [2; 4,4]	2,18 [1; 3,1]	2,96 [2,3; 4,5]	2,37 [1; 4,2]	2,8 [2,4; 4]	2,29 [1,4; 4]
P	3,78 [2; 5,6]*	3,11 [1; 4,6]	3,83 [2,6; 6]*	3,37 [2; 4,7]	3,4 [2,5; 6]	3,46 [2; 5]
O	6,2 [2,9; 11]	4,72 [1,9; 7]	7,08 [3,7; 1]	4,8 [1,7; 9]	7,1 [3; 17]	4,99 [2; 8]
T	1,83 [1; 2,8]	1,55 [0,8; 2]	2,12 [1; 3,3]*	1,78 [1; 3]	1,93 [1,2; 3]	1,76 [1; 2,6]
Показатели θ-ритма						
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
F	4,64 [3; 7]*	2,76 [1,5; 4,4]	6,44 [4; 8,4]*	2,9 [1,8; 5]	5,03 [4; 7]*	2,75 [2; 5]
C	5,38 [3,4; 9]*	3,11 [1,4; 5,1]	6,32 [3,9; 10]*	2,95 [1,8; 5]	5,71 [4; 9]*	2,94 [2; 5]
P	5,49 [3,2; 9]*	2,97 [1,6; 5,2]	5,61 [4; 11]*	2,83 [1,6; 5]	5,85 [4; 9]*	2,73 [2; 4]
O	6,16 [3; 8,7]*	2,99 [1,6; 5,1]	5,89 [4; 12]*	2,74 [1,8; 5]	6,11 [3; 9]*	2,93 [2; 4]
T	3 [2; 5,2]*	1,73 [1,1; 3,6]	3,82 [2,3; 6]*	1,79 [1; 3,3]	3,14 [2; 5]*	1,74 [1; 3]
Показатели δ-ритма						
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
F	27,7 [17; 43]*	14,9 [8,1; 27]	36,6 [18; 65]*	17,4 [9; 32]	28,8 [15; 47]*	14,2 [8; 29]
C	15 [10; 34]*	10,9 [5,8; 21]	21,05 [11; 38]*	9,26 [6; 20]	17,7 [10; 29]*	9,28 [5; 19]
P	18 [11; 35]*	11,48 [6; 22]	22,4 [12; 38]*	10,3 [6; 22]	18,93 [9; 30]*	9,77 [5; 21]
O	25,5 [12; 44]*	11,31 [7; 23]	30,37 [13; 53]*	10,5 [6; 20]	19,84 [10; 35]*	9,83 [5; 19]
T	15 [10; 27]*	8,89 [5; 23]	18,41 [9; 28]*	7,77 [5; 17]	11,63 [8; 22]*	6,74 [3; 15]

Таблица 2. Средняя мощность ЭЭГ больных двух групп в трех функциональных пробах.

Примечание. Значимость различий между двумя группами сравнения: * $p < 0,05$; ФП – фоновая проба; ГВП – гипервентиляционная проба; ПГВП – проба после гипервентиляции; F – лобные отведения; C – центральные отведения; P – теменные отведения; O – затылочные отведения; T – височные отведения.

Показатель	Фон		Гипервентиляция (ГВП)		После гипервентиляции (ПГВП)	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
ЧСС	75 [60; 90]	68 [60; 77]	78 [64; 93]	70 [63; 82]	77 [67; 86]	68 [61; 78]
BP	133 [94; 176]*	200 [116; 405]	162 [101; 538]	163 [98; 305]	117 [94; 169]	174 [104; 333]
Mo	716 [663; 814]*	831 [736; 965]	733 [641; 832]*	829 [701; 945]	742 [679; 823]*	824 [739; 999]
ИН	455 [350; 974]*	191 [43; 544]	301 [59; 945]	291 [72; 656]	479 [228; 864]	246 [51; 590]
LF/HF	1,34 [1; 2]	0,9 [0,3; 2]	1,32 [0,52; 2,3]	0,8 [0,4; 1,8]	1,26 [1; 2,3]*	0,84 [0,5; 1,8]
ИЦ	2,8 [1,4; 4]*	1,24 [0,4; 3,2]	3,24 [0,7; 4,2]	1,52 [0,6; 3,3]	2,1 [1,5; 4,9]*	1,13 [0,6; 2,6]
%HF	26,6 [20; 43]*	44,7 [24; 71]	23,6 [19; 59]	39,8 [23,5; 64,6]	32,2 [16,9; 4,7]*	47,1 [28; 61]
%LF	36,4 [29; 45]	32,4 [24; 46]	30,6 [15,4; 40]	32,5 [24; 46]	38,1 [35; 43]	34,7 [28; 45]
%VLF	33,5 [18,3; 44,2]*	16,2 [6,2; 31]	30,6 [11; 53]	14,7 [6; 26,6]	30 [16,2; 38,2]*	13,9 [8; 25]

Таблица 3. Показатели ВСР у больных с опухолями головного мозга.

Примечание. Значимость различий между двумя группами сравнения: * $p < 0,05$; ФП – фоновая проба; ГВП – гипервентиляционная проба; ПГВП – проба после гипервентиляции; ЧСС – частота сердечного сокращения; BP – вариационный размах; Mo – мода; ИН – индекс напряжения Р.Баевского; LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса; ИЦ – индекс централизации; %HF – доля мощности в диапазоне высоких частот; %LF – доля мощности в диапазоне низких частот; %VLF – доля мощности в диапазоне очень низких частот; СКО – среднее квадратическое отклонение; CV – коэффициент вариации; $pNN50$ – доля соседних интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс; RMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами NN.

нию с больными 2-й группы, у которых выявлены преобладания парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. У больных 1-й группы наблюдается достоверное нарастание ($p < 0,05$) отношения мощности низких частот к мощности высо-

ких частот (LF/HF) после гипервентиляции по сравнению с пациентами 2-й группы, что говорит о симпатикотонии и снижении автономных механизмов. У больных первой группы наблюдается преобладание низкочастотных колебаний (LF) над

очень низкочастотными колебаниями (VLF) и высокочастотными колебаниями (HF) во всех исследованных пробах ($HF < VLF < LF$; $p < 0,05$) после гипервентиляции по сравнению с пациентами второй группы ($VLF < LF < HF$; $p < 0,05$ в фоновой пробе и $VLF < LF < HF$; $p < 0,05$ после гипервентиляции), что обозначает преобладание влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы у больных 1-й группы и парасимпатического преобладания у 2-й группы.

Выводы:

1. Анализ частотно-амплитудных характеристик электроэнцефалограммы позволяет оценить реак-

тивные способности зон пораженных опухолью головного мозга. Выявленные отличия когерентных показателей средней мощности говорят о возможном вовлечении различных корковых зон и повышенной функциональной активности.

2. Анализ variability сердечного ритма позволяет оценить степень напряжения регуляторных систем у больных опухолью головного мозга и рекомендован нами к использованию в совокупности со спектральными анализами электроэнцефалограммы качестве дополнительного метода исследования больных опухолью головного мозга с симптоматическими эпилептическими припадками.

Литература:

1. Борзунова Ю. М., Гоголева О. И., Макогон И. С. Информационная ценность нейрорезистентных методов в изучении проводящих путей и функционального состояния головного мозга у шахтеров. *Фундаментальные исследования*. 2012; 10 (1): 60-64.
2. Дюсембеков Е. К. Клинико-эпидемиологические характеристики операций и раннего послеоперационного периода

- при злокачественных новообразованиях головного мозга. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2013; 2 (31): 18-21.
3. Котельников С. А., Ноздрачев А. Д., Одинак М. М. и др. Variability ритма сердца: представления о механизмах. *Физиология человека*. 2002; 28 (1): 130-143.
4. Одинак М. М., Котельников С. А., Наумов К. М. и др. Использование спектрального анализа ритма сердца в неврологической практике. *Современ-*

- ные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. *Материалы конференции*. СПб. 2000; 470-471.
5. Яшин К. С., Медяник И. А. Иммунолечение злокачественных опухолей головного мозга. *Современные технологии в медицине*. 2014; 6 (4): 189-200.
6. Heart Rate Variability. Standards of measurements, physiological interpretation and of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93 (5): 1043-1065.

References:

1. Borzoonova Y. M., Gogolyeva O. I., Makogon I. S. *Foondamyental'niye isslyedovaniya*. 2012; 10 (1): 60-64.
2. Dyusembekov E. K. *Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2013; 2 (31): 18-21.
3. Kotelnikov S. A., Nozdachev A. D., Odinak M. M. i dr. *Fiziologiya cheloveka*. 2002; 28 (1): 130-143.

4. Odinak M. M., Kotelnikov S. A., Naumov K. M. et al. The use of spectral analysis of heart rhythm in neurological practice. *Modern approaches to the diagnosis and treatment of nervous and mental diseases. The materials of the conference [Ispol'zovanie spektral'nogo analiza ritma serdtsa v nevrologicheskoi praktike. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu nervnykh i*

- psikhicheskikh zabolevaniy. Materialy konferentsii (in Russian)*. SPb. 2000; 470-471.
5. Yashin K. S., Medyanik I. A. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2014; 6 (4): 189-200.
6. Heart Rate Variability. Standards of measurements, physiological interpretation and of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93 (5): 1043-1065.

Сведения об авторах:

Миранда Алвин Акас – очный аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. Адрес: ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, Россия, 390026. E-mail: alvinmiranda@yahoo.com.

Жаднов Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. Адрес: ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, Россия, 390026. E-mail: vladimir.zhadnov@mail.ru.

About the authors:

Miranda Alvin Acas – graduate student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Ryazan State Medical University. Address: ul. Vysokovoltynaya, d. 9, g. Ryazan, Russia, 390026. E-mail: alvinmiranda@yahoo.com.

Zhadnov Vladimir Alekseevich – MD, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Ryazan State Medical University. Address: ul. Vysokovoltynaya, d. 9, g. Ryazan, Russia, 390026. E-mail: vladimir.zhadnov@mail.ru.

БЕССУДОРОЖНЫЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС ПРИ ЛИМБИЧЕСКОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

Шерман М.А.¹, Ардашев И.В.², Пономарева И.В.³, Шерман Х.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России

² КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больница №1»

³ ГБУЗ «Областная клиническая больница №4», г. Челябинск

⁴ Медицинский центр им. Сораски, Тель-Авивский Университет, Тель-Авив, Израиль

Резюме

Бессудорожный эпилептический статус (БЭС) рассмотрен в качестве одного из вариантов манифестации лимбического энцефалита (ЛЭ), оценено значение в диагностике БЭС таких электроэнцефалографических паттернов, как трехфазные волны и бета-дельта щетки. Представлены клинические случаи ЛЭ, при которых БЭС занимал ведущее место в клинике заболевания, один из них – ассоциированный с тератомой яичников. Описан вариант успешной терапии лимбического симптомокомплекса в сочетании с БЭС комбинацией глюкокортикостероидной пульс-терапии и длительного применения вальпроевой кислоты.

Ключевые слова

Лимбический энцефалит, паранеопластический, аутоиммунный, иммуномедиаторные расстройства центральной нервной системы (ЦНС), бессудорожный эпилептический статус, трехфазные волны, бета-дельта щетки, иммуносупрессивная терапия, вальпроевая кислота.

Статья поступила: 26.09.2016 г.; в доработанном виде: 21.10.2016 г.; принята к печати: 13.12.2016 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

Шерман М.А., Ардашев И.В., Пономарева И.В., Шерман Х. Бессудорожный эпилептический статус при лимбическом энцефалите. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 74-83.

NONCONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN PATIENTS WITH LIMBIC ENCEPHALITIS

Sherman M. A.¹, Ardashev I. V.², Ponomareva I. V.³, Sherman H.⁴

¹ Kirov State Medical University

² Kirov City Clinical Hospital №1

³ Regional Clinical Hospital №4, Chelyabinsk

⁴ Sourasky Medical Center, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Summary

Limbic encephalitis (LE) may be manifested by non-convulsive status epilepticus (NCSE). Two clinical cases of LE presenting with NCSE, one of them with a background ovarian teratoma, and the value of electroencephalographic triphasic and delta-beta waves in diagnosis of LE, are discussed in this paper. Course of glucocorticoid pulse-therapy, complimented by long-term regiment of valproic acid, is shown as a successful treatment modality for LE with NCSV.

Key words

Limbic encephalitis, paraneoplastic, autoimmune, immune-mediated central nervous system disorders, non-convulsive status epilepticus, triphasic waves, beta-delta waves, immunosuppressive therapy, valproic acid.

Received: 26.09.2016; **in the revised form:** 21.10.2016; **accepted:** 13.12.2016.

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

Sherman M. A., Ardashev I. V., Ponomareva I. V., Sherman H. Nonconvulsive status epilepticus in patients with limbic encephalitis. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 4: 74-83 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Karla Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027.

E-mail address: sherman@list.ru (Sherman M. A.).

Аутоиммунные энцефалиты, связанные с поражением синаптических белков, определяющих состояние нейронной передачи и пластичности головного мозга, входят в группу иммуномедиаторных расстройств центральной нервной системы (ЦНС). Основными целевыми антигенами при этом выступают такие структурные образования, как: активирующие N-метил-D-аспартатные рецепторы (NMDAr), точнее, их NR1/NR2-гетеромеры (субъединицы), ионотропные глутаматные рецепторы, регулирующие проницаемость ионных каналов, чувствительных к действию альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPAr), тормозящий ГАМК (γ -аминомасляная кислота) В-эргический рецептор (GABA_B), секретируемый нейронами богатый лейцином белок, инактивирующий глиому 1 (LGI1), и контактин-ассоциированно-подобный белок-2 (CASPR2), участвующий в функционировании потенциалзависимых калиевых каналов [15,32,33]. Клинический спектр этих нарушений варьируется согласно целевому антигену, выступая

в виде таких отдельных нозологических форм, как аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDAr, анти-AMPAr-энцефалит, анти-GABA_B-энцефалит, анти-LGI1-лимбический энцефалит, анти-CASPR2-ассоциированный энцефалит [43]. Нередко указанные клинические варианты – проявление онкологической патологии и, в отличие от известных паранеопластических заболеваний ЦНС, преобладающих в пожилом возрасте, развиваются у детей, подростков и лиц молодого возраста [4,19,21,41,52]. При некоторых синдромах присутствие опухоли не обязательно указывает на неблагоприятный прогноз заболевания, несмотря на продолжительность или серьезность признаков [38]. Наряду с онкологическими, поражение ЦНС зачастую определяется аутоиммунными процессами. В качестве примеров таких заболеваний могут выступать неуточненный аутоиммунный энцефалит без выявления при проспективном наблюдении онкологического процесса [46,49], различные коллагенозы (системная красная волчанка или болезнь Шегрена) [23], туберкулез [50] и др. Особый

интерес представляет крайняя чувствительность большинства иммуноопосредованных энцефалитов к иммунотерапии [6].

Вариант аутоиммунного энцефалита с антителами к NMDAR (анти-NMDAR энцефалит) представляется на сегодняшний день наиболее изученным и чаще диагностируемым. Одни из первых случаев ЛЭ, ассоциированного с тератомой яичников, были представлены в 1997 г. [39,40]. В 2005 г. J. Dalmau с коллегами впервые описал синдром когнитивного дефицита, психических нарушений, снижения уровня сознания и гиповентиляции у четырех женщин с тератомой яичников. Вскоре у них и еще у восьми пациентов с подобными неврологическими симптомами обнаружили специфические аутоантитела к NMDAR; впоследствии у семерых из группы диагностировали яичниковые тератомы [15]. Открытие заболевания, названного анти-NMDAR-энцефалит, изменило диагностический подход к таким разнообразным клиническим состояниям, как кататония, подострое нарушение памяти, судороги, двигательные нарушения и лимбический энцефалит [42]. С 2007 г. заболевание рассматривается как отдельная нозология. Есть основания полагать, что заболеваемость анти-NMDAR-энцефалитом является большей, чем каким-либо другим известным паранеопластическим энцефалитом. Согласно результатам многоцентрового популяционного проспективного исследования в Великобритании заболевание встречалось у 4% пациентов – чаще прочих антителассоциированных энцефалитов, а среди иммуноопосредованных – вторым после острого рассеянного энцефаломиелита [17].

Характерной особенностью болезни является определенная фазность: продром (неспецифические ОРВИ-подобные симптомы; около 5 дней), фаза психотическая (эмоциональные, когнитивные нарушения, шизофреноподобные симптомы; 2 недели), ареактивная (кататоноподобное состояние, мутизм, акинезия), гиперкинетическая (оролингвальные и атетоидные дискинезии, симптомы вегетативной нестабильности), обратное развитие симптомов (2-6 месяцев) [24,43].

При существующей патогенетической общности рассматриваемых аутоиммунных синаптических нарушений и клинической схожести в виде лимбического симптомокомплекса выделяют свойственные нозологическим формам особенности. Так, для анти-AMPA-энцефалита характерна острая лимбическая дисфункция, манифестирующая, как правило, значимыми психическими симптомами [32], нередко с эпилептическими приступами; приблизительно у 70% этой группы диагностируется опухоль легких, средостеня или тимуса [7]. Связанный с антителами к рецептору GABA_B энцефалит обычно, кроме лимбического синдрома, проявляется судорожными приступами [34]; приблизительно в 50% случаев протекает на фоне мелкоклеточного рака или нейроэндокринной опухоли легкого [8,37]. У пациентов с анти-

LGI1-лимбическим энцефалитом мутации LGI1 протеина связаны с синдромом аутосомно-доминантной латерально-височно-лобной эпилепсии и в 40% случаев когнитивному дефициту могут предшествовать аномальные непроизвольные движения, прежде всего, короткие, тонические, судороги, описываемые как миоклонус [5,18]. Этот вариант иммуноопосредованного ЛЭ чаще всего встречается у взрослых и в 70% случаев поддается терапии кортикостероидами, плазмаферезом или введением иммуноглобулина [9,33]. Особый клинический интерес представляет анти-CASPR2-ассоциированный энцефалит, при котором имеется сочетание симптомов энцефалита и повышенной возбудимости периферических нервов (синдром Морвана, Morvan's syndrome), что может привести к первоначальному диагнозу атипичной формы болезни мотонейрона. Синдромы, связанные с CASPR2-антителами, развиваются как при наличии, так и без связанной опухоли и успешно отвечают на иммунотерапию [43,45].

При большинстве нозологических форм ведущее место в клинической картине, наряду с психическими расстройствами, занимают эпилептические нарушения с судорожными приступами [13,14], вплоть до эпилептического статуса [20,22,34], и без таковых [3,13,14]. В отдельных публикациях рассматривается развитие при лимбическом энцефалите (ЛЭ) бессудорожного эпилептического статуса (БЭС) [12,29,31], в т.ч. длительного [27].

О месте симптоматических эпилептических приступов при церебральном повреждении писал В.А. Карлов (2008), подчеркивая значение своевременного выявления БЭС в силу трудности клинической диагностики, так как данное состояние может не сопровождаться эпилептическими изменениями электроэнцефалограммы (ЭЭГ), и доказанности возможности неблагоприятных последствий БЭС [1]. При острых повреждениях головного мозга БЭС повышает вероятность летального исхода на 46%, особенно при длительном течении статуса [56], что предопределяет значение как можно более раннего начала терапии БЭС [2]. В соответствии с предложениями Международной противосудорожной лиги (ILAE) от 2001 г., отмечал В.А. Карлов, наиболее частым вариантом статуса является лимбический эпилептический статус сложных парциальных припадков (ЭССПП), протекающий в виде изменения сознания и сложных автоматизмов, не всегда правильно оцениваемых, и зачастую не имеющих характерных ЭЭГ-паттернов. Рутинная ЭЭГ при ЭССПП может выглядеть почти нормальной [1].

При ЛЭ ЭЭГ, как правило, демонстрирует доминирование типичной медленно-волновой (МВ) и дезорганизованной (Д) биоэлектрической активности головного мозга с возможными эпилептиформными разрядами в височных долях, либо без явных отклонений [13,14,35]. В частности, представлен вариант ЭЭГ с периодическими эпилептиформными разряда-

ми, преобладавшими в правой лобно-височной области, в случае пациента с паранеопластическим ЛЭ [16]. Анализ ЭЭГ группы с аутоиммунным и паранеопластическим ЛЭ выявил патологические отклонения в 95,5% случаев, при этом в 18,5% случаев отмечены диффузные эпилептиформные разряды, расцененные как маркеры БЭС [12].

Одним из ЭЭГ-феноменов при ЛЭ являются трехфазные волны (ТВ). Регистрируемые обычно при токсическом, метаболическом или структурном повреждении мозгового вещества [26,28,30,57], ТВ нередко (в 13,6% случаев) встречаются у пациентов с ЛЭ [12], в частности, при БЭС [27]. Существует мнение, что ТВ являются паттерном БЭС, формируясь в условиях метаболических нарушений [36]. Другим элементом, выявляющимся у 30% больных при ЭЭГ-мониторинге и трактуемым в качестве патогномоничного при анти-NMDA-г-энцефалите, выступают экстремальные «бета-дельта щетки», представляющие собой симметричные, синхронные, распространяющиеся на все области мозга, длительные эпизоды медленных волн в основном δ -диапазона, на которые накладываются быстрые β -колебания [47,48].

Лечение ЛЭ должно базироваться на иммунотерапии, обнаружении и удалении опухоли. В качестве первой линии терапии показано назначение ГКС, внутривенных иммуноглобулинов (IV Ig) или плазмафереза [5,13,14,38,51]. Предпочтительно параллельное назначение IV Ig (0,4 г/кг/день) и метилпреднизолона (1 г/день) в течение 5 дней. У пациентов без опухоли может оказаться необходимым дополнительное назначение препаратов второй линии (ритуксимаб или циклофосфамид или их сочетание) [25,55]. Оперативное лечение иногда демонстрирует неврологический ответ на удаление опухоли уже в течение часов, подобно эффекту анестетиков с блокадой NMDAг [44]. Известны случаи спонтанного неврологического улучшения, которое отличают более длительная госпитализация и медленное восстановление [14,24,42].

Следует отметить, что терапия БЭС при ЛЭ не всегда успешна. Так, БЭС при anti-NMDAг-энцефалите оказался резистентен к терапии антиконвульсантами в комплексе с резекцией опухоли, повторными медикаментозными комами, внутривенными инфузиями ГКС, назначением ритуксимаба и плазмафереза и купирован лишь с помощью подключения к лечению фелбамата (не зарегистрирован в РФ) [31]. В другом случае антиконвульсанты (фенитоин, леветирацетам, вальпроевая кислота, бензодиазепины) и многокомпонентная иммунотерапия БЭС были неэффективны до удаления тератомы [27]. Также не удалось купирование БЭС и терапия анти-LGI1 энцефалита [54]. В противоположность описаны случаи спонтанного выздоровления без лечения или на фоне терапии только антиконвульсантами у пациентов с анти-VGPC-энцефалитом [11,45,51].

При NMDAг-энцефалите 75% пациентов выздоравливают или имеют умеренные осложнения [13]. Рецидивирующее течение возможно при анти-NMDAг-, анти-AMPAг- и анти-LGI1 (лимбическом) энцефалитах. Рецидивы возникают у 20-25% пациентов с анти-NMDAг-энцефалитом и зависят от своевременного начала терапии, то есть в первые 4 месяца неврологических проявлений, и тщательности ее проведения. Вероятность рецидива не зависит от активности опухоли, возрастая при погрешностях в терапии или ее прекращении [10,13,53].

Клинический случай №1 (ретроспективная оценка случая лимбического энцефалита, ассоциированного с тератомой яичников, имевшего место в 2003 г.).

У пациентки К., 20 лет, через неделю после 3-дневного гриппоподобного состояния и нарушения сна (продромальная стадия) остро развилось шизофреноподобное состояние с ажитацией, моторным возбуждением, галлюцинациями (стадия психических нарушений). В период нахождения в психиатрическом отделении развилось состояние с игнорированием, флюктуацией сознания в течение суток от оглушения до сопора, нарушением вербального контакта до возможности произнесения отдельных звуков, нарушением тазовых функций. В статусе определялись пассивное горизонтальное положение, большей частью с открытыми глазами, ригидность затылочных мышц, плавающие глазные яблоки, расходящийся страбизм, диссоциация ответов на внешние стимулы, нецеленаправленная, замедленная реакция на боль, а также сопротивление открыванию глаз, подобно воздействию диссоциативных анестетиков-антагонистов NMDAг, таких как фенциклидин или кетамин. Отмечались оперкулярный гиперкинез, хореоатетоз конечностей, больше справа, тортиколлис вправо, нарушение глотания (стадия двигательных и вегетативных нарушений). Дыхание не нарушалось. В ликворе имелось небольшое повышение содержания белка (0,78 г/л) и преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз (до 187×10^6 /л клеток, из них 179×10^6 /л – лимфоциты); анализы на наличие олигоклональных антител и антител к NMDAг в тот период времени не проводились. На МРТ головного мозга патологические изменения не зарегистрированы. ЭЭГ демонстрировала свойственную для анти-NMDAг энцефалита медленно-волновую и дезорганизованную БЭА головного мозга без эпилептиформных разрядов; при этом визуализировались не подвергшиеся в тот период интерпретации трехфазные волны в отведениях F4-A2, C4-A2 и бета-дельта щетки в отведении C3-A1 (см. рис. 1).

В процессе диагностики обнаружена тератома правого яичника, расцененная в тот период как находка, не влияющая на течение основного заболевания. Нейроинфекции, туберкулез, бешенство, употребление психотропных и наркотических препаратов не были верифицированы. В итоге заболевание

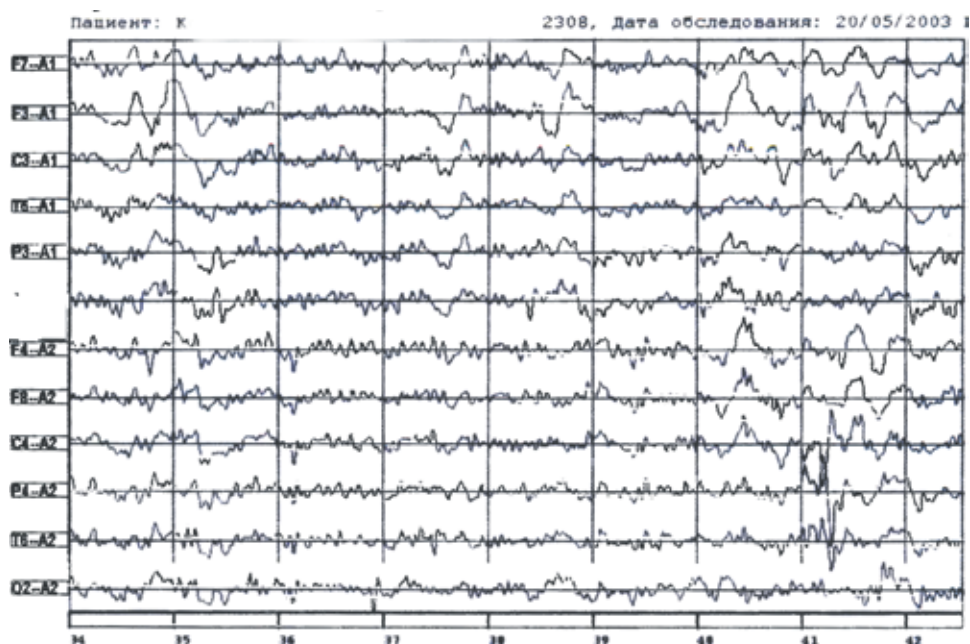


Рисунок 1. ЭЭГ пациентки К. (Клинический случай №1).

Региональное замедление в лобно-центральных отделах преимущественно слева, трехфазные волны в отведениях F4-A2, C4-A2, бета-дельта щетки в отведении C3-A1; сознание – оглушение.

расценили как вирусный летаргический энцефалит. Пациентка 3 недели получала посиндромную, антибиотико- и иммунотерапию (человеческий иммуноглобулин); глюкокортикостероиды (ГКС) не применялись, так как отсутствовали данные о наличии актуальной аутоиммунной патологии. Отмечалась положительная динамика – нарастание активности, узнавание родственников, улучшение речи (произносила отдельные слоги и простые слова), стала выполнять простые команды. На исход заболевания повлияло развитие тромбоэмболии легочной артерии, приведшей к смерти больной.

Клинический случай №2 (случай вероятного лимбического энцефалита, 2014 г.).

У пациентки Ш., 55 лет, 31.01.2014 г. развились дезориентация, снижение двигательной активности (в основном находилась в постели), нарушился продуктивный вербальный контакт – односложно говорила и отвечала на вопросы; отмечались головокружение и головная боль. В течение месяца находилась на амбулаторном лечении в связи с «декомпенсацией хронической недостаточности мозгового кровообращения», с постепенным восстановлением функций до исходного удовлетворительного состояния. Через полтора месяца, после предшествующего недельного периода общего недомогания и гипертермии, госпитализирована в терапевтическое отделение вследствие утраты сознания, развития судорожного приступа. Инсульт исключен, сознание через 2 дня восстановилось до уровня оглушения, еще через 5 дней – до ясного, на 14-й день выписана домой

в удовлетворительном состоянии. На фоне видимого благополучия (себя обслуживала, ходила в магазин) сначала 23.03.2014 г. развился аналогичный предыдущему рецидив ухудшения состояния, а затем – 03.04.2014 г. – генерализованный судорожный приступ, повлекший повторную госпитализацию. После выписки через 7 дней пациентка односложно отвечала на вопросы, самостоятельно не ходила, себя не обслуживала. В последующие дни родственники отметили появление подергивания мышц лица, конечностей, что явилось основанием для поступления 17.04.2014 г. в неврологическое отделение. При этом: состояние – тяжелое, уровень сознания – умеренное оглушение; в контакт не вступала (команды не выполняла, не говорила), на осмотр не реагировала. Активные движения во всех конечностях сохранены. Наблюдались миоклонии лица, рук, правой ноги. На четвертые сутки противосудорожной (вальпроевая кислота – 1000 мг/сут.), нейрометаболической и гипотензивной терапии пациентка начала частично говорить, сидеть; обследование с помощью MMSE показало 20 баллов. Еще через 2 дня стала самостоятельно ходить, ограниченно отвечать на вопросы, выполнять простые поручения, чаще контролировать тазовые функции. На фоне дальнейшего улучшения состояния 06.05.14 г. рецидивировали заторможенность, дезориентация (на ЭЭГ наблюдались признаки полиритмической медленно-волновой активности без эпилептиформных разрядов, а также – бета-дельта щетки в отведениях F3-A1, C3-A1, P3-A1, O1-A1 (см. рис. 2)), а 07.05.14 г. развились отек гортани и серия генерализованных эпилептических приступов,

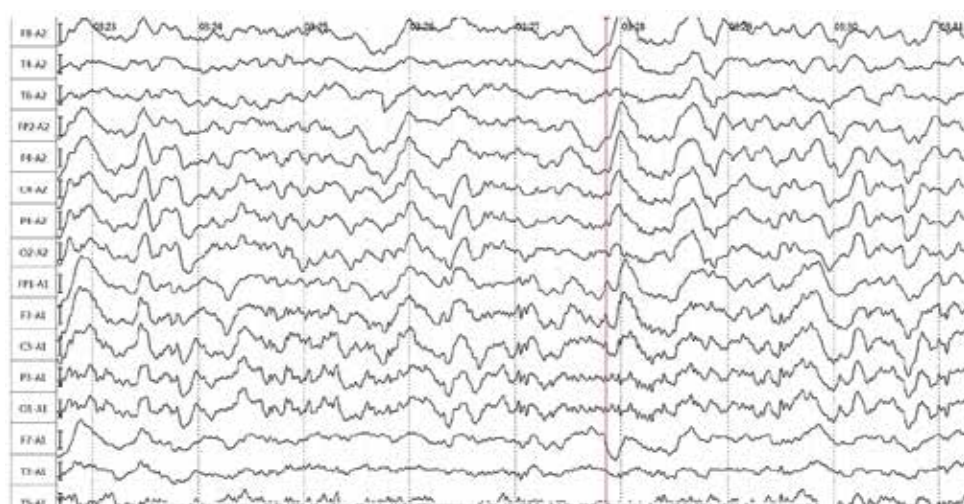


Рисунок 2. Пациентка Ш. (Клинический случай №2).

За день до развития генерализованных тонико-клонических приступов; бета-дельта щетки – в отведениях F3-A1, C3-A1, P3-A1, O1-A1; сознание – оглушение.

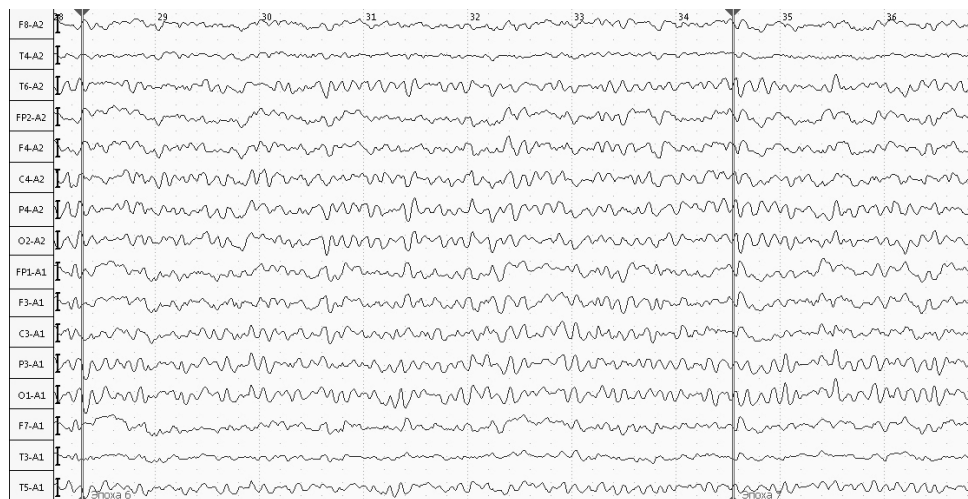


Рисунок 3. Пациентка Ш. (Клинический случай №2).

Нормализация ЭЭГ; межприступный период; сознание – ясное.

потребовавшие перевода в отделение интенсивной терапии. Судорожные приступы купировались в тот же день, диагностированный инфекционно-аллергический отек гортани – в течение 7 дней назначением дексаметазона в дозе 12 мг/сут. С 24.05.2014 г. зафиксированы галлюцинаторно-бредовые нарушения: пациентка утверждала, что находится дома, может в других палатах полы, все соседи устраивают против нее заговор. С 31.05.14 г. начата пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг в течение 6 дней), после чего наблюдалась положительная динамика в виде купирования галлюцинаций, восстановления продуктивной вербальной и двигательной деятельности. В процессе обследования в стационаре у пациентки исключены актуальные онкологические и дисметаболические процессы, не выявлено патологии головного мозга (МРТ). В ликворе: белок – 1,02

г/л., цитоз не повышен (29.05.2014 г.); антитела к NMDAr не обнаружены. Выписана из отделения 11.06.14 г. в удовлетворительном состоянии (сделала себе макияж); ЭЭГ – вариант нормальной (см. рис. 3), тест MMSE – 30 баллов. Дальнейшая терапия: вальпроовая кислота в дозе 1000 мг/сут. *per os* длительно; ГКС не назначались.

Несмотря на кажущееся различие двух клинических случаев, в том и другом наблюдается остро развившийся синдром поражения лимбической системы, основу которого составили психические нарушения и подтвержденный ЭЭГ БЭС. Первый мы рассматриваем в качестве паранеопластического процесса в виде ассоциированного с тератомой яичников анти-NMDAr энцефалита. К сожалению, тератома не была расценена как состояние, связанное с клинически манифестирующим заболеванием, так как в 2003 г.

еще не существовало теоретического обоснования возможности подобной связи, а анализ ликвора на антитела к NMDAR был не доступен. Имевшее место персистирующее нарушение сознания уже ретроспективно было расценено как БЭС, чему способствовали выявление и трактовка ЭЭГ-паттернов в виде трехфазных волн и бета-дельта щеток. Во втором случае менее четко просматривается стадийность процесса, отсутствует опухоль, но, в свою очередь, значимо представлены психотические и эпилептические как судорожные, так и бессудорожные, расстройства. Вероятность аутоиммунной природы за-

болевания подтверждает положительная динамика состояния пациентки после включения ГКС в схему терапии.

Публикация преследует цель повысить осведомленность врачей различных специальностей о клинических вариантах аутоиммунного поражения нервной системы и обосновать диагностическую активность специалистов в отношении пациентов с измененным сознанием в направлении исключения паранеопластического или аутоиммунного энцефалита и/или бессудорожного эпилептического статуса.

Литература:

- Карлов В. А. Эпилептический статус бес- судорожных припадков. Журнал невро- логии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008; 5: 92-98.
- Лебедева А. В., Хомутов В. Е., Ершов А. В., Гузь Д. В. Неконвульсивные приступы и неконвульсивный эпилептический ста- тус. Новые возможности терапии. Эпи- лепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 4(2): 28-33.
- Ahmad A., Ramakrishna S., Meara J., Doran M. Autoimmune limbic encephalitis: a reversible form of rapidly progressive amnesia and seizures. J R Coll Physicians Edinb. 2010; 40: 123-5.
- Anderson N. E., Barber P. A. Limbic encephalitis – a review. J Clin Neurosci. 2008; 15 (9): 961-71.
- Andrade D. M., Tai P., Dalmau J., Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis. Neurology. 2011 Apr 12; 76 (15): 1355-7.
- Armangue T., Petit-Pedrol M., Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. J Child Neurol. 2012; 27: 1460-1469.
- Bataller L., Galiano R., Garcia-Escrig M. et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. Neurology. 2010; 74: 265-7.
- Boronat A., Sabater L., Saiz A., Dalmau J., Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD associated neurological disorders. Neurology. 2011; 76 (9): 795-800.
- Breese E. H., Dalmau J., Lennon V. A., Apiwattanakul M., Sokol D. K. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. Pediatr Neurol. 2010; 42: 213-4.
- Breese E. H., Dalmau J., Lennon V. A., Apiwattanakul M., Sokol D. K. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. Pediatr Neurol. 2010; 42: 213-4.
- Buckley C., Oger J., Clover L. et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann. Neurol. 2001; 50: 73-8.
- Chandra S. R., Seshadri R., Chikabasaviah Y., Issac T. G. Progressive limbic encephalopathy: Problems and prospects. Ann Indian Acad Neurol. 2014; 17 (2): 166-170.
- Dalmau J., Gleichman A. J., Hughes E. G. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol. 2008; 7: 1091-98.
- Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M. R., Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol. Jan 2011; 10 (1): 63-74.
- Dalmau J., Tüzün E., Wu H. Y. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. 2007; 61: 25-36.
- Dalmau J., Graus F., Villarejo A. et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain. 2004; 127: 1831-44.
- Granerod J., Ambrose H. E., Davies N. W. et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis. 2010 Dec; 10 (12): 835-44.
- Gu W., Brodtkorb E., Steinlein O. K. LGI1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. Ann Neurol. 2002; 52: 364-7.
- Guletkin H. S., Rosenfeld M. R., Voltz R., Eichen J., Posner J., Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunologic findings and tumor association in 50 patients. Brain. 2000; 123: 1481-1494.
- Hainsworth J. B., Shishido A., Theeler B. J., Carroll C. G., Fasano R. E. Treatment responsive GABA(B)-receptor limbic encephalitis presenting as new-onset super-refractory status epilepticus (NORSE) in a deployed U.S. soldier. Epileptic Disord. 2014; 16 (4): 486-93.
- Henry C., Husson H., de Broucker T. Autoimmune limbic encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies and ovarian teratoma: a treatable form of paraneoplastic limbic encephalitis. Rev Neurol. 2009; 165 (1): 70-5.
- Hurley K., Herron M., McDermott S., Farrell T., O'Riordan D. Squamous Cell Lung Carcinoma Presenting With Refractory Status Epilepticus: A Case Report of Paraneoplastic Limbic Encephalitis. Respir Care. 2015 Aug; 60 (8): e144-7.
- Ide T., Iizuka T., Suzuki N. Limbic encephalitis associated with autoimmune diseases. Neurol Med. 2003; 59: 31-37.
- Iizuka T., Sakai F., Ide T. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. Neurology. 2008; 70: 504-11.
- Ishiura H., Matsuda S., Higashihara M. et al. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. Neurology. 2008; 71: 1921-23.
- Janati A. B., AlGhasab N., Umair M. Focal triphasic sharp waves and spikes in the electroencephalogram. Neurol Sci. 2015 Feb; 36 (2): 221-6.
- Johnson N., Henry J. C., Fessler A. J., Dalmau J. Prolonged non-convulsive status epilepticus in anti-NMDAR encephalitis with ovarian teratoma. Neurology. 2010; 75: 1480-82.
- Kaplan P. W., Sutter R. Affair With Triphasic Waves-Their Striking Presence, Mysterious Significance, and Cryptic Origins: What are They? J Clin Neurophysiol. 2015 Oct. 32 (5): 401-5.
- Kaplan P. W., Rossetti A. O., Kaplan E. H., Wieser H. G. Proposition: limbic encephalitis may represent limbic status epilepticus. A review of clinical and EEG characteristics. Epilepsy Behav. 2012 May; 24 (1): 1-6.
- Kaya D., Bingol C. A. Significance of atypical triphasic waves for diagnosing nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behav. 2007 Dec; 11 (4): 567-77.
- Kirkpatrick McNeill P., Clarke C. D., Sonmez Turk H. H., Abou-Khalil B. Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis. Epilepsy Behav. 2011 Feb; 20 (2): 392-4.
- Lai M., Hughes EG, Peng X et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. Ann Neurol. 2009; 65: 424-34.
- Lai M., Huijbers M. G., Lancaster E. et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to

- potassium channels: a case series. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 776-85.
34. Lancaster E., Lai M., Peng X. et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 67-76.
 35. Lawn N.D., Westmoreland B.F., Kiely M.J., Lennon V.A., Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clinic Proceedings*, 2003; 78 (11): 1363-1368.
 36. Momoo T., Johkura K., Kuroiwa Y. Spike-wave stupor in a patient with metabolic disorder. *J Clin Neurosci.* 2006 Feb; 13 (2): 301-3.
 37. Mundiyanapurath S., Jarius S., Probst C., Stöcker W., Wildemann B., Bösel J. GABA-B-receptor antibodies in paraneoplastic brainstem encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2013; 259 (1-2): 88-91.
 38. Mut M., Schiff D., Dalmau J. Paraneoplastic recurrent multifocal encephalitis presenting with epilepsy partialis continua. *J Neurooncol.* 2005 Mar; 72 (1): 63-6.
 39. Nokura K., Yamamoto H., Okawara Y., Koga H., Osawa H., Sakai K. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand.* 1997; 95: 367-73.
 40. Okamura H., Oomori N., Uchitomi Y. An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet.* 1997; 350: 488.
 41. Pranzatelli M.R. Paraneoplastic Syndromes: An Unsolved Murder. *Seminars in Pediatric Neurology.* 2000; 7 (2): 118-130.
 42. Pruss H., Dalmau J., Arolt V., Wandinger K.P. Anti-NMDA-receptor encephalitis. An interdisciplinary clinical picture. *Nervenarzt.* 2010 Apr; 81 (4): 396, 398, 400, passim.
 43. Rosenfeld M.R., Dalmau J. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis and Other Synaptic Autoimmune Disorders. *Curr Treat Options Neurol.* Jun 2011; 13 (3): 324-332.
 44. Sabin T.D., Jednacz J.A., Staats P.N. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 26-2008. A 26-year-old woman with headache and behavioral changes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 842-53.
 45. Sarosh R., Alexander S., Waters P. et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain.* 2010; 133: 2734-48.
 46. Schmiedeskamp M., Cariga P., Ranta A. Anti-NMDA-receptor autoimmune encephalitis without neoplasm: a rare condition. *NZMJ.* 2010; 123 (1322): 67-68.
 47. Serban-Pereteanu A.S., Trasca D., Stefanescu V.C., Bustan M., Zurac S., Cojocaru I.M. Anti-NMDA-receptor encephalitis in a young woman: a diagnostic challenge. *RJN.* 2014; XIII (4): 200-211.
 48. Sethi N.K., Kim K.W., Sethi P.K. EEG and PET changes in Anti-N-methyl-D-aspartic acid receptor encephalitis. *Am J Psychiatry.* 2014; 171 (8): 889-90.
 49. Shoji H., Asaoka K., Ayabe M., Ichijima T., Sakai K. Non-herpetic acute limbic encephalitis: a new subgroup of limbic encephalitis? *Intern Med.* 2004 Apr; 43 (4): 348.
 50. Sonkaya A.R., Şenol M.G., Demir S., Kendirli M.T., Sivrioğlu A.K., Haholu H.M., Özdağ F. Limbic encephalitis association with tuberculosis: A case report. *Dis Mol Med.* 2014; 2: 73-76.
 51. Vedeler C.A., Storstein A. Autoimmune limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand. Suppl.* 2009; (189): 63-7.
 52. Vitaliani R., Mason W., Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2005; 58: 594-604.
 53. Vitaliani R., Mason W., Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2005; 58: 594-604.
 54. Wingfield T., McHugh C., Vas A., Richardson A., Wilkins E., Bonington A., Varma A. Autoimmune encephalitis: a case series and comprehensive review of literature. *Q J Med.* 2011; 104: 921-931.
 55. Wong-Kisiel L.C., Ji T., Renaud D.L. et al. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2010; 74: 1550-51.
 56. Young G.B., Jordan K.G., Doig G.S. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology.* 1996; 47: 83-89.
 57. Zhang J., Xanthopoulos P., Liu Chang-Chia, Bearden S., Uthman D.V., Pardalos P.M. Real-time differentiation of nonconvulsive status epilepticus from other encephalopathies using quantitative EEG analysis: A pilot study. *Epilepsia.* 2010; 51 (2): 243-250.
 8. Boronat A., Sabater L., Saiz A., Dalmau J., Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD associated neurological disorders. *Neurology.* 2011; 76 (9): 795-800.
 9. Breese E.H., Dalmau J., Lennon V.A., Apiwattanakul M., Sokol D.K. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. *Pediatr Neurol.* 2010; 42: 213-4.
 10. Breese E.H., Dalmau J., Lennon V.A., Apiwattanakul M., Sokol D.K. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. *Pediatr Neurol.* 2010; 42: 213-4.
 11. Buckley C., Oger J., Clover L. et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 73-8.
 12. Chandra S.R., Seshadri R., Chikabasaviah Y., Issac T.G. Progressive limbic encephalopathy: Problems and prospects. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014; 17 (2): 166-170.
 13. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1091-98.
 14. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* Jan 2011; 10 (1): 63-74.
 15. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007; 61: 25-36.
 16. Dalmau J., Graus F., Villarejo A. et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain.* 2004; 127: 1831-44.
 17. Granerod J., Ambrose H.E., Davies N.W. et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010 Dec; 10 (12): 835-44.
 18. Gu W., Brodtkorb E., Steinlein O.K. LGI1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. *Ann Neurol.* 2002; 52: 364-7.
 19. Guletkin H.S., Rosenfeld M.R., Voltz R., Eichen J., Posner J., Dalmau J.

References:

1. Karlov V.A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008; 5: 92-98.
2. Lebedeva A.V., Khomutov V.E., Ershov A.V., Guz' D.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2012; 4(2): 28-33.
3. Ahmad A., Ramakrishna S., Meara J., Doran M. Autoimmune limbic encephalitis: a reversible form of rapidly progressive amnesia and seizures. *J R Coll Physicians Edinb.* 2010; 40: 123-5.
4. Anderson N.E., Barber P.A. Limbic encephalitis – a review. *J Clin Neurosci.* 2008; 15 (9): 961-71.
5. Andrade D.M., Tai P., Dalmau J., Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis. *Neurology.* 2011 Apr 12; 76 (15): 1355-7.
6. Armangue T., Petit-Pedrol M., Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol.* 2012; 27: 1460-1469.
7. Batailler L., Galiano R., Garcia-Escrig M. et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology.* 2010; 74: 265-7.

- Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunologic findings and tumor association in 50 patients. *Brain*. 2000; 123: 1481-1494.
20. Hainsworth J. B., Shishido A., Theeler B. J., Carroll C. G., Fasano R. E. Treatment responsive GABA(B)-receptor limbic encephalitis presenting as new-onset super-refractory status epilepticus (NORSE) in a deployed U.S. soldier. *Epileptic Disord*. 2014; 16 (4): 486-93.
 21. Henry C., Husson H., de Broucker T. Autoimmune limbic encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies and ovarian teratoma: a treatable form of paraneoplastic limbic encephalitis. *Rev Neurol*. 2009; 165 (1): 70-5.
 22. Hurley K., Herron M., McDermott S., Farrell T., O'Riordan D. Squamous Cell Lung Carcinoma Presenting With Refractory Status Epilepticus: A Case Report of Paraneoplastic Limbic Encephalitis. *Respir Care*. 2015 Aug; 60 (8): e144-7.
 23. Ide T., Iizuka T., Suzuki N. Limbic encephalitis associated with autoimmune diseases. *Neurol Med*. 2003; 59: 31-37.
 24. Iizuka T., Sakai F., Ide T. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008; 70: 504-11.
 25. Ishiura H., Matsuda S., Higashihara M. et al. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology*. 2008; 71: 1921-23.
 26. Janati A. B., AlGhasab N., Umair M. Focal triphasic sharp waves and spikes in the electroencephalogram. *Neurol Sci*. 2015 Feb; 36 (2): 221-6.
 27. Johnson N., Henry J. C., Fessler A. J., Dalmau J. Prolonged non-convulsive status epilepticus in anti-NMDAR encephalitis with ovarian teratoma. *Neurology*. 2010; 75: 1480-82.
 28. Kaplan P. W., Sutter R. Affair With Triphasic Waves-Their Striking Presence, Mysterious Significance, and Cryptic Origins: What are They? *J Clin Neurophysiol*. 2015 Oct. 32 (5): 401-5.
 29. Kaplan P. W., Rossetti A. O., Kaplan E. H., Wieser H. G. Proposition: limbic encephalitis may represent limbic status epilepticus. A review of clinical and EEG characteristics. *Epilepsy Behav*. 2012 May; 24 (1): 1-6.
 30. Kaya D., Bingol C. A. Significance of atypical triphasic waves for diagnosing nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2007 Dec; 11 (4): 567-77.
 31. Kirkpatrick McNeill P., Clarke C. D., Sonmez Turk H. H., Abou-Khalil B. Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2011 Feb; 20 (2): 392-4.
 32. Lai M., Hughes EG, Peng X et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*. 2009; 65: 424-34.
 33. Lai M., Huijbers M. G., Lancaster E. et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 776-85.
 34. Lancaster E., Lai M., Peng X. et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 67-76.
 35. Lawn N. D., Westmoreland B. F., Kiely M. J., Lennon V. A., Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2003; 78 (11): 1363-1368.
 36. Momoo T., Johkura K., Kuroiwa Y. Spike-wave stupor in a patient with metabolic disorder. *J Clin Neurosci*. 2006 Feb; 13 (2): 301-3.
 37. Mundiyanapurath S., Jarius S., Probst C., Stöcker W., Wildemann B., Bösel J. GABA-B-receptor antibodies in paraneoplastic brainstem encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2013; 259 (1-2): 88-91.
 38. Mut M., Schiff D., Dalmau J. Paraneoplastic recurrent multifocal encephalitis presenting with epilepsy partialis continua. *J Neurooncol*. 2005 Mar; 72 (1): 63-6.
 39. Nokura K., Yamamoto H., Okawara Y., Koga H., Osawa H., Sakai K. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand*. 1997; 95: 367-73.
 40. Okamura H., Oomori N., Uchitomi Y. An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet*. 1997; 350: 488.
 41. Pranzatelli M. R. Paraneoplastic Syndromes: An Unsolved Murder. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2000; 7 (2): 118-130.
 42. Pruss H., Dalmau J., Arolt V., Wandinger K. P. Anti-NMDA-receptor encephalitis. An interdisciplinary clinical picture. *Nervenarzt*. 2010 Apr; 81 (4): 396, 398, 400, passim.
 43. Rosenfeld M. R., Dalmau J. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis and Other Synaptic Autoimmune Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. Jun 2011; 13 (3): 324-332.
 44. Sabin T. D., Jednacz J. A., Staats P. N. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 26-2008. A 26-year-old woman with headache and behavioral changes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 842-53.
 45. Sarosh R., Alexander S., Waters P. et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010; 133: 2734-48.
 46. Schmiedeskamp M., Cariga P., Ranta A. Anti-NMDA-receptor autoimmune encephalitis without neoplasm: a rare condition. *NZMJ*. 2010; 123 (1322): 67-68.
 47. Serban-Pereteanu A. S., Trasca D., Stefanescu V. C., Bustan M., Zurac S., Cojocaru I. M. Anti-NMDA-receptor encephalitis in a young woman: a diagnostic challenge. *RJN*. 2014; XIII (4): 200-211.
 48. Sethi N. K., Kim K. W., Sethi P. K. EEG and PET changes in Anti-N-methyl-D-aspartic acid receptor encephalitis. *Am J Psychiatry*. 2014; 171 (8): 889-90.
 49. Shoji H., Asaoka K., Ayabe M., Ichiyama T., Sakai K. Non-herpetic acute limbic encephalitis: a new subgroup of limbic encephalitis? *Intern Med*. 2004 Apr; 43 (4): 348.
 50. Sonkaya A. R., Şenol M. G., Demir S., Kendirli M. T., Sivrioğlu A. K., Haholu H. M., Özdağ F. Limbic encephalitis association with tuberculosis: A case report. *Dis Mol Med*. 2014; 2: 73-76.
 51. Vedeler C. A., Storstein A. Autoimmune limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand*. Suppl. 2009; (189): 63-7.
 52. Vitaliani R., Mason W., Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005; 58: 594-604.
 53. Vitaliani R., Mason W., Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005; 58: 594-604.
 54. Wingfield T., McHugh C., Vas A., Richardson A., Wilkins E., Bonington A., Varma A. Autoimmune encephalitis: a case series and comprehensive review of literature. *Q J Med*. 2011; 104: 921-931.
 55. Wong-Kissel L. C., Ji T., Renaud D. L. et al. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2010; 74: 1550-51.
 56. Young G. B., Jordan K. G., Doig G. S. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology*. 1996; 47: 83-89.
 57. Zhang J., Xanthopoulos P., Liu Chang-Chia, Bearden S., Uthman D. V., Pardo P. M. Real-time differentiation of nonconvulsive status epilepticus from other encephalopathies using quantitative EEG analysis: A pilot study. *Epilepsia*. 2010; 51 (2): 243-250.

Сведения об авторах:

Шерман Михаил Айзикович – д.м.н., куратор неврологической службы клиники ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. Адрес: ул. Карла Маркса, 112, г. Киров, Россия, 610027. E-mail: sherman@list.ru

Ардашев Игорь Валерьевич – врач, неврологическое отделение КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больница №1». Адрес: ул. Ивана Попова, 41, г. Киров, Россия, 610014. E-mail: ardnokgb1@rambler.ru

Пономарева Ирина Викторовна – к.м.н., заведующая неврологической службой ГБУЗ «Областная клиническая больница №4». Адрес: просп. Победы, 376в, г. Челябинск, Россия, 354000. E-mail: irina_victorovna@mail.ru

Шерман Хагай – врач, отделение ортопедии, Тель-Авивский Медицинский центр им. Сораски, Медицинский Факультет им. Саклера, Тель-Авивский Университет. Адрес: ул. Вейцмана, 6, Тель-Авив, Израиль, 642396. E-mail: sheralmi@gmail.com

About the authors:

Sherman Mikhail Aizikovich – PhD, the curator of the neurological clinic service of the Kirov State Medical University. Address: ul. Karla Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027. E-mail: sherman@list.ru

Ardashev Igor Valerievich – physician, neurology department, Kirov regional state budgetary institution “Kirov City Clinical Hospital #1”, Address: ul. Popova, 41, Kirov, Russia, 610014.

Ponomareva Irina_Victorovna – PhD, head of the Department of neurology, Regional Clinical Hospital №4. Address: prosp. Pobedy, 376v, Chelyabinsk, Russia, 354000. E-mail: irina_victorovna@mail.ru

Sherman Haggai – MD, physician at Orthopedic Department of Tel-Aviv Sourasky Medical Center, affiliated to Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University. Address: 6 Weizmann St., Tel-Aviv, Israel, 642396. E-mail: sheralmi@gmail.com.

ПЕРАМПАНЕЛ В ТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПОДРОСТКОВ

Бурд С. Г.^{1,3}, Миронов М. Б.^{2,3}, Гунченко М. М.³, Саржина М. Н.³

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального
медико-биологического агентства», Москва

³ Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента
здравоохранения города Москвы

Резюме

В статье представлены современные данные о применении противозепилептического препарата перампанел в терапии резистентной эпилепсии в повседневной клинической практике у подростков. Несмотря на достаточно развитую систему диагностики и лечения эпилепсии, около одной трети пациентов с недавно диагностированным заболеванием остаются резистентными к медикаментозной терапии. При выборе комбинации противозепилептических препаратов (ПЭП) для детей и подростков стоит иметь в виду, что для данной группы пациентов успеваемость в школе может во многом предопределить их будущее. В связи с этим наибольшее опасение вызывают такие побочные эффекты ПЭП, как когнитивные, нейropsychологические, психиатрические и поведенческие нарушения. В приведенном обзоре продемонстрирована эффективность и безопасность перампанела, в том числе среди подростков. Показана перспективность применения данного препарата в комбинированной терапии фокальных приступов с вторичной генерализацией или в ее отсутствие. Представлен клинический случай применения перампанела у пациентки с резистентной эпилепсией в подростковом возрасте.

Ключевые слова

Эпилепсия, фармакорезистентность, подростки, перампанел.

Статья поступила: 21.11.2016 г.; в доработанном виде: 14.12.2016 г.; принята к печати: 28.12.2016 г.

Конфликт интересов

Данная статья опубликована при поддержке компании "Эйсай". Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бурд С. Г., Миронов М. Б., Гунченко М. М., Саржина М. Н. Перампанел в терапии резистентной эпилепсии в повседневной клинической практике у подростков. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 84-90.

PERAMPANEL IN THE TREATMENT OF REFRACTORY EPILEPSY IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE IN ADOLESCENTS

Burd S. G.^{1,3}, Mironov M. B.^{2,3}, Gunchenko M. M.³, Sarzhina M. N.³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Training Institute of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

³ Scientific and Practical Center of Pediatric psychoneurology Department of Health, Moscow

Summary

The article presents modern data on the use of perampanel in antiepileptic drug therapy resistant epilepsy in routine clinical practice in adolescents. Despite the well-developed diagnostics and treatment of epilepsy system, about one-third of patients with newly diagnosed disease is resistant to medical therapy. When you select a combination of AEDs for children and adolescents should be borne in mind that school performance can largely predetermine their future. In this regard, the most feared cause such adverse events (AEs) as cognitive, neuropsychological, psychiatric and behavioral disorders. In the review perampanel demonstrates efficacy and safety, including among adolescents. There were shown the prospects of the usage of perampanel as add-on therapy of focal seizures with or without secondary generalization and a clinical case of application perampanel a patient with refractory epilepsy in adolescence.

Key words

Epilepsy, drug-resistant, adolescents, perampanel.

Received: 21.11.2016; **in the revised form:** 14.12.2016; **accepted:** 28.12.2016.

Conflict of interests

Publication of this article has been funded by Eisai. All authors retained full control over the manuscript content and editorial decisions. The author declares no conflict of interest and confirm accuracy, independency and objectivity of the data contained in the manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Burd S. G., Mironov M. B., Gunchenko M. M., Sarzhina M. N. Perampanel in the treatment of refractory epilepsy in everyday clinical practice in adolescents. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 4: 84-90 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: burds@yandex.ru (Burd S. G.).

Несмотря на достаточно развитую систему диагностики и лечения эпилепсии, около одной трети пациентов с недавно диагностированным заболеванием остаются резистентными к медикаментозной терапии. В такой ситуации, помимо возможного хирургического вмешательства, целесообразно также рассматривать комбинации противоэпилептических препаратов (ПЭП) с синергичным и дополняющим (аддитивным) эффектом. Так, согласно накопленным свидетельствам у 20-30% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удастся достичь ремиссии при смене режима терапии [1].

При выборе комбинации ПЭП для детей и подростков стоит иметь в виду, что для данной группы пациентов успеваемость в школе может во многом предопределить их будущее. В связи с этим наибольшее опасение вызывают такие побочные эффекты (ПЭ), как когнитивные, нейропсихологические, психиатрические и поведенческие нарушения. Эти ПЭ могут в какой-то степени нивелировать эффективность противоэпилептических препаратов посредством снижения их переносимости и, таким образом, могут также влиять на комплаентность пациентов.

Среди препаратов последнего поколения особого внимания заслуживает перампанел, чей механизм действия — неконкурентное ингибирование ионотропных AMPA-рецепторов (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) глутамата

на уровне коры головного мозга. Каинатные рецепторы расположены как пресинаптически в ГАМК-эргических и глутаматэргических синапсах, где они контролируют выброс нейромедиаторов и вовлечены в пресинаптическую пластичность [18], так и постсинаптически в некоторых районах, имеющих непосредственное отношение к эпилепсии, включая кортекс, гиппокамп и амигдалу [3]. AMPA-рецепторы играют фундаментальную роль в быстрой возбуждающей синаптической передаче, и, следовательно, считаются более актуальной терапевтической мишенью, чем NMDA и каинатные рецепторы [16].

Перампанел одобрен более чем в 40 странах в качестве дополнительной терапии фокальных приступов с наличием или без вторичной генерализации у пациентов старше 12 лет, а также недавно этот препарат получил признание и в лечении идиопатических форм генерализованной эпилепсии (официально зарегистрирован для лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов в составе дополнительной терапии).

Эффективность и безопасность перампанела была продемонстрирована в клинических исследованиях III фазы, включавших в себя три рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования пациентов старше 12 лет с фокальными приступами с вторичной генерализацией или в ее отсутствие, принимавших от одного до трех ПЭП [5,6,13]. В этих работах сопутствующее лечение перампанелом в су-

точной дозе 4-12 мг было ассоциировано со значительным снижением частоты фокальных приступов. Анализ обобщенной информации показал значительно более высокий уровень ответа на терапию (снижение частоты приступов на 50%) по сравнению с плацебо (для пациентов, принимавших перампанел в дозе 4 мг/сут, этот показатель составил 28,5%; 8 мг/сут – 35,3%; 12 мг/сут – 35,0% соответственно; для пациентов, принимавших плацебо – 19,3%; разница между группами лечения была статистически достоверной – $p < 0,05$, для каждой дозы препарата в сравнении с плацебо) [19].

В отношении профиля безопасности перампанела, согласно клиническим исследованиям III фазы, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, сонливость, усталость, раздражимость тошнота и падения. Развитие предсказуемых побочных эффектов, таких как сонливость и головокружение, чаще регистрировалось на более высоких дозах препарата. В целом, депрессия и агрессия фиксировались при приеме перампанела, особенно в дозе 12 мг в день, значимо чаще, чем в группе плацебо. Однако нарушения со стороны психической сферы были в целом легкой или средней интенсивности [4]. В длительном исследовании, включающем пациентов, которые завершили одно из этих клинических исследований III фазы, не было обнаружено значительных ухудшений по показателям безопасности [13].

Отдельного рассмотрения заслуживает обзор эффективности перампанела у подростков 12-17 лет [17] – анализ 143 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях III фазы, показал результат, сопоставимый с тем, что наблюдался в общей популяции, принимавшей участие в исследованиях, а именно – снижение частоты приступов по сравнению с плацебо и в целом благоприятный профиль безопасности. Медиана процентного снижения частоты приступов составила 34,8% для дозы перампанела 8 мг/сут и 35,6% для дозы перампанела 12 мг/сут, что приблизительно в два раза превосходило данный показатель в группе плацебо (18,0%). Ответ на терапию составил 40,9% для группы перампанела 8 мг/сут и 45,0% для группы перампанела 12 мг/сут в сравнении с плацебо, где этот показатель составил 22,2%.

В этой связи заслуживает интереса работа итальянских авторов, обобщивших данные педиатрических неврологических центров по эффективности перампанела среди подростков [15]. Всего было проанализировано 62 пациента, получавших перампанел в качестве комбинированной терапии. Результат данного анализа показал, что перампанел эффективен среди детей и подростков с рефрактерной эпилепсией. По истечению срока терапии 5-13 мес. у половины пациентов отмечалось снижение частоты приступов на 50% и более. У трех пациентов (4,8%) наступила медикаментозная ремиссия и 10 человек (16,1%) достигли снижения частоты приступов на $\geq 75\%$. При-

мерно 25% пациентов не ответили на терапию. Снижение числа приступов было отмечено вне зависимости от этиологии эпилепсии. Интересно, что пропорция респондеров была выше среди пациентов, получавших одновременно фермент-индуцирующие ПЭП по сравнению с пациентами, не получавшими фермент-индуцирующих ПЭП. Предыдущий отчет [8] показал, что у взрослых пациентов перампанел снижал частоту приступов и улучшал ответ на терапию в обоих случаях в присутствии и отсутствии фермент-индуцирующих ПЭП. В то же время, ввиду того, что выборка в 62 человека не представляется достаточной для дальнейших выводов, необходимо проведение дальнейших исследований по данному вопросу.

Уровень ответа на терапию в данном исследовании был незначительно выше по сравнению с тем, который отмечался в других наблюдательных исследованиях перампанела у детей с рефрактерной эпилепсией. Напротив, пропорция пациентов с медикаментозной ремиссией в этих исследованиях была значительно выше (9 и 15% соответственно). В последующем исследовании 20 детей с тяжелой эпилептической энцефалопатией [10] урежение числа приступов $\geq 50\%$ наблюдалось в 58,8% случаев, тогда как у 23,5% наступила медикаментозная ремиссия. Напротив, пациент с синдромом Драве достиг $\geq 75\%$ урежения приступов при очень низкой дозе (2 мг). Ухудшение приступов наблюдалось у шести пациентов (9,7%) и этот процент коррелирует с процентом в исследовании Виго и соавт., 2015, хотя определение термина «ухудшение приступов» отличается от того, что было использовано в работе итальянских авторов [2].

Профиль переносимости перампанела, полученный в итальянском исследовании, соотносится с прежними данными. Так, не было зарегистрировано ни одного серьезного побочного эффекта в рассмотренной педиатрической популяции. Слабо- или средне выраженные побочные эффекты были установлены примерно у 30% пациентов. Поведенческие нарушения (раздражительность и агрессивность), головокружение, седативный эффект были наиболее распространенными побочными эффектами. При этом все нежелательные явления были временными (головокружение было ограничено 30-60 мин. после приема препарата внутрь) и спонтанно исчезающими без осложнений после прекращения терапии перампанелом. Следует также отметить, что доля пациентов с нежелательными эффектами в итальянском исследовании была ниже, чем сообщалось в обзорном исследовании Виго и соавт., 2015, в котором около половины пациентов испытывали нежелательные явления [2].

Известно, что противосудорожные препараты могут вызывать побочные когнитивные и поведенческие эффекты, потенциально усугубляя влияние эпилепсии на обучение и развитие. Таким образом, нейropsychологические профили ПЭП являются важными факторами для выбора лечения, особенно у детей и подростков. Система когнитивных исследований ле-

карств (CDR) представляет собой набор автоматизированных тестов когнитивной функции и широко используется в клинических исследованиях, в т.ч. исследованиях с участием детей и подростков. Ранее CDR-система продемонстрировала различия в когнитивных эффектах карбамазепина против ремачемида в клиническом исследовании III фазы: через 8 нед. лечения у пациентов в возрасте от 12-75 лет с недавно диагностированной эпилепсией параметр «внимание» был значительно хуже выражен в группе карбамазепина по отношению к ремачемиду.

В 19-недельном исследовании Lieven L. и соавт., опубликованном в 2016 г., была также использована система CDR для оценки когнитивных эффектов комбинированной терапии перампанелом у пациентов подросткового возраста с фокальными приступами [14]. Авторы были первыми, кто предпринял попытку оценить степень воздействия перампанела на поведение у подростков в рамках краткосрочного курса терапии. С использованием CBCL – инструмента, практикуемого для выявления поведенческих и эмоциональных нарушений у детей и подростков, было обнаружено, что перампанел не оказывает пагубного воздействия на «компетентность» или «проблемные» показатели, включавшие оценку тревоги/депрессии, соматических жалоб, трудностей удержания внимания, социальную адаптацию и прочие показатели, по сравнению с плацебо.

Таким образом, наряду с отмеченным улучшением контроля над приступами, перампанел не оказывал клинически значимых неблагоприятных эффектов на поведенческие параметры. Согласно результатам настоящего исследования, перампанел не оказывал влияния на когнитивные функции пациентов (по сравнению с плацебо), также не было выявлено влияние на такой параметр, как внимание, в то время как ухудшение внимания является наиболее широко распространенным нежелательным явлением (НЯ) для ПЭП. Интересно, что на протяжении 3-месячного периода терапии влияние перампанела на поведение никак не коррелировало с его эффективностью.

В целом, профиль безопасности перампанела в популяции подростков был схож с данными, полученными в ходе клинических исследований III фазы при терапии фокальных приступов с наиболее часто встречающимися побочными эффектами (>10%), такими как головокружение, сонливость и головная боль [13]. Большинство серьезных нежелательных явлений (СНЯ) у подростков в этом исследовании носили транзиторный характер и были управляемыми, а частота СНЯ, связанных с поведением, была низкой; только один пациент испытывал агрессию как СНЯ, что потребовало коррекции дозы препарата и выбывания из исследования. У двух других пациентов, которые испытывали агрессию как СНЯ, агрессия проходила без коррекции дозы, так что оба пациента продолжили исследование. Тем не менее, следует отметить, что в данном исследовании не изуча-

лась конкретная комбинация ПЭП с перампанелом и связь данной комбинации с побочными эффектами. Таким образом, необходимы дополнительные данные для определения прямой ассоциации перампанела с агрессией.

Результаты наблюдательного исследования FYDATA, проведенного в условиях ежедневной клинической практики в исследовательских центрах Испании, с участием 464 пациентов с резистентными формами фокальной эпилепсии, показали, что развитие НЯ со стороны психической сферы при применении перампанела наиболее вероятно среди пациентов с наличием психических расстройств в анамнезе, что требует более медленных темпов титрации перампанела у данной группы пациентов [21].

Эффективность перампанела в терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов подросткового возраста была подтверждена результатами подгруппового анализа многоцентрового международного рандомизированного исследования III фазы 322. В подгрупповой анализ вошли результаты применения перампанела у 164 пациентов в возрасте 12-17 лет.

Медиана процентного изменения частоты первично-генерализованных тонико-клонических приступов (ПГТКП) / 28 дней среди пациентов подросткового возраста 12-17 лет составила -88% в группе перампанела в сравнении с -29,8% в группе плацебо. Доля пациентов со снижением частоты ПГТКП на 50% и более среди пациентов подросткового возраста 12-17 лет составила 53,8% в группе перампанела и 33,3% в группе плацебо [20].

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

В качестве клинического примера эффективности применения перампанела у подростков приведена история болезни пациентки К., 14 лет.

Анамнез жизни: ребенок с отягощенным перинатальным анамнезом (от матери 37 лет); от 3-й беременности методом ЭКО, беременность протекала с угрозой прерывания во 2-м триместре, с маловодием, задержкой развития плода в 3-м триместре, фетоплацентарной недостаточностью. По данным УЗИ: единственная артерия пуповины, тазовое предлежание плода, роды третьи, срочные, оперативные путем кесарева сечения, воды светлые. Состояние после родов тяжелое за счет судорожного синдрома (через 5-7 мин. после рождения отмечены неонатальные судороги продолжительностью около 2 мин.). Ребенок был переведен в реанимационное отделение, ИВЛ не проводилась. По данным НСГ: вну-

трижелудочковые кровоизлияния 2-й степени. Моторное развитие с задержкой: удержание головы – с 5 мес., села – в 9 мес., самостоятельно пошла в 1 год 7 мес.

Анамнез заболевания. На первые сутки жизни отмечены неонатальные судороги продолжительностью около 2 мин. В 1 год 10 мес. на фоне ОРВИ и высокой температуры возник вторично-генерализованный приступ (ВГСП), который перешел в статусное течение – купировался введением препаратов бензодиазепинового ряда, после чего был назначен вальпроат натрия (в дозе 25 мг/кг/сут). На фоне приема вальпроатов ВГСП повторялись с частотой 1 раз в месяц (чаще при дневном засыпании), к которым впоследствии присоединились короткие фокальные пароксизмы продолжительностью до 1-2 мин с вегетативными проявлениями (позывы на рвоту, иногда рвота, потливость, изменение цвета носогубного треугольника). Доза вальпроата натрия была повышена до 35 мг/кг, на фоне чего отмечался тремор в конечностях, повышение печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) в 1,5-2 раза выше нормы, при этом не отмечалось существенной клинической динамики. ВЭЭГ-мониторинг: умеренное замедление основной активности головного мозга, на этом фоне в состоянии бодрствования и во сне регистрируется периодическое региональное замедление в правых задних отделах. В структуре регионального замедления отмечается региональная эпилептиформная активность в виде комплексов «острая-медленная волна» амплитудой до 270 мКв. МРТ головного мозга: резидуальная субатрофическая вентрикуломегалия, субатрофия правого гиппокампа. Пациентка была обследована в Медико-генетическом научном центре на риски генетических синдромов: анализ аллельного метилирования промоторной области гена SNRPN методом метилспецифической ПЦР не выявил изменений, характерных для синдрома Ангельмана, частые мутации гена TPP1/CLN2 – не выявлены (нейрональный цероидный липофусциноз, тип 2), частичный ДНК-анализ гена SCN1 (синдром Драве) – мутации не обнаружены. Был выставлен диагноз: «последствия гипоксически-ишемического поражения головного мозга: гиперкинетический синдром, атактический синдром, задержка темпов психомоторного и психо-речевого развития». Симптоматическая фокальная эпилепсия с вторично-генерализованными судорожными (статусное течение) и простыми парциальными приступами. За время наблюдения пациентки менялась следующая терапия с различной эффективностью: окскарбазепин в виде сиропа – в дозе максимально 42 мг/кг – переносила препарат хорошо, отмечалась положительная динамика в поведении, улучшение моторики, но существенно не изменилось течение приступов; леветирacetам – прекратились простые парциальные приступы, также купировались ВГСП, но у ребенка нарушился сон, нарастала общая возбудимость, снизился

фон настроения, появились проявления аутоагрессии (кусала руки), что было расценено, как побочные проявления леветирacetама; ламотриджин – без эффекта, усиление приступов до статусного течения; карбамазепин – ВГСП с частотой 1 раз в месяц, возобновились парциальные пароксизмы с вегетативными проявлениями по несколько раз в месяц. На фоне комбинации: топирамат 250 мг/сут, вальпроевая кислота 800 мг/сут приступы сохранялись: ВГСП – 3 раза в месяц – длительность несколько минут и простые парциальные приступы с вегетативными проявлениями (позывы на рвоту, иногда рвота, потливость, изменение цвета носогубного треугольника), эпилептиформное продромальное состояние – нервозность, конфликтность. К указанной терапии был добавлен перампанел с постепенной титрацией препарата до дозы 4 мг в сутки на ночь (1-я неделя – 2 мг, со 2-й недели – 4 мг в сутки на ночь). На момент назначения перампанела пациентке исполнилось 14 лет. На фоне комбинированной терапии с применением перампанела родственники пациентки отметили улучшение в клинической картине: частота ВГСП снизилась до 1 раза в 2 месяца, продолжительность данного типа приступов уменьшилась до 30 сек., простые парциальные приступы купировались, эпилептиформное продромальное состояние не отмечалось.

Данный клинический пример подтверждает различные литературные данные, в частности выводы работы Krauss G.L. и соавт. (2014) [13]: длительное применение перампанела в качестве вспомогательной терапии (средняя доза 10,6 мг/сут) хорошо переносится пациентами с рефрактерной эпилепсией с парциальными приступами. Процент удержания на терапии составил 58,5%, а продолжительность удержания лечения – 1,5 года. У пациентов с ВГ СП в начале исследования, получавших препарат в течение двух лет, частота ВГ приступов снизилась на 90%. У некоторых пациентов с рефрактерной эпилепсией удалось добиться долгосрочного отсутствия приступов. У 5% пациентов, получавших препарат в течение одного года, и у 3% пациентов, получавших препарат в течение двух лет.

Перампанел – первый в своем классе противозепилептический препарат, ингибирующий глутаматэргическую нейротрансмиссию в качестве основного механизма действия. Возможность однократного приема и гибкого подбора дозы препарата, а также вариабельность темпа титрации способствуют более точному соблюдению назначений врача.

Таким образом, приведенный обзор эффективности и безопасности перампанела, в т.ч. среди подростков, показывает перспективность использования данного препарата в комбинированной терапии фокальных приступов с вторичной генерализацией или в ее отсутствие, а также в дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов.

Литература:

1. Воронкова К. В., Петрухин А. С., Пылаева О. А., Холин А. А. Рациональная антиэpileптическая фармакотерапия. М. 2008; 192 с.
2. Biró A., Stephani U., Tarallo T., Bast T., Schlachter K., Fleger M., Kurlmann G., Fiedler B., Leiz S., Nikanorova M., Wolff M., Müller A., Selch C., Staudt M., Kluger G. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*. 2015 Apr; 46 (2): 110-6. DOI: 10.1055/s-0035-1546276. Epub 2015 Mar 2.
3. Crépel V., Mulle C., Physiopathology of kainate receptors in epilepsy. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Feb; 20: 83-8. DOI: 10.1016/j.coph.2014.11.012. Epub 2014 Dec 13.
4. Ettinger A. B., LoPresti A., Yang H., Williams B., Zhou S., Fain R., Laurenza A. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia*. 2015 Aug; 56 (8): 1252-63. DOI: 10.1111/epi.13054. Epub 2015 Jul 3.
5. Franco V., Crema F., Iudice A. et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res* 2013; 70 (1): 35-40.
6. French J. A., Krauss G. L., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012; 79 (6): 589-96.
7. French J. A., Krauss G. L., Steinhoff B. J. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013; 54 (1): 117-25.
8. Gidal B. E., Laurenza A., Hussein Z., Yang H., Fain R., Edelstein J., Kumar D., Ferry J. Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. *Neurology*. 2015 May 12; 84 (19): 1972-80. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001558. Epub 2015 Apr 15.
9. Kerling F., Kasper B. S. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013; (197): 25-9.

References:

1. Voronkova K. V., Petrukhin A. S., Pylaeva O. A., Kholin A. A. Rational antiepileptic pharmacotherapy [Ratsional'naya antiepilepticheskaya farmakoterapiya (in Russian)]. Moscow. 2008; 192 s.
2. Biró A., Stephani U., Tarallo T., Bast T., Schlachter K., Fleger M., Kurlmann G., Fiedler B., Leiz S., Nikanorova M., Wolff M., Müller A., Selch C., Staudt M., Kluger G. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*. 2015 Apr; 46 (2): 110-6. DOI: 10.1055/s-0035-1546276. Epub 2015 Mar 2.
3. Crépel V., Mulle C., Physiopathology of kainate receptors in epilepsy. *Curr Opin Pharmacol*.

10. Kim H. D., Chi C. S., Desudchit T., Nikanorova M., Visudtibhan A., Nabangchang C., Chan D. W., Fong C. Y., Chang K. P., Kwan S. Y., Reyes F. L., Huang C. C., Likasitwattanakul S., Lee W. T., Yung A., Dash A. Review of clinical studies of perampanel in adolescent patients. *Brain Behav*. 2016 Jun 28; 6 (9): e00505.
11. Meador K. J., Yang H., Pifia-Garza J. E., Laurenza A., Kumar D., Wesnes K. A. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia*. 2016; 57 (2): 243-251. DOI: 10.1111/epi.13279.
12. Krauss G. L., Bar M., Biton V. et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand*. 2012; 125 (1): 8-15.
13. Krauss G. L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia*. 2014; 55 (7): 1058-68.
14. Lagae L., Villanueva V., Meador K. J., Bagul M., Laurenza A., Kumar D., Yang H. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. *Epilepsia*. 2016 Jul; 57 (7): 1120-9. DOI: 10.1111/epi.13417. Epub 2016 May 25.
15. De Liso P., Vigevaro F., Specchio N., De Palma L., Bonanni P., Osanni E., Coppola G., Parisi P., Grosso S., Verrotti A., Spalice A., Nicita F., Zamponi N., Siliquini S., Giordano L., Martelli P., Guerrini R., Rosati A., Ilvento L., Belcastro V., Striano P., Vari M. S., Capovilla G., Beccaria F., Bruni O., Luchetti A., Gobbi G., Russo A., Pruna D., Tozzi A. E., Cusmai R. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies – An Italian observational multicenter study. *Epilepsy Res*. 2016 Nov; 127: 93-100. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2016.08.021. Epub 2016 Aug 18.
16. Rogawski M. A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr*. 2011 Mar; 11 (2): 56-63. DOI: 10.5698/1535-7511-11.2.56.
17. Rosenfeld W., Conry J., Lagae L., Rozentals G., Yang H., Fain R., Williams B., Kumar D., Zhu J., Laurenza A. Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Jul; 19 (4): 435-45. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.02.008. Epub 2015 Mar 5.
18. Schmitz D., Mellor J., Nicoll R. A. Presynaptic kainate receptor mediation of frequency facilitation at hippocampal mossy fiber synapses. *Science*. 2001 Mar 9; 291 (5510): 1972-6. Epub 2001 Feb 8.
19. Steinhoff B. J., Ben-Menachem E., Ryvlin P., Shorvon S., Kramer L., Satlin A., Squillacote D., Yang H., Zhu J., Laurenza A. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013 Aug; 54 (8): 1481-9. DOI: 10.1111/epi.12212. Epub 2013 May 10.
20. Steinhoff B. J., O'Brien T. J., Yang H., Laurenza A., Patten A., Bibbiani F. Efficacy of adjunctive perampanel in idiopathic generalized epilepsy patients with drug-resistant primary generalized tonic-clonic seizures by age, sex and race: double-blind placebo-controlled phase III trial. Poster presented at the 1st Congress of the European Academy of Neurology. Berlin. 20-23 June 2015.
21. Villanueva V., Garcésa M., López-González F. J., Rodríguez-Osorio X., Toledoc M., Salas-Puig J., González-Cuevas C., Campos D., Serratos J. M., González-Giráldez B., Maurif J. A., Camachof J. L., Sullerf A., Carreñog M., Gómez J. B., Montoya J., Rodríguez-Urangai J., Saiz-Diaz R., González-de la Aleja J., Castillo A., López-Trigok J., Pozal J. J., Floresm J., Queroln R., Ojedao J., Ginerp P., Molinsq A., Esteve P., Baigesra J. J. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Research*. 2016 (126): 201-210.

- patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 117-25.
8. Gidal B. E., Laurenza A., Hussein Z., Yang H., Fain R., Edelstein J., Kumar D., Ferry J. Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. *Neurology*. 2015 May 12; 84 (19): 1972-80. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001558. Epub 2015 Apr 15.
9. Kerling F., Kasper B. S. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013; (197): 25-9.
10. Kim H. D., Chi C. S., Desudchit T., Nikanorova M., Visudtibhan A., Nabangchang C., Chan D. W., Fong C. Y., Chang K. P., Kwan S. Y., Reyes F. L., Huang C. C., Likasitwattanakul S., Lee W. T., Yung A., Dash A. Review of clinical studies

- of perampanel in adolescent patients. *Brain Behav.* 2016 Jun 28; 6 (9): e00505.
11. Meador K. J., Yang H., Piña-Garza J.E., Laurenza A., Kumar D., Wesnes K. A. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia.* 2016; 57 (2): 243-251. DOI: 10.1111/epi.13279.
 12. Krauss G. L., Bar M., Biton V. et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand.* 2012; 125 (1): 8-15.
 13. Krauss G. L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia.* 2014; 55 (7): 1058-68.
 14. Lagae L., Villanueva V., Meador K. J., Bagul M., Laurenza A., Kumar D., Yang H. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. *Epilepsia.* 2016 Jul; 57 (7): 1120-9. DOI: 10.1111/epi.13417. Epub 2016 May 25.
 15. De Liso P., Vigevano F., Specchio N., De Palma L., Bonanni P., Osanni E., Coppola G., Parisi P., Grosso S., Verrotti A., Spalice A., Nicita F., Zamponi N., Siliquini S., Giordano L., Martelli P., Guerrini R., Rosati A., Ilvento L., Belcastro V., Striano P., Vari M. S., Capovilla G., Beccaria F., Bruni O., Luchetti A., Gobbi G., Russo A., Pruna D., Tozzi A. E., Cusmai R. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies – An Italian observational multicenter study. *Epilepsy Res.* 2016 Nov; 127: 93-100. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.08.021. Epub 2016 Aug 18.
 16. Rogawski M. A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr.* 2011 Mar; 11 (2): 56-63. DOI: 10.5698/1535-7511-11.2.56.
 17. Rosenfeld W., Conry J., Lagae L., Rozentals G., Yang H., Fain R., Williams B., Kumar D., Zhu J., Laurenza A. Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015 Jul; 19 (4): 435-45. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.02.008. Epub 2015 Mar 5.
 18. Schmitz D., Mellor J., Nicoll R. A. Presynaptic kainate receptor mediation of frequency facilitation at hippocampal mossy fiber synapses. *Science.* 2001 Mar 9; 291 (5510): 1972-6. Epub 2001 Feb 8.
 19. Steinhoff B. J., Ben-Menachem E., Ryvlin P., Shorvon S., Kramer L., Satlin A., Squillacote D., Yang H., Zhu J., Laurenza A. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia.* 2013 Aug; 54 (8): 1481-9. DOI: 10.1111/epi.12212. Epub 2013 May 10.
 20. Steinhoff B. J., O'Brien T. J., Yang H., Laurenza A., Patten A., Bibbiani F. Efficacy of adjunctive perampanel in idiopathic generalized epilepsy patients with drug-resistant primary generalized tonic-clonic seizures by age, sex and race: double-blind placebo-controlled phase III trial. Poster presented at the 1st Congress of the European Academy of Neurology. Berlin. 20-23 June 2015.
 21. Villanueva V., Garcésa M., López-González B. J., Rodríguez-Osorio X., Toledo M., Salas-Puig J., González-Cuevas M., Campos D., Serratos J. M., González-Giráldez B., Maurif J. A., Camacho J. L., Sullerf A., Carreñog M., Gómez J. B., Montoya J., Rodríguez-Urangai J., Saiz-Díaz R., González-de la Aleja J., Castillo A., López-Trigok J., Pozal J. J., Flores M. J., Querol R., Ojedao J., Giner P., Molins A., Esteve P., Baiges J. J. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Research.* 2016 (126): 201-210.

Данная статья опубликована при поддержке компании "Эйсай". Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Сведения об авторах:

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: burds@yandex.ru.

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.

Гунченко Марина Михайловна – заместитель директора по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел. +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Саржина Марина Николаевна – заведующая отделением медицинской реабилитации ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел. +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru

About the authors:

Burd Sergey Georgievich – MD, Professor of the department of neurology, neurosurgery and medical genetics, the medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: burds@yandex.ru.

Mironov Mikhail Borisovich – PhD, Associate Prof. of the department of clinical physiology and functional diagnostics, Training Institute of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow. Address: Volokolamskoe s., 91, Russia, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Gunchenko Marina Mikhailovna – deputy director of the outpatient work of the Center for pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Sarzhina Marina Nikolaevna – head of the department of medical rehabilitation of the Center for pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭЭГ И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Блинов Д. В.

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

Резюме

Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является одной из основных причин повреждения ЦНС у новорожденных. Электроэнцефалография (ЭЭГ) имеет диагностическое значение для выбора терапии и определения прогноза заболевания. Данные ЭЭГ используются в классификации Сарната, являющейся наиболее используемой в мире для определения тяжести ГИЭ. В условиях отделения интенсивной терапии может использоваться ЭЭГ-мониторинг и амплитудно-интегрированная ЭЭГ, с помощью которых можно получить необходимую для построения прогноза информацию о состоянии ЦНС. Комплексную оценку, основанную на данных ЭЭГ и определении концентрации биохимических маркеров повреждения мозга в сыворотке крови, возможно применять для определения риска отсроченного поражения мозга, что может иметь пользу при выборе тактики лечения и прогнозирования исходов ГИЭ. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Ключевые слова

ЭЭГ, ЭЭГ-мониторинг, аЭЭГ, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, ГИЭ.

Статья поступила: 14.11.2016 г.; в доработанном виде: 02.12.2016 г.; принята к печати: 23.12.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Блинов Д. В. Диагностическое значение ЭЭГ и биохимических маркеров повреждения мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 91-98.

THE DIAGNOSTIC VALUE OF EEG AND BIOCHEMICAL MARKERS OF BRAIN INJURY IN HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Blinov D. V.

FSBE HE N. I. Pirogov RNRMU MOH Russia

Summary

Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a one of common cause of damage to neonatal CNS. Electroencephalography (EEG) has diagnostic value for choice of therapeutic interventions and predicting of outcomes. Sarnat classification is used EEG findings. EEG-monitoring and amplitude-integrated EEG could be used in Intensive Care

Unit to provide information about the prognosis for the infant. Comprehensive assessment based on EEG data and serum determination of biochemical markers of brain damage could be feasible for identifying risk of subsequent brain damage that might benefit for treatment and predict of outcomes after HIE. Further studies in this area are clearly needed.

Key words

EEG, EEG monitoring, aEEG, Perinatal hypoxic-ischemic damage of CNS, hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE.

Received: 14.11.2016; **in the revised form:** 02.12.2016; **accepted:** 23.12.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Blinov D. V. The diagnostic value of EEG and biochemical markers of brain injury in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 4: 91-98 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: blinov2010@gmail.com (Blinov D. V.).

Введение

Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС и гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) являются терминами, обозначающими острые состояния перинатального периода, инициированные диффузной гипоксией и ишемией, включая интранатальную асфиксию и остановку сердечной деятельности.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия является достаточно распространенной патологией: согласно данным отечественных исследователей, у 45-68,3% доношенных диагностируются гипоксически-ишемические поражения ЦНС [1,5]. При этом у детей, родившихся путем кесарева сечения, распространенность гипоксически-ишемической энцефалопатии составляет до 89,1% [11]. Эти показатели значительно превышают зарубежные данные по развитым странам, согласно которым распространенность неонатальной энцефалопатии составляет 1-6 на 1000 доношенных новорожденных [22,26,46,58]. В Литве распространенность гипоксически-ишемической энцефалопатии составляет 0,63:1000 [20]. Интересно, что Пальчик А. Б. с соавт. получили различные данные по распространенности ГИЭ среди новорожденных, используя разные классификации [9]. Так, при использовании классификации Якунина Ю. А. и соавт. [12,13] частота распространения составила 38,0:1000, а при использовании классификации Сарната [50] – 15,6:1000,

то есть более чем в два раза меньше. Это подтверждает важность влияния критериев диагностики на постановку диагноза и некоторым образом объясняет значительную вариабельность отечественных данных.

Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС может являться причиной развития детского церебрального паралича (ДЦП), эпилепсии и других неврологических расстройств, приводящих к инвалидизации и/или значительно снижающих качество жизни. Поэтому проблема объективной диагностики и прогнозирования исходов остается актуальной, поскольку на этом строится выбор методов ведения таких пациентов, включая своевременную медикаментозную терапию.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является одним из наиболее ценных инструментальных методов диагностики перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС и его последствий. В комплексе с другими методами диагностики ЭЭГ применяется для оценки степени тяжести и определения прогноза течения ГИЭ.

Многоканальная ЭЭГ

Особую клиническую значимость выполнение многоканальной ЭЭГ в динамике приобретает для новорожденных с тяжелой ГИЭ для оценки степени тяжести и наличия судорожного синдрома, а также для обоснования прогноза последствий перина-

Показатель	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3
Уровень сознания	Выраженное возбуждение	Летаргия или заторможенность	Ступор
Нервно-мышечный контроль			
Мышечный тонус	Нормальный	Легкая гипотония	Снижен
Поза	Умеренный дистальный изгиб	Сильный дистальный изгиб	Поза децеребрации
Сухожильные рефлексы	Увеличены	Увеличены	Снижены или отсутствуют
Миоклонус	Присутствует	Присутствует	Отсутствует
Рефлексы			
Сосательный рефлекс	Слабый	Слабый или отсутствует	Отсутствует
Рефлекс Моро	Выражен, низкий порог	Слабый, неполный, высокий порог	Отсутствует
Окуло-вестибулярный рефлекс	Нормальный	Повышенный	Слабый или отсутствует
Тонус мышц шеи	Слабый	Увеличенный	Отсутствует
Автономные функции	Активация симпатической системы	Активация парасимпатической системы	Угнетение симпатической и парасимпатической систем
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Вариабельность, различный диаметр зрачков, слабая реакция на свет
Частота сердечных сокращений	Тахикардия	Брадикардия	Вариабельность частоты сердечных сокращений
Выделение слюны и секрета бронхов	Слабое	Обильное	Вариабельное
Моторика ЖКТ	Нормальная или сниженная	Усиленная, диарея	Вариабельная
Судороги	Отсутствуют	Часто, фокальные или мультифокальные	Редко (за исключением децеребрации)
Показатели ЭЭГ	Нормальные (в состоянии бодрствования)	Ранние проявления: серии низкоамплитудных дельта- и тета- потенциалов Отсроченное ЭЭГ: периодические паттерны (бодрствование) Судороги: фокальные 1 Гц пик-волновые потенциалы	Ранние проявления: периодические паттерны перемежающиеся участками низкой амплитуды Отсроченное ЭЭГ: повсюду – экстремально низкий уровень амплитуды
Продолжительность	Менее 24 часов	от 2 до 14 дней	От нескольких часов до нескольких недель

Таблица 1. Шкала оценки тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии Сарната [50].

тального гипоксически-ишемического поражения ЦНС и принятия решений по методам ведения больного [41,54].

Положительная динамика на ЭЭГ на первой неделе жизни в сочетании с положительной динамикой в клиническом состоянии повышает шансы благоприятного исхода. При этом отсутствие динамики на ЭЭГ на первой неделе расценивается как плохой диагностический признак [41,54]. В пользу неблагоприятного прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС у доношенных младенцев могут быть расценены такие характеристики, как снижение амплитуды фоновой ритмики менее 30 мкВ, периоды супрессии ритма длительностью более

30 сек. и отсутствие цикличности сна и бодрствования, сохраняющиеся через 48 ч после рождения.

ЭЭГ-мониторинг

Долговременная регистрация ЭЭГ (ЭЭГ-мониторинг) широко применяется в клинической практике в развитых странах. Так, в США и Канаде 68% медицинских центров используют ЭЭГ-мониторинг в комплексе мер при ведении детей с остановкой сердца [49]. Широко применяется ЭЭГ-мониторинг для верификации бессудорожных (неконвульсивных) приступов и бессудорожного (неконвульсивного) эпилептического статуса. Как известно, такого рода приступы составляют большую часть всех приступов у пациен-

тов преимущественно с фокальной эпилепсией. При этом бессудорожный эпилептический статус (БЭС) представляет собой наиболее трудную в диагностическом плане задачу [8]. Бессудорожные приступы и БЭС достаточно распространены у детей с ГИЭ. Так, ГИЭ имела место в анамнезе 26% детей с установленным БЭС [56]. По различным данным, у 33-39% детей с ГИЭ развивается БЭС [15,59]. Данные могут быть скорректированы в большую сторону, поскольку в настоящее время не всем детям с ГИЭ выполняется ЭЭГ-мониторинг, а также ЭЭГ-мониторинг как правило не проводится в течение длительного времени.

Интересные данные были получены в ходе исследования пациентов с остановкой сердца, которым проводилась лечебная гипотермия. Им выполнялся ЭЭГ-мониторинг продолжительностью 68 ч. У 47% детей на ЭЭГ были зарегистрированы изменения, свойственные для судорожного синдрома. Из них две трети имели БЭС и одна треть – только изменения на ЭЭГ без каких-либо клинических проявлений. В большинстве своем приступы развивались во второй половине гипотермии или после нее при нормализации температуры. Доказано, что управляемая лечебная гипотермия способна предотвратить развитие бессудорожных приступов. Вместе с тем, в части случаев данный метод может отсрочить развитие повреждения ЦНС, что может приводить к возникновению отсроченных приступов [17,35].

Амплитудно-интегрированная ЭЭГ

Сегодня для оценки активности ЦНС оправданно использовать современные аппараты, позволяющие вести запись по 19 диагностическим каналам и более, а также с дополнительными каналами электрокардиографии (ЭКГ), электромиографии (ЭМГ), электроокулограммы (ЭОГ). Также важным преимуществом является возможность выполнения видеомониторинга. Однако в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии проведение многоканального ЭЭГ-мониторинга не всегда представляется возможным. Помимо недостатка в соответствующей аппаратуре и квалифицированных специалистах, основным ограничением является отсутствие возможности поставить большое количество электродов ребенку и обеспечить их продолжительное нахождение, поскольку ему одновременно проводится большое количество диагностических и лечебных мероприятий.

В этих условиях методом выбора может оказаться амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ), посредством которой обеспечивается регистрация биоэлектрической активности ЦНС с использованием малого количества электродов. К преимуществам аЭЭГ относят большее удобство вследствие малого количества отведений и простоту метода в сравнении с многоканальной ЭЭГ [7].

Существенную диагностическую значимость имеет одноканальная аЭЭГ в течение нескольких часов после рождения [23,30,37,57]. Изменения аЭЭГ регистриру-

ются при умеренном и тяжелом гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Хотя при ГИЭ в части случаев аЭЭГ может быть в пределах нормы, верифицируемые в ходе аЭЭГ свыше 24 ч изменения могут свидетельствовать о повреждении ЦНС и неблагоприятном прогнозе. Регресс изменений аЭЭГ в течение суток указывает на благоприятный исход в 60% случаев. В целом чувствительность аЭЭГ для прогнозирования исходов перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС достигает 91% [29,55]. Поэтому данный метод может применяться в качестве критерия для принятия решения о проведении лечебной гипотермии в раннем периоде после асфиксии [34,55].

Роль ЭЭГ в верификации судорог у детей с ГИЭ

Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС является основной причиной судорог в неонатальном периоде. Судороги могут способствовать нарушению вентиляции, оксигенации и перфузии, усугубляя, таким образом, поражение ЦНС. Наличие судорог в раннем периоде увеличивает риск развития эпилепсии в последующем [32,39,51].

Следует отметить, что несмотря на повреждение ЦНС, генерализованные клонические судороги часто не свойственны новорожденным, поскольку созревание нейронных путей, связывающих полушария головного мозга, к этому моменту могло не вполне завершиться. Поэтому при ГИЭ чаще развиваются фокальные клонические судороги. На фоне ГИЭ также могут развиваться субтильные судороги, включающие апноэ, тоническую девиацию глаз, устойчивое открытие глаз, ритмичное высовывание языка, движения «езды на велосипеде», «плавания», «боксерские движения». Субтильные судороги, как правило, подтверждаются на ЭЭГ [28,40].

Судороги, развивающиеся спустя 12-24 ч после рождения у пациентов с ГИЭ, ассоциируются с высоким риском смертности и инвалидизации, включая отставание в нервно-психическом развитии, детский церебральный паралич, и эпилепсию. При этом чем раньше начались судороги, тем выше тяжесть поражения ЦНС, а количество дней с развивающимися судорогами прямо коррелирует с тяжестью неврологических расстройств в долговременном периоде [24]. Исходя из этого, хорошим прогностическим признаком является установление нормальной фоновой активности и положительная динамика ЭЭГ в течение 7 дней после рождения ребенка с ГИЭ [27,43].

Оправданной тактикой лечения при развитии судорог у новорожденного с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС будет медикаментозная терапия антиконвульсантами и седативными препаратами с целью их устранения или минимизации, а также меры по обеспечению поддержки дыхания и гемодинамики. Для принятия врачебных решений по ведению больного в этом случае показано проведение ЭЭГ-обследования в динамике.

Роль ЭЭГ и биохимического анализа маркеров повреждения мозга в оценке исходов ГИЭ

ЭЭГ-мониторинг, помимо идентификации приступов, может иметь клиническое значение для оценки степени повреждения ЦНС у детей с ГИЭ. В частности, данные ЭЭГ входят в классификацию тяжести ГИЭ Сарната, которая является одной из наиболее используемых в мировой практике (см. табл. 1). В клинических исследованиях была показана положительное влияние терапевтической гипотермии на исходы у детей с ГИЭ [19,52,53]. Данный метод используется с целью нейропротекции. На фоновую ритмику при гипотермии влияет не только собственно снижение температуры, но также и сочетание таких факторов, как применяемая медикаментозная терапия и естественное развитие повреждения ЦНС, когда в процесс вовлекаются близлежащие к очагу участки нервной ткани [14].

Данные ЭЭГ-мониторинга могут быть полезны для составления прогноза заболевания, имеющего ценность для принятия решений по уходу и реабилитации таких пациентов. Ни один из клинических и лабораторных методов диагностики не имеет самостоятельного значения для определения прогноза течения последствий ГИЭ, но их использование в комплексе помогает максимально уточнить прогноз [16]. К важным преимуществам ЭЭГ относятся неинвазивность метода и возможность оперативно получить полезные для принятия решений по ведению больного объективные данные в тех случаях, когда анамнез и детали заболевания неизвестны. К ограничениям метода относятся невысокая воспроизводимость метода, поскольку методика требует во многом субъективной интерпретации специалиста-нейрофизиолога [25,31,33,47]. Тем не менее, значение фоновой ЭЭГ в построении прогноза признается большинством специалистов [36,45].

Более выраженные изменения на ЭЭГ, как правило, связаны с худшим краткосрочным прогнозом, чем изменения легкой или умеренной степени [38,44]. Быстрая положительная динамика на ЭЭГ, включающая реактивный ответ на стимуляцию и появление паттернов сна, является благоприятным прогностическим признаком [21,44]. При интерпретации ЭЭГ важно знать клинический анамнез, поскольку отек, повышенное внутричерепное давление, а также используемые лекарственные средства и т.п. могут оказывать существенное влияние на характер полученных данных.

Исходя из вышеописанного, в настоящее время ЭЭГ не может расцениваться в качестве изолированного метода, позволяющего судить о прогнозе и исходе заболевания. Для того чтобы составить максимально точный прогноз, данные ЭЭГ должны применяться вместе с данными других клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики.

По современным представлениям перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС является собой сложное сочетание нейрохимических процессов, протекающих с вовлечением нейронов, глии на фоне развивающегося нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В лабораторных и клинических исследованиях было показано, что в целях мониторинга течения заболеваний ЦНС и прогнозирования их исходов при различных повреждениях мозга, в частности, при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС, целесообразно использовать определение нейроспецифических антигенов в сыворотке крови [2,3,4,10].

В частности, с этими целями используется нейроспецифическая енолаза, NSE (neuron specific enolase, NSE) – γ -субъединица енолазы, гликотилэнзим, превращающий 2-фосфо-глицерат в фосфоенолпируват. Повреждение нейронов, развивающееся вследствие ГИЭ, приводит к высвобождению NSE в периферический кровоток. Определение содержания NSE в сыворотке крови является диагностически значимым и дает возможность рассматривать данный антиген в качестве биологического маркера повреждения ЦНС [2].

Глиофибрилярный кислый протеин (glial fibrillary acid protein, GFAP) содержащийся в глиальных филаментах дифференцированных астроцитов ЦНС, является маркером состояния астроглиальных клеток [4].

Дополнительные сведения могут дать определение белка S-100 и изофермента креатинфосфокиназы BB (КФК BB). Недавно опубликованы данные об использовании у взрослых, перенесших инсульт, нового маркера церебральной ишемии – предшественника нейропептида энкефалина (проэнкефалин A, proenkephalin A, PENK-A). Однако применение его при ГИЭ у новорожденных пока не изучено [6,18].

В этом контексте интересны данные о корреляции показателей нейроспецифических антигенов с результатами ЭЭГ. В ходе проспективного исследования 61 взрослого пациента, которым проводилась лечебная гипотермия в комплексе реанимационных мер после остановки сердца, была показана корреляция между концентрацией NSE в сыворотке крови и нарушениями на ЭЭГ [48]. В настоящее время в доступных для анализа источниках накоплено недостаточно данных, подтверждающих корреляцию ЭЭГ и сывороточных уровней нейроспецифических антигенов у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Между тем, комплексная оценка, включающая ЭЭГ и исследование концентраций маркеров повреждения нейронального и глиального компонентов нервной ткани, могла бы позволить существенно точнее идентифицировать степень повреждения ЦНС у детей с ГИЭ и построить прогноз, чем использование каждого из данных методов диагностики в отдельности. В этом направлении необходимы дополнительные клинические исследования, которые определяют целесообразность такого подхода к диагностике гипоксически-ишемического поражения ЦНС и определении исходов.

Литература:

1. Барашнев Ю. И., Кулаков В. И. Новорожденные высокого риска. Новые диагностические и лечебные технологии. М. 2006; 528 с.
2. Блинов Д. В. Оценка проницаемости ГЭБ для нейроспецифической ендолазы при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 4: 15-19.
3. Блинов Д. В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 40-45.
4. Блинов Д. В. Показатели содержания глиофибрилярного кислого протеина в сыворотке крови после церебральной ишемии в перинатальном периоде. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 1: 6-11.
5. Володин Н. Н. Перинатология. Исторические вехи. Перспективы развития. Актовая речь в РГМУ. М. 2006; 48 с.
6. Иванов Д. О., Капустина О. Г., Мавропуло Т. К., Оболенский А. И., Сурков Д. Н. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22-27 недель (проект). М. 2016.
7. Клинические рекомендации под редакцией акад. РАН Н. Н. Володина. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста. РАСПМ. 2015; 40 с.
8. Лебедева А. В., Хомутов В. Е., Ершов А. В., Гузь Д. В. Неконвульсивные приступы и неконвульсивный эпилептический статус. Новые возможности терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 4 (2): 28-33.
9. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М. 2013; 288 с.
10. Сидорова И. С., Унянин А. Л., Никитина Н. А., Рзаева А. А., Кинякин В. В. Сравнительная оценка молекулярных и иммуногистохимических маркеров иммунного повреждения эндотелия сосудов у беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 4: 29-32.
11. Цыбелова Э. М. Распространенность, факторы риска и варианты клинического течения гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения. Сибирский Медицинский журнал. 2007; 6: 27-31.
12. Якунин Ю. А., Перминов В. С. Прогностические критерии гипоксических поражений ЦНС у детей. Рос. Вест. перинат. и пед. 1993; 38 (2): 20-24.
13. Якунин Ю. А., Ямпольская Э. И., Кипнис С. Л., Сысоева И. М. Болезни нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. М. 1979; 280 с.
14. Abend N. S., Dlugos D. J., Clancy R. R. A review of long-term EEG monitoring in critically ill children with hypoxic-ischemic encephalopathy, congenital heart disease, ECMO, and stroke. Clin Neurophysiol. 2013; 30 (2): 134-142.
15. Abend N. S., Gutierrez-Colina A. M., Topjian A. A., et al. Non-convulsive seizures are common in critically ill children. Neurology. 2011; 76: 1071-1077.
16. Abend N. S., Licht D. J. Predicting outcome in children with hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatr Crit Care Med. 2008; 9: 32-39.
17. Abend N. S., Topjian A., Ichord R., et al. Electroencephalographic monitoring during hypothermia after pediatric cardiac arrest. Neurology. 2009; 72: 1931-1940.
18. Anderson P. Neuropeptide could be biomarker for stroke. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60: 346-354.
19. Azzopardi D. V., Strohm B., Edwards A. D., et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxia encephalopathy. N Engl J Med. 2009; 361:1349-1358.
20. Basys V., Drazdiene N., Vezbergiene N., Isakova J. Perinatal injury of the central nervous system in Lithuania from 1997 to 2014. Acta Medica Lituanica. 2016. Vol. 23. No. 4. P. 199-205.
21. Cheliotout-Heraut F., Sale-Franque F., Hubert P., Bataille J. Cerebral anoxia in near-drowning of children. The prognostic value of EEG. Neurophysiol Clin. 1991; 21: 121-132.
22. de Haan M., Wyatt J. S., Roth S., Vargha-Khadem F., Gadian D., Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. Dev Sci. 2006; 9: 350-8.
23. de Vries L. S., Toet M. C. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. Clin. Perinatol. 2006; 33: 619-632.
24. George M. M. Neonatal encephalopathy, hypoxic ischemic encephalopathy and subsequent cerebral palsy: etiology, pathology and prevention. Medical Veritas. 2005; 2: 500-506.
25. Gerber P. A., Chapman K. E., Chung S. S., et al. Interobserver agreement in the interpretation of EEG patterns in critically ill adults. J Clin Neurophysiol. 2008; 25: 241-249.
26. Glass H. C. et al. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. J. Pediatr. 2009; 155: 318-323.
27. Gunn A. J., Wyatt J. S., Whitelaw A. et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. J. Pediatr. 2008; 152 (1): 55-58.
28. Hahn J. S., Olson D. M. Etiology of neonatal seizures. NeoReviews. 2004; (8): 327.
29. Hallberg B., Grossmann K., Bartocci M., Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. Acta Paediatrica. 2010; 99 (4): 531-536.
30. Hellstrom-Westas L., Rosen I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. Semin. Fetal Neonatal Med. 2006; 11: 503-511.
31. Hirsch L. J., Brenner R. P., Drislane F. W., et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. J Clin Neurophysiol. 2005; 22: 128-135.
32. Holmes G. L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. Pediatr. Neurol. 2005; 33 (1): 1-11.
33. Husain A. M. Electroencephalographic assessment of coma. J Clin Neurophysiol. 2006; 23: 208-220.
34. Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W., Inder T., Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; 4. CD003311.
35. Jette N., Claassen J., Emerson R. G., Hirsch L. J. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. Arch Neurol. 2006; 63: 1750-1755.
36. Kessler S., Topjian A. A., Gutierrez-Colina A. M., et al. Short-term outcome prediction by electroencephalographic features in children treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Neurocritical Care. 2011; 14: 37-43.
37. Levene M. I., de Vries L. S. Hypoxic-ischemic encephalopathy Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. Ed. by Fanaroff A. A., Martin R. J., Walsh M. C. 9th ed. 2011; 2 (40): 958-962.
38. Mandel R., Martinot A., Delepuille F. et al. Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective clinical and electrophysiologic study. J Pediatr. 2002; 141: 45-50.
39. Miller S. P., Weiss J., Barnwell A. et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. Neurology. 2002; 58 (4): 542-548.
40. Mizrahi E. M., Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. Neurology. 1987; 37 (12): 1837-1844.
41. Murray D. M., Boylan G. B., Ryan C. A., Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. Pediatrics. 2009; 124: 459-467.
42. Nishisaki A., Sullivan J. 3rd, Steger B. et al. Retrospective analysis of the prognostic value of electroencephalography patterns obtained in pediatric in-hospital cardiac arrest survivors during three years. Pediatr Crit Care Med. 2007; 8: 10-17.
43. Pressler R. M., Boylan G. B., Morton M. et al. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. Clinical Neurophysiology. 2001; 112: 31-37.
44. Ramachandranair R., Sharma R., Weiss S. K., Cortez M. A. Reactive EEG patterns in pediatric coma. Pediatr Neurol. 2005; 33: 345-349.
45. Roest A., van Bets B., Jorens P. G., Baar I., Weyler J., Mercelis R. The prognostic value of the EEG in postanoxic coma. Neurocrit Care. 2009; 10: 318-325.

46. Ronen G. M. et al. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J. Pediatr.* 1999; 134: 71-75.
47. Ronner H. E., Ponten S. C., Stam C. J., Uitdehaag B. M. Inter-observer variability of the EEG diagnosis of seizures in comatose patients. *Seizure.* 2009; 18: 257-263.
48. Rossetti A. O., Carrera E., Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology.* 2012; 78: 796-802.
49. Sanchez S. M., Carpenter J., Chapman K. E. et al. Pediatric ICU EEG Monitoring: Current Resources and Practice in the United States and Canada. *J Clin Neurophysiol.* 2013; 30 (2): 156-60.
50. Sarnat H. B., Sarnat M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976; 33: 698-705.
51. Scher M. S. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr. Neurol.* 2003; 29 (5): 381-390.

References:

1. Barashnev Yu. I., Kulakov V. I. Infants at high risk. New diagnostic and therapeutic technologies [Novorozhdennye vysokogo riska. Novye diagnosticheskie i lechebnye tekhnologii (in Russian)]. Moscow. 2006; 528 s.
2. Blinov D. V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2013; 4: 15-19.
3. Blinov D. V. *FARMAKOEkONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoepidemiology.* 2014; 7 (1): 40-45.
4. Blinov D. V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2014; 1: 6-11.
5. Volodin N. N. Perinatology. Milestones. Development prospects. Acts referred to in the SMU [Perinatologiya. Istoricheskie vekhi. Perspektivy razvitiya. Aktivnaya rech' v RGMU (in Russian)]. Moscow. 2006; 48 s.
6. Ivanov D. O., Kapustina O. G., Mavropulo T. K., Obolonskii A. I., Surkov D. N. Clinical guidelines on the provision of medical aid to children born in the 22-27 weeks of gestation (the project) [Klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam, rodivshimsya v srokakh gestatsii 22-27 nedel' (proekt) (in Russian)]. Moscow. 2016.
7. Clinical guidelines Edited by Academician. RAS NN Volodin. The amplitude-integrated EEG in the evaluation of the functional state of the central nervous system in newborns of different gestational age [Klinicheskie rekomendatsii pod redaktsiei akad. RAN N. N. Volodina. Amplitudno-integrirovannaya elektroentsefalografiya v otsenke funktsional'nogo sostoyaniya tsentral'noi nervnoi sistemy u novorozhdennykh razlichnogo gestatsionnogo vozrasta. RASPM (in Russian)]. 2015; 40 s.
8. Lebedeva A. V., Khomutov V. E., Ershov A. V., Guz' D. V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2012; 4 (2): 28-33.
9. Pal'chik A. B., Shabalov N. P. Hypoxic-ischemic encephalopathy newborns [Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh (in Russian)]. Moscow. M. 2013; 288 s.
10. Sidorova I. S., Unanyan A. L., Nikitina N. A., Rzaeva A. A., Kinyakin V. V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2012; 4: 29-32.
11. Tsybelova E. M. *Sibirskii Meditsinskii zhurnal.* 2007; 6: 27-31.
12. Yakunin Yu. A., Perminov V. S. *Ros. Vest. perinat. i ped.* 1993; 38 (2): 20-24.
13. Yakunin Yu. A., Yampol'skaya E. I., Kipnis S. L., Sysoeva I. M. Diseases of the nervous system in infants and young children [Bolezni nervnoi sistemy u novorozhdennykh i detei rannego vozrasta (in Russian)]. Moscow. 1979; 280 s.
14. Abend N. S., Dlugos D. J., Clancy R. R. A review of long-term EEG monitoring in critically ill children with hypoxic-ischemic encephalopathy, congenital heart disease, ECMO, and stroke. *Clin Neurophysiol.* 2013; 30 (2): 134-142.
15. Abend N. S., Gutierrez-Colina A. M., Topjian A. A., et al. Non-convulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology.* 2011; 76: 1071-1077.
16. Abend N. S., Licht D. J. Predicting outcome in children with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9: 32-39.
17. Abend N. S., Topjian A., Ichord R., et al. Electroencephalographic monitoring during hypothermia after pediatric cardiac arrest. *Neurology.* 2009; 72: 1931-1940.
18. Anderson P. Neuropeptide could be biomarker for stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 346-354.
19. Azzopardi D. V., Strohm B., Edwards A. D., et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxia encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009; 361:1349-1358.
20. Basys V., Drazdiene N., Vezbergiene N., Isakova J. Perinatal injury of the central nervous system in Lithuania from 1997 to 2014. *Acta Medica Lituanica.* 2016. Vol. 23. No. 4. P. 199-205.
21. Cheliout-Heraut F., Sale-Franque F., Hubert P., Bataille J. Cerebral anoxia in near-drowning of children. The prognostic value of EEG. *Neurophysiol Clin.* 1991; 21: 121-132.
22. de Haan M., Wyatt J. S., Roth S., Vargha-Khadem F., Gadian D., Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Dev Sci.* 2006; 9: 350-8.
23. de Vries L. S., Toet M. C. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. *Clin. Perinatol.* 2006; 33: 619-632.
24. George M. M. Neonatal encephalopathy, hypoxic ischemic encephalopathy and subsequent cerebral palsy: etiology, pathology and prevention. *Medical Veritas.* 2005; 2: 500-506.
25. Gerber P. A., Chapman K. E., Chung S. S., et al. Interobserver agreement in the interpretation of EEG patterns in critically ill adults. *J Clin Neurophysiol.* 2008; 25: 241-249.
26. Glass H. C. et al. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J. Pediatr.* 2009; 155: 318-323.
27. Gunn A. J., Wyatt J. S., Whitelaw A. et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J. Pediatr.* 2008; 152 (1): 55-58.
28. Hahn J. S., Olson D. M. Etiology of neonatal seizures. *Neo Reviews.* 2004; (8): 327.
29. Hallberg B., Grossmann K., Bartocci M., Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatrica.* 2010; 99 (4): 531-536.
52. Shankaran S., Laptook A. R., Ehrenkranz R. A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1574-1584.
53. Simbruner G., Mittal R. A., Rohlfmann F., Muche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo-nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010; 126: e771-778.
54. Sinclair D. B., Campbell M., Byrne P., Prasertsom W., Robertson C. M. T. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical neurophysiology.* 1999; 110: 655-659.
55. Spitzmuller R. E., Phillips T., Meinzen-Derr J., Hoath S. B. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Journal of Child Neurology.* 2007; 22: 1069-1078.
56. Tay S. K., Hirsch L. J., Leary L., Jette N., Wittman J., Akman C. I. Nonconvulsive status epilepticus in children: clinical and EEG characteristics. *Epilepsia.* 2006; 47: 1504-1509.
57. van Rooij L. G. M., Toet M. C., Osredkar D. et al. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 245-251.
58. Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2013; 18: 185-191.
59. Williams K., Jarrar R., Buchhalter J. Continuous video-EEG monitoring in pediatric intensive care units. *Epilepsia.* 2011; 52: 1130-1136.

30. Hellstrom-Westas L., Rosen I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2006; 11: 503-511.
31. Hirsch L. J., Brenner R. P., Drislane F. W., et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. *J Clin Neurophysiol.* 2005; 22: 128-135.
32. Holmes G. L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr. Neurol.* 2005; 33 (1): 1-11.
33. Husain A. M. Electroencephalographic assessment of coma. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23: 208-220.
34. Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W., Inder T., Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4. CD003311.
35. Jette N., Claassen J., Emerson R. G., Hirsch L. J. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. *Arch Neurol.* 2006; 63: 1750-1755.
36. Kessler S., Topjian A. A., Gutierrez-Colina A. M., et al. Short-term outcome prediction by electroencephalographic features in children treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurocritical Care.* 2011; 14: 37-43.
37. Levene M. I., de Vries L. S. Hypoxic-ischemic encephalopathy Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. Ed. by Fanaroff A. A., Martin R. J., Walsh M. C. 9th ed. 2011; 2 (40): 958-962.
38. Mandel R., Martinot A., Delepoulle F. et al. Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective clinical and electrophysiologic study. *J Pediatr.* 2002; 141: 45-50.
39. Miller S. P., Weiss J., Barnwell A. et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology.* 2002; 58 (4): 542-548.
40. Mizrahi E. M., Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology.* 1987; 37 (12): 1837-1844.
41. Murray D. M., Boylan G. B., Ryan C. A., Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics.* 2009; 124: 459-467.
42. Nishisaki A., Sullivan J. 3rd, Steger B. et al. Retrospective analysis of the prognostic value of electroencephalography patterns obtained in pediatric in-hospital cardiac arrest survivors during three years. *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8: 10-17.
43. Pressler R. M., Boylan G. B., Morton M. et al. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clinical Neurophysiology.* 2001; 112: 31-37.
44. Ramachandranair R., Sharma R., Weiss S. K., Cortez M. A. Reactive EEG patterns in pediatric coma. *Pediatr Neurol.* 2005; 33: 345-349.
45. Roest A., van Bets B., Jorens P. G., Baar I., Weyler J., Mercelis R. The prognostic value of the EEG in postanoxic coma. *Neurocrit Care.* 2009; 10: 318-325.
46. Ronen G. M. et al. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J. Pediatr.* 1999; 134: 71-75.
47. Ronner H. E., Ponten S. C., Stam C. J., Uitdehaag B. M. Inter-observer variability of the EEG diagnosis of seizures in comatose patients. *Seizure.* 2009; 18: 257-263.
48. Rossetti A. O., Carrera E., Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology.* 2012; 78: 796-802.
49. Sanchez S. M., Carpenter J., Chapman K. E. et al. Pediatric ICU EEG Monitoring: Current Resources and Practice in the United States and Canada. *J Clin Neurophysiol.* 2013; 30 (2): 156-60.
50. Sarnat H. B., Sarnat M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976; 33: 698-705.
51. Scher M. S. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr. Neurol.* 2003; 29 (5): 381-390.
52. Shankaran S., Laptook A. R., Ehrenkranz R. A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1574-1584.
53. Simbruner G., Mittal R. A., Rohlmann F., Muche R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo-nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010; 126: e771-778.
54. Sinclair D. B., Campbell M., Byrne P., Prasertsom W., Robertson C. M. T. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical neurophysiology.* 1999; 110: 655-659.
55. Spitzmuller R. E., Phillips T., Meinzen-Derr J., Hoath S. B. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Journal of Child Neurology.* 2007; 22: 1069-1078.
56. Tay S. K., Hirsch L. J., Leary L., Jette N., Wittman J., Akman C. I. Nonconvulsive status epilepticus in children: clinical and EEG characteristics. *Epilepsia.* 2006; 47: 1504-1509.
57. van Rooij L. G. M., Toet M. C., Osredkar D. et al. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 245-251.
58. Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2013; 18: 185-191.
59. Williams K., Jarrar R., Buchhalter J. Continuous video-EEG monitoring in pediatric intensive care units. *Epilepsia.* 2011; 52: 1130-1136.

Сведения об авторе:

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

About the author:

Blinov Dmitry Vladislavovich – MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Address: ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ РУТИННОЙ ЭЭГ

Составители: Беляев О. В., Самыгин Д. В.

В обсуждении и редактировании принимали участие:

*Авакян Г. Н., Айвазян С. О., Брутян А. Г., Волоков И. В., Гнездицкий В. В.,
Ермоленко Н. А., Коптелова А. М., Троицкий А. А., Шестакова О. И., Шнайдер Н. А.*

Электроэнцефалография (ЭЭГ) – метод исследования головного мозга, основанный на регистрации разности электрических потенциалов между двумя точками. Таким образом, основной и единственной задачей метода является выявление изменений электрического статуса клеток головного мозга, исключая гидродинамические, реографические, структурные и иные свойства.

Исходя из норм нагрузки, согласно приказу МЗ РФ №283 от 30.11.1993 г., на протяжении всего обследования необходимо присутствие как техника (медицинской сестры), так и врача функциональной диагностики.

1. Технические требования

1.1. Для оценки электрической активности головного мозга необходимо использовать аппаратуру с, как минимум, 19 диагностическими каналами по международной системе «10-20». При использовании терминологии по системе «10-10» часть электродов меняет свое название: T3=T7, T4=T8, P3=P7, P4=P8.

Использование канала ЭКГ обязательно. Для мониторинга других физиологических показателей могут потребоваться дополнительные каналы: электромиограмма (ЭМГ), электроокулограмма (ЭОГ).

Запись проводится в положении обследуемого лежа на спине или сидя, диагностические пробы могут выполняться в положении обследуемого лежа, сидя или стоя.

1.2. Все системы должны иметь соответствующее заземление. При этом все оборудование в каждом блоке (палате) должно иметь общую точку заземления.

1.3. В обычных клинических условиях нет необходимости в установке специальных систем электрической изоляции пациента и оборудования.

1.4. Необходимо иметь дополнительное оборудование для генерации ритмических, интенсивных световых вспышек (ритмическая фотостимуляция). При подозрении на стартл-эпилепсию или рефлекторные стартл-приступы необходимо иметь дополнительную аппаратуру для подачи ритмических звуковых вспышек (ритмическая фоностимуляция),

1.5. Гель. Для проведения ЭЭГ используется электродный контактный гель согласно ТУ 9398-004-76063983-2005.

1.6. Электроды. Современные аппараты ЭЭГ оснащают электродными шлемами с вмонтированными чашечковыми электродами. Наряду со шлемами рекомендуется использование сетчатых шлемов для крепления двух типов электродов: чашечковых или мостиковых. При выборе типа электродов нужно ориентироваться на техническую составляющую: при проведении обследования в положении лежа предпочтительнее использовать чашечковые электроды; в положении сидя – можно использовать чашечковые и мостиковые электроды.

Практика показывает, что при проведении обследования в положении пациента сидя или лежа на спи-

не неоценимую помощь оказывает наличие валика, помещенного под шею обследуемого для обеспечения комфорта во время проведения исследования и максимально возможной релаксации пациента, что позволяет минимизировать физические (электродные) и физиологические (ЭМГ) артефакты.

Перед обследованием необходимо правильно обрабатывать электроды.

Регистрирующие электроды не должны иметь собственного шума. Они не должны существенно уменьшать сигналы в диапазоне от 0,5 до 70 Гц. Экспериментальные данные показали, что наилучшим решением являются хлор-серебряные или золотые чашечковые электроды. Современные усилители с высоким входным импедансом позволяют успешно применять различные типы электродов и электродных паст. Высококачественные электроды выпускаются многими производителями и в целом предпочтительнее «самодельных» электродов. Для уменьшения шума электроды всегда должны быть чистыми, необходимо также соблюдать особые меры предосторожности после записи у пациентов с подозрением на контактные заболевания (вирусный гепатит, болезнь Крейтцфельда-Якоба, СПИД). В тех случаях, когда обстоятельства диктуют необходимость, электроды должны быть тщательно простерилизованы или уничтожены после использования.

Адекватность количества электродов повышает вероятность регистрации и анализа локальной ЭЭГ-активности с небольшой площадью распространения по скальпу. Меньшее количество электродов допустимо только в отдельных специфических ситуациях. В некоторых случаях может потребоваться наложение дополнительных электродов, расположенных между стандартными электродами – для записи очень локальной активности.

Всегда должен использоваться электрод заземления, за исключением особых ситуаций, например, в отделениях интенсивной терапии, операционной, когда пациент соединен с дополнительным электрическим оборудованием. В данном случае оптимальным является использование портативных аппаратов ЭЭГ на основе компьютеров типа ноутбук с возможностью автономной работы без подключения к сети переменного электрического тока на период проведения рутинной ЭЭГ.

Перед началом исследования необходимо проверять электродное сопротивление (импеданс). Как правило, импеданс должен составлять 100-10000 Ом, но главное, он должен быть сбалансированным для получения максимально «чистой» записи. Также следует проверять импеданс во время записи, если на ЭЭГ появляется активность, характер которой не исключает, что это артефакт. Следует учитывать, что избыточное нанесение электродного геля может привести к возникновению «дорожки», что делает невозможным объективную оценку изменений биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга

(ГМ). Для оценки адекватности установки электродов в процессе записи необходимо периодическое переключение между монтажами – биполярным продольным, поперечным и референциальным (с физическим референтом).

1.7. Фильтры. Для обеспечения максимальной выявляемости патологической активности во время рутинной записи допустимо использовать частотный диапазон от 0,5 до 70 Гц. Необходимо иметь возможность полностью отключать высокочастотные фильтры (70 Гц и выше).

2. Протокол проведения исследования

2.1. Проведение рутинной ЭЭГ рекомендуется осуществлять в монополярных (референтных) монтажных схемах с активными электродами, расположенными по системе «10-20» над правым и левым полушариями головного мозга (ГМ), и референтными электродами, расположенными справа и слева на ушах, сосцевидных отростках или других отдаленных от головного мозга точках (физический референт). Использование референтных монтажей показано для определения истинной формы и амплитуды электрического потенциала.

Обязательным является возможность ремонта в биполярные монтажные схемы, когда к положительной и отрицательной входным клеммам аппарата ЭЭГ присоединяют электроды, стоящие над мозгом. «Золотым стандартом» является схема монтажа продольными замкнутыми цепочками над левым и правым полушариями ГМ (так называемая схема «double banana»). Однако в международных рекомендациях встречается ряд других биполярных схем.

Для идентификации патологического региона необходимо использовать все имеющиеся варианты монтажных схем. Примеры используемых схем приведены в приложении №1. В списке монтажных схем каждым врачом функциональной диагностики должен использоваться следующий минимальный набор:

- 1) биполярный продольный «double banana»;
- 2) биполярный продольный «лево-право»;
- 3) биполярный поперечный;
- 4) референтный (ушной);
- 5) вертексный.

В случае использования миографических и скуловых электродов важно иметь аналогичные схемы с этими электродами.

Желательно, чтобы хотя бы ряд монтажей в различных лабораториях совпадал, что существенно облегчит обмен данными, повысит сопоставимость полученных результатов, особенно в тех случаях, когда повторное обследование проводится в другой лаборатории.

Цифровые системы позволяют проводить реформатирование («ремонтаж») одного и того же участка

уже во время анализа, а также после окончания записи. Ремонт возможен только в случае, если запись в файл проводилась в монополярном (референтном) монтаже, то есть сигналы от всех электродов писались в файл относительно общего для всех референтного электрода. После записи можно изменить монтаж, но не сам исходный референт. По этой причине при цифровой записи рекомендуется использовать в качестве референтного дополнительный электрод, который не входит в стандартную систему «10-20» или «10-10». Использование в процессе записи объединенных ушных электродов и усредненного виртуального электрода (average) не рекомендуется.

2.2. Запись должна содержать, как минимум, фамилию и имя пациента, возраст, дату записи, идентификационный номер, имя и фамилию техника (медицинской сестры функциональной диагностики).

Бланк основных данных, прилагаемый к каждой записи, должен включать указания на время записи, время и дату последнего приступа (если таковой имел место), состояние сознания во время исследования, список всех медикаментов, которые принимает пациент, включая премедикацию, которая была назначена для провокации сна во время ЭЭГ, а также медицинский анамнез, имеющий значение в каждом конкретном случае.

2.3. Перед началом и после окончания регистрации необходимо проводить калибровку. В начале записи проводится тест, который заключается в подаче на все входные каналы разницы потенциалов между одной и той же парой электродов (такая калибровка доступна не на всех цифровых системах). По результатам калибровки может потребоваться корректировка параметров каналов, так чтобы все они одинаково отображали калибровочный сигнал. При возникновении сомнений следует повторить процедуру калибровки. Калибровка является неотъемлемой частью каждой ЭЭГ-записи. Она выдает масштабирующий фактор для интерпретатора, тестирует чувствительность ЭЭГ-прибора, характеристики его фильтров, уровень шумов.

В дополнение к стандартному прямоугольному калибровочному сигналу можно использовать биологическую калибровку, которая заключается в регистрации лобно-затылочного отведения. Оно включает быстрые ритмы (альфа-ритм), а также активность глазных движений (дельта-диапазон). Если цифровая система не позволяет проводить стандартную или биологическую калибровку, первые 30 секунд записи всегда должны регистрироваться и оцениваться техником в исходном референтном монтаже (физический референт, относительно которого измеряется разность потенциалов, которая записывается в файл).

2.4. Чувствительность ЭЭГ-прибора при рутинных исследованиях должна составлять 5-10 мкВ/мм. Она определяется как отношение входного вольтажа к размаху пера. Чувствительность измеряется в милливольтх на миллиметр (мкВ/мм). Стандартно используется величина 7 мкВ/мм (для подростков и для взрослых), что соответствует отклонению пера на 7,1 мм при подаче калибровочного сигнала в 50 мкВ. Чувствительность обратно пропорциональна «размаху пера». Излишнее снижение чувствительности может привести к тому, что низкоамплитудная активность становится неразличимой (это особенно касается цифровых систем с отображением на компьютерном мониторе). И, наоборот, высокая чувствительность увеличивает размах «пера» с наложением трасс друг на друга или маскирует «верхушки» волн. Следует учитывать, что цифровые системы ЭЭГ могут выводить сигнал на мониторы различного размера. В этом случае для точного масштабирования необходимо вводить в программу размеры экрана. Цифровые системы должны выводить на экран маркер шкалы – некий «эталон» для определения амплитуды колебаний ЭЭГ.

Операционные характеристики каналов ЭЭГ можно измерять также усилением – соотношением выходного вольтажа к входному. Например, усиление 100 000 означает, что входной сигнал 1 микровольт усиливается до 1 вольта – величины, достаточной для механического сдвига пера. В повседневной работе чувствительность для пользователя имеет значение. При существенном снижении или повышении амплитуды ЭЭГ-сигнала техник изменяет чувствительность таким образом, чтобы адекватно отобразить наиболее важные в клиническом отношении ЭЭГ-паттерны.

2.5. При стандартных записях фильтры низкой частоты не должны превышать 1 Гц (-3 dB), что соответствует постоянной времени не менее 0,16 сек. Фильтры высокой частоты не должны быть ниже 70 Гц (-3 dB). Стоит обратить внимание на то, что для отображения частот выше 70 Гц компьютерный монитор должен иметь разрешение по горизонтали в 1400 пикселей. Специалисты должны учитывать возможность некоторой потери информации в высокочастотном диапазоне и искажения в области очень низких частот (так называемый пространственный алиасинг).

Низкочастотный фильтр при стандартных исследованиях не должен превышать 1 Гц, поскольку медленные колебания могут иметь клинически важное значение (дельта-волны). Подобным же образом снижение фильтров высокой частоты (менее 70 Гц) может искажать и уменьшать по амплитуде спайки и другие патологические разряды, приводить к интерпретации мышечных артефактов как спайковой активности.

Следует отметить, что для идентификации определенных паттернов во время записи может потребо-

ваться изменение фильтров низкой и высокой частоты – в таких случаях эти изменения необходимо проводить осмотрительно и всегда документировать.

2.6. Сетевой фильтр 50 Гц может вызывать искажение и уменьшение амплитуды спайков и поэтому должен использоваться только в случае, если другие способы не позволяют избавиться от сетевой наводки.

2.7. Стандартно должна использоваться скорость 30 мм/сек. (10 сек. на экране для цифровых систем). Скорость 15 мм/сек. используется иногда в неонатальной ЭЭГ или других специальных случаях.

2.8. Все изменения параметров регистрации (чувствительность, фильтры, скорость, монтаж) должны очевидным образом документироваться в момент изменения.

2.9. Фоновая запись ЭЭГ проводится обследуемому в состоянии расслабленного (пассивного) бодрствования с закрытыми глазами на протяжении не менее 20 мин. безартефактной записи. Длительные записи более информативны. После записи фоновой ЭЭГ осуществляется запись ЭЭГ с открытыми и закрытыми глазами (проба активации – см. ниже).

Для дифференциального диагноза между двигательными артефактами и патологической активностью можно попросить пациента открыть-закрыть рот, глаза, сглотнуть слюну. Одним из наиболее важных тестов является сравнение ЭЭГ с открытыми и закрытыми глазами. Некоторые ритмы маскируются альфа-активностью и становятся видимыми, только когда альфа-ритм подавляется открыванием глаз. Некоторые окулографические артефакты могут походить на лобную дельта- или тета-активность, закрывание глаз в этих случаях помогает дифференцировать. Наконец, пароксизмальная активность может появляться только при открытых или закрытых глазах, или же только в момент изменения (открытие или закрытие глаз).

Если в начале обследования зафиксирован эпилептический приступ, то нагрузочные пробы не проводятся.

Проведение ЭЭГ у беременных имеет следующие особенности:

- при отсутствии патологических изменений в фоновой записи нагрузочные пробы проводятся;
- при появлении патологической активности проба незамедлительно прекращается.

Важно помнить, что на момент проведения обследования у пациента во рту должны отсутствовать посторонние предметы, такие как конфеты, леденцы, а, особенно, жевательная резинка, для предотвращения аспирации инородными телами во время возможного эпилептического приступа, а также уменьшения артефактов мышечной природы во время записи.

Чем продолжительнее ЭЭГ-запись (в разумных пределах), тем больше вероятность обнаружения нарушений и их вариабельности. Опыт многих центров показывает необходимость регистрации как минимум 20 мин. ЭЭГ-бодрствования, свободной от артефактов. К этому следует добавить время, необходимое для проведения фотостимуляции, фоновостимуляции, гипервентиляции и иногда сна, который по возможности также желательно регистрировать.

2.10. Проба активации (открытие-закрывание глаз). Проба с открытием глаз позволяет оценить реактивность регистрируемых ритмов. Продолжительность пробы составляет 15-20 сек. При открытии глаз обычно происходит подавление основного затылочного ритма. На остальные ритмы открытие глаз не оказывает столь существенного влияния. При исследовании реактивности альфа-ритма обращают внимание на симметричность изменений. Ареактивность альфа-колебаний при открытии глаз может свидетельствовать о корковой или подкорковой патологии.

У некоторых пациентов закрытие глаз может спровоцировать появление непродолжительной эпилептиформной активности, известный как феномен «eye-closure sensitivity». При этом часто вначале активность носит характер высокочастотных колебаний, которые постепенно замедляются и трансформируются в нормальный альфа-ритм. Артефакты ЭЭГ, которые появляются при пробах с закрытием и открытием глаз, отражают движения глазных яблок и регистрируются в основном в лобных отделах. Глазодвигательные потенциалы регистрируются благодаря тому, что с электрической точки зрения глазное яблоко представляет из себя диполь – позитивность роговицы по сравнению с негативным зарядом сетчатки. При закрытии глаз глазное яблоко рефлекторно отводится вверх (феномен Белла), что создает позитивный потенциал во фронтальных отведениях (Fp1 и Fp2). Соответственно, при отведении глаз в стороны наибольшие колебания будут отмечаться под латерально-нижнелобными электродами F7 и F8.

2.11. Фотостимуляция. Фотостимулятор должен располагаться на расстоянии 30 см от пациента (дистанция от переносицы до лампы) в затемненном помещении (минимальный уровень света, позволяющий видеть пациента). Вспышки предъявляются отдельными сериями длительностью 10-12 сек. для каждой частоты, с интервалом между сериями 10 сек. В каждой серии стимуляция начинается с открытыми глазами, глаза закрываются через 5 сек. после начала серии. Частота стимулов возрастает от 1 Гц до 20 Гц.

Затем стимуляция проводится на последовательных частотах со снижением от 60 Гц до 25 Гц. Рекомендуется использование следующих частот: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 60, 50, 40, 30 и 25 Гц.

Общая длительность составляет максимум 6 мин. у пациентов без фотопароксизмального ответа (при его возникновении стимуляция прекращается).

Противопоказаниями к проведению РФС являются недавняя отслойка сетчатки, послеоперационный период хирургии на глазах, кератит, расширение зрачков.

При подозрении на юношескую миоклоническую эпилепсию (ЮМЭ) с целью регистрации миоклоний верхних конечностей пробу с ритмической фотостимуляцией можно проводить в положении сидя без опоры для спины или лежа с вытянутыми вперед руками и разведенными (растопыренными) пальцами. При подозрении на миоклонии нижних конечностей исследование можно проводить в положении пациента стоя с вытянутыми вперед руками с двухсторонним контролем медицинского персонала для исключения падения и травматизации пациента во время исследования. При подозрении на абсансы с миоклониями век необходимо пристально следить за лицом, в частности веками. Для оценки степени утраты сознания дополнительно можно проводить пробу с устным счетом (серийным счетом вслух) или просьбой повторить за техником несколько коротких слов (мышь, луна, мир, год и проч.).

2.12. Гипервентиляция это стандартная процедура, которая выполняется во всех случаях, кроме отдельных категорий обследуемых. Она проводится с учетом индивидуальных особенностей у беременных во 2-м и 3-м триместрах гестации, пациентов преклонного возраста, а также имеющих заболевания дыхательной системы (например, хроническую обструктивную болезнь легких – ХОБЛ), болезни сердечно-сосудистой системы (ИБС, инсульты и инфаркты на момент исследования и в анамнезе, серповидно-клеточная анемия, артериовенозные мальформации ГМ).

Гипервентиляция проводится на протяжении как минимум 3 мин. (может быть увеличена до 5 мин.). После прекращения гипервентиляции необходимо продолжать регистрацию ЭЭГ хотя бы на протяжении еще одной минуты. Это требуется, чтобы оценить восстановление корковой ритмики.

Для оценки степени утраты сознания (абсансы, комплексные фокальные приступы) дополнительно можно проводить пробу с просьбой повторить за техником несколько коротких слов (мышь, луна, мир, год и проч.).

При проведении ЭЭГ у спортсменов, музыкантов духовых инструментов пробу можно пролонгировать. Важно помнить, что дыхание должно быть в меру глубоким и непременно медленным (по типу вдыхания аромата цветка).

В некоторых случаях у тревожных пациентов гипервентиляцию рекомендуется проводить в начале обследования. Таким образом, редуцируется большое количество двигательных артефактов по перед-

ним отведениям ЭЭГ, связанных с перенапряжением мимической мускулатуры, а также с частыми морганиями.

Противопоказаниями к проведению гипервентиляции являются недавно возникшее субарахноидальное кровоизлияние (риск артериального спазма), интракраниальная гипертензия, серповидно-клеточная анемия, болезнь Моямоя (абсолютное противопоказание).

2.13. Депривация сна (проводится по показаниям) – уменьшение продолжительности сна по сравнению с физиологической. Депривация наиболее эффективна в сочетании позднего засыпания и, раннего, насильственного пробуждения. В некоторых случаях, при спонтанном переходе пациента в сон во время обследования, особенно у пациентов с судорожными приступами в состоянии медленного сна, более правильным будет продолжить запись, а не будить пациента. Проведение нагрузочных проб в данной ситуации остается на усмотрение врача.

2.14. Фоностимуляция – проба с громкими ритмическими звуками частотой от 20 Гц до 16 кГц с использованием фоностимулятора, вмонтированного в наушники или в виде динамиков, которая проводится при подозрении на аудиогенные формы эпилепсии. Проводится на усмотрение лечащего врача при наличии показаний. Параметры проведения пробы также определяются лечащим врачом индивидуально, в зависимости от характера провоцирующих звуковых стимулов. Проба имеет ограниченное применение и не является обязательной к проведению при рутинной ЭЭГ.

2.15. Уровень сознания пациента (бодрствование, дремота, сон, кома), любые его изменения документируются техником во время записи.

2.16. Специальные процедуры, которые потенциально опасны для пациента, должны выполняться только в присутствии квалифицированного врача, только при наличии соответствующего оборудования, в т.ч. реанимационного, при наличии информированного согласия пациента или ответственного лица.

3. Протокол написания заключения

Отчет по ЭЭГ должен включать четыре раздела:

Информация направляющего врача

Номер истории болезни (амбулаторной карты) пациента

Возраст

Диагноз

Получаемая терапия

Дата последнего приступа (если пациент с эпилепсией)

Вопросы лечащего врача

Информация от ЭЭГ-техника

Порядковый номер проводимого обследования
 Фамилия, имя, отчество пациента
 Время и дата записи
 Уровень сознания, бодрствования, уровень понимания инструкций техника (врача)

Описание ЭЭГ

Использование специальных электродов
 Условия записи – бодрствование/сон/ступор/кома
 Фоновая активность
 Медленноволновая активность
 Эпилептиформная активность
 Специальные ЭЭГ паттерны
 Эффект от процедур активации

Интерпретация ЭЭГ (с использованием клинической терминологии)

Проводится в контексте диагноза и вопросов направляющего врача (клиническая значимость результатов, прогноз, др.). Необходимо использовать общеклинические термины, избегая специальной терминологии ЭЭГ.

3.1. Заключение и интерпретация результатов

Заключение включает в себя подробное описание доминирующей активности с указанием частотных, амплитудных характеристик, степени и зоны выраженности, а также ее регулярности, симметричности и степени синхронизации. Необходимо указывать другие, присутствующие в записи типы активности. У детей и подростков – соответствие возрастным нормам.

Результаты нагрузочных проб описываются отдельно. При описании ритмической фотостимуляции необходимо акцентировать внимание на наличие/отсутствие реакции усвоения ритма, наличие/отсутствие фотопароксизмального ответа. При описании гипервентилизации – на изменение амплитудных и частотных характеристик фоновой активности, наличие/отсутствие эпилептиформной активности. Крайне важно помнить, что появление на ЭЭГ у детей

и молодых взрослых диффузных или генерализованных высокоамплитудных модулированных волн тета-дельта-диапазона при проведении гипервентилиции является абсолютной нормой, за исключением случаев появления пик-волновых комплексов 3 Гц.

Очень важно отражать нарушения ЭЭГ в соответствии с убыванием их клинической значимости. Заключение должно содержать не более 3-4 патологических оценочных показателей, то есть должно быть коротким и конкретным. Заключение не должно содержать двусмысленных терминов и технического жаргона, но использование словосочетаний «эпилептиформные разряды», «пики и острые волны» является общепризнанным. Использование таких терминов, как «снижение порога судорожной активности», «пароксизмальная готовность», «ирритация коры» недопустимо.

В случае обнаружения патологической активности описание рекомендуется проводить в соответствии с международной классификацией нарушений ЭЭГ, предложенной H. Luders (см. приложение №2).

При регистрации пароксизмального события эпилептической или неэпилептической природы важно четко, детально и последовательно описать семиотику пароксизма, а также сопровождающую пароксизм ЭЭГ, т.н. клинко-электроэнцефалографический коррелят.

Интерпретация является результатом найденных на ЭЭГ достоверных изменений. Она должна быть написана простым, доступным для понимания языком даже для врачей общей практики.

Следует отметить, что в каждом конкретном случае сценарий исследования может быть разработан индивидуально, с учетом жалоб, анамнеза, неврологического, психического, соматического статуса пациента.

3.2. Выдача результатов исследования пациенту

На руки пациенту в обязательном порядке выдается описание ЭЭГ с заключением; распечатка не менее 10 страниц ЭЭГ в биполярном монтаже, содержащая наиболее выраженные, с точки зрения врача, патологические изменения; полный объем исследования в электронном виде (по возможности).

Приложение №1. Монтажные схемы.

1. Стандартные продольные биполярные монтажи.

Канал	1.1	1.2	1.3	1.4
1	Fp1-F3	Fp1-F3	Fp1-F3	Fp1-F7
2	Fp2-F4	F3-C3	F3-C3	F7-T3
3	F3-C3	C3-P3	C3-P3	T3-T5
4	F4-C4	P3-O1	P3-O1	T5-O1
5	C3-P3	Fp1-F7	Fp2-F4	Fp2-F8
6	C4-P4	F7-T3	F4-C4	F8-T4
7	P3-O1	T3-T5	C4-P4	T4-T6
8	P4-O2	T5-O1	P4-O2	T6-O2
9	Fp1-F7	Fz-Cz	Fp1-F7	Fp1-F3
10	Fp2-F8	Cz-Pz	F7-P3	F3-C3
11	F7-T3	Fp2-F4	T3-T5	C3-P3
12	F8-T4	F4-C4	T5-O1	P3-O1
13	T3-T5	C4-P4	Fp2-F8	Fp2-F4
14	T4-T6	P4-O2	F8-T4	F4-C4
15	T5-O1	Fp2-F8	T4-T6	C4-P4
16	T6-O2	F8-T4	T6-O2	P4-O2
17	Fz-Cz	T4-T6	Fz-Cz	Fz-Cz
18	Cz-Pz	T6-O2	Cz-Pz	Cz-Pz
19	Fz-Pz	ECG	ECG	ECG
20	ECG			

2. Стандартные поперечные биполярные монтажи.

Канал	2.1	2.2	2.3
1	F7-Fp1	Fp1-Fp2	F7-F3
2	Fp1-Fp2	F7-F3	F3-Fz
3	Fp2-F8	F3-Fz	Fz-F4
4	F7-F3	Fz-F4	F4-F8
5	F3-Fz	F4-F8	A1-T3
6	Fz-F4	A1-T3	T3-C3
7	F4-F8	T3-C3	C3-Cz
8	T3-C3	C3-Cz	Cz-C4
9	C3-Cz	Cz-C4	C4-T4
10	Cz-C4	C4-T4	T4-A2
11	C4-T4	T4-A2	T5-P3
12	T5-P3	T5-P3	P3-Pz
13	P3-Pz	P3-Pz	Pz-P4
14	Pz-P4	Pz-P4	P4-T6
15	P4-T6	P4-T6	Fp1-A1
16	T5-O1	O1-O2	Fp2-A2
17	O1-O2	Fz-Cz	O1-A1
18	O2-T6	Cz-Pz	O2-A2
19	ECG	ECG	ECG

3. Стандартные референтные ушные монтажи.

Канал	3.1	3.2	3.3	3.4
1	Fp1-A1*	Fp1-A1	Fz-A1	F7-A1
2	Fp2-A2*	F7-A1	Pz-A1	F8-A2
3	F3-A1*	T3-A1	Fp1-A1	T3-A1
4	F4-A2*	T5-A1	Fp2-A2	T4-A2
5	C3-A1*	Fp2-A2	F3-A1	T5-A1
6	C4-A2*	F8-A2	F4-A2	T6-A2
7	P3-A1*	T4-A2	C3-A1	Fp1-A1
8	P4-A2*	T6-A2	C4-A2	Fp2-A2
9	O1-A1*	F3-A1	P3-A1	F3-A1
10	O2-A2*	C3-A1	P4-A2	F4-A2
11	F7-A1*	P3-A1	O1-A1	C3-A1
12	F8-A2*	O1-A1	O2-A2	C4-A2
13	T3-A1*	F4-A2	F7-A1	P3-A1
14	T4-A2*	C4-A2	F8-A2	P4-A2
15	T5-A1*	P4-A2	T3-A1	O1-A1
16	T6-A2*	O2-A2	T4-A2	O2-A2
17	Fz-A2*	Fz-A2	T5-A1	Fz-A1
18	Cz-A1*	Pz-A2	T6-A2	Pz-A2
19	Pz-A2*	ECG	ECG	ECG
20	ECG			

* В качестве референтного также могут использоваться электроды на мастоидальном отростке.

4. Дополнительный референтный монтаж относительно Cz.

Канал	4.1	4.2	4.3
1	F7-Cz	Fp1-Cz	F7-Cz
2	T3-Cz	Fp2-Cz	F8-Cz
3	T5-Cz	F7-Cz	T3-Cz
4	Fp1-Cz	F8-Cz	T4-Cz
5	F3-Cz	T3-Cz	T5-Cz
6	C3-Cz	T4-Cz	T6-Cz
7	P3-Cz	T5-Cz	Fp1-Cz
8	O1-Cz	T6-Cz	Fp2-Cz
9	Fz-Cz	F3-Cz	F3-Cz
10	Pz-Cz	F4-Cz	F4-Cz
11	Fp2-Cz	C3-Cz	C3-Cz
12	F4-Cz	C4-Cz	C4-Cz
13	C4-Cz	P3-Cz	P3-Cz
14	P4-Cz	P4-Cz	P4-Cz
15	O2-Cz	O1-Cz	O1-Cz
16	F8-Cz	O2-Cz	O2-Cz
17	T4-Cz	A1-Cz	Fz-Cz
18	T6-Cz	A2-Cz	Pz-Cz
19	ECG	ECG	ECG

1.0. Медленная активность

- 1.1. Замедление фоновой активности
- 1.2. Преходящее замедление
- 1.3. Продолженное замедление

2.0. Эпилептиформные паттерны

- 2.1. Спайки
- 2.2. Острые волны
- 2.3. Доброкачественные эпилептические разряды детства (BEDC)
- 2.4. Комплексы спайк-волна
- 2.5. Медленные комплексы спайк-волна
- 2.6. 3-Гц комплексы спайк-волна
- 2.7. Полиспайки
- 2.8. Гипсаритмия
- 2.9. Фотопароксизмальный ответ
- 2.10. ЭЭГ паттерн приступа
- 2.11. ЭЭГ паттерн статуса
- 2.12. ЭЭГ со сплошными артефактами

3.0. Специальные паттерны

- 3.1. Избыточная быстрая активность – (excessive fast activity)
- 3.2. Асимметрия
- 3.3. Начало сна с БДГ
- 3.4. Периодический паттерн
- 3.5. Трифазные волны
- 3.6. Периодические латерализованные эпилептиформные разряды (PLEDs)
- 3.7. Паттерн вспышка-подавление
- 3.8. Угнетение фоновой активности

4.0. Паттерны комы

- 4.1. Альфа-кома
- 4.2. Веретенная кома
- 4.3. Бета-кома
- 4.4. Тета-кома
- 4.5. Дельта-кома
- 4.6. Электроцеребральная инактивность

5.0. Нормальные варианты и неспецифические паттерны ЭЭГ

- 5.1. Височное замедление у пожилых
- 5.2. Затылочные дельта волны у подростков (OIRDA)
- 5.3. Глоссокинетический артефакт
- 5.4. Лобные тета («ритм Циганека»)
- 5.5. Медленная активность при гипервентиляции (FIRDA)
- 5.6. Вариант медленного фонового альфа-ритма
- 5.7. Лямбда-волны

- 5.8. Позитивные затылочные острые компоненты сна (POSTS)
- 5.9. Доброкачественные эпилептиформные феномены во сне – малые острые спайки
- 5.10. Wicket-спайки
- 5.11. 6-Гц позитивные спайки
- 5.12. Вертексные волны
- 5.13. «Спайки» rectus lateralis
- 5.14. 6-Гц «фантомные» спайк-волны
- 5.15. Медленная активность при гипервентиляции
- 5.16. 14- и 6-Гц позитивные спайки
- 5.17. Телефонный артефакт
- 5.18. Усвоение ритма фотостимуляции
- 5.19. Ритмические тета-волны в дремоте (RMTD)
- 5.20. Субклинические эпилептиформные ритмические разряды у взрослых (SREDA)
- 5.21. Гипнагогическая гиперсинхрония
- 5.22. Глазные движения
- 5.23. Двигательный артефакт
- 5.24. ЭКГ артефакт

* Luders H., Noachtar S., eds. Atlas and Classification of Electroencephalography. Philadelphia: WB Saunders. 2000.

РЕЗОЛЮЦИЯ ЗАСЕДАНИЯ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

7 декабря 2016 г. в Москве состоялось заседание рабочей группы Российской Противозепилептической Лиги. Заседание было посвящено проблеме утраты контроля над эпилепсией, вызванного заменой противозепилептических препаратов в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН), а также вопросам подбора терапии для лечения эпилепсии у детей. Результатом заседания рабочей группы Российской Противозепилептической Лиги явилась резолюция, представленная вашему вниманию.

В заседании приняли участие следующие эксперты:

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, председатель Российской Противозепилептической Лиги, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов, заслуженный деятель науки РФ.

Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, член Правления Российской Противозепилептической Лиги, заслуженный врач РФ.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н. И. Пирогова, член Правления Российской Противозепилептической Лиги.

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, член Правления Российской Противозепилептической Лиги.

Гузев Валентина Ивановна – д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии естественных наук (РАЕН), главный детский невролог РФ, заведующая кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, член Правления Российской Противозепилептической Лиги.

Ермоленко Наталия Александровна – д.м.н., заведующая отделением врач-невролог высшей категории, главный внештатный детский невролог ДЗ Воронежской области, вице-президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», член Правления Российской Противозепилептической Лиги.

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор и заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН, г. Москва, заместитель главного врача по терапии ГКБ 24 ДЗ г. Москвы.

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов, член Правления Российской Противозепилептической Лиги.

Во всем мире свыше 50 млн человек страдают эпилепсией – одним из самых распространенных неврологических заболеваний в глобальных масштабах. Доля общего населения с активной формой эпилепсии (то есть с продолжающимися приступами или потребностью в лечении) на сегодняшний день составляет от 4 до 14 на 1000 человек [1]. В России, только по официальной статистике, зарегистрировано более 300 тыс. пациентов, страдающих эпилепсией [2]. Сохранение у пациента неконтролируемых приступов связано с возможными осложнениями и негативными для организма последствиями. Это заболевание сопровождается высоким риском инвалидизации, снижением качества жизни и социальной адаптации. Сегодня диагностике и лечению эпилепсии придается государственное значение – эпилепсия отнесена к числу социально значимых заболеваний. Специалистами ВОЗ в 2015 г. была подписана резолюция по снижению бремени эпилепсии с рекомендациями по уменьшению стигматизации пациентов и улучшению результатов лечения [3]. Большинство специалистов сходится во мнении о том, что множество вопросов, касающихся диагностики, лечения и социальной адапта-

ции пациентов с эпилепсией, до сих пор не нашли своего решения.

Серьезными проблемами во всех возрастных группах являются вопросы подбора и удержания на эффективной терапии. В их числе – правильный выбор лекарственной формы и дозировки препарата, приверженность пациентов к лечению, и особенно актуальной проблемой является взаимозаменяемость лекарственных препаратов.

Эпилепсия относится к заболеваниям, при которых пациенты обеспечиваются лекарственными препаратами бесплатно в рамках программ государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи за счет средств субъектов Российской Федерации, а в некоторых случаях (инвалиды, отдельные категории граждан) – также за счет средств федерального бюджета. В условиях существующей системы государственного (муниципального) обеспечения лекарственными средствами взаимозаменяемость лекарственных препаратов в рамках МНН и определенных лекарственных форм не гарантирует обеспечение пациента соответствующим конкретным лекарственным препаратом, с которым он находится в состоянии ремиссии, и приводит к риску «переключений» с одной терапии на другую и, как следствие, возобновлению приступов и/или их учащению [4,5]. Данная проблема особенно актуальна для препаратов вальпроевой кислоты, как наиболее назначаемых в РФ.

Как известно, при правильном подборе медикаментозной терапии в абсолютном большинстве случаев эпилепсия является заболеванием контролируемым, поэтому цель лечения эпилепсии – это достижение ремиссии, то есть полного отсутствия приступов в течение 12 месяцев. Однако, по статистическим данным, в последнее время менее 30% пациентов с эпилепсией в России достигают ремиссии. При этом, по данным ВОЗ, 70% пациентов с эпилепсией могут её достичь [3].

Одной из возможных причин этого является «переключение» пациентов, находящихся в ремиссии, с одного лекарственного препарата на другой, сопровождающееся риском развития повторных приступов, нежелательных явлений, непереносимости лекарственного препарата, эпилептических статусов и появления в будущем фармакорезистентных (до 47% случаев переключения) форм заболевания, что существенно ухудшает прогноз для пациентов [6]. Это связано с тем, что противоэпилептические препараты относятся к классу лекарственных средств с узким терапевтическим индексом ввиду небольшой разницы между минимальной эффективной и минимальной токсической концентрациями, что требует тщательного терапевтического мониторинга состояния пациента [7]. С учетом этого следует помнить, что биоэквивалентность лекарственных препаратов не всегда свидетельствует об их терапевтической эквивалентности и допускает различия в максималь-

ной плазменной концентрации действующего вещества от -20% до +25% от референтного препарата [8]. В связи с этим смена терапии в рамках одного МНН, в т.ч. и между различными пролонгированными лекарственными формами, может приводить к нарушению контроля над заболеванием, появлению новых побочных эффектов или усилению уже имеющихся, о чем свидетельствуют данные реальной клинической практики и российского федерального регистра нежелательных явлений [9].

При выборе медикаментозной терапии у пациентов с эпилепсией необходимо помнить и о фармакоэкономических аспектах смены терапии. Так, экономическая эффективность перевода пациентов, страдающих эпилепсией, с референтного препарата, например, вальпроевой кислоты, на воспроизведенный, а также при смене лекарственной формы с гранулированной на таблетированную, является крайне низкой из-за меньшей клинической эффективности, которая приводит к возрастанию прямых (затраты на диагностические, лечебные, реабилитационные услуги; лекарственные препараты; содержание пациента в лечебном учреждении; транспортировку больного санитарным транспортом и т.д.) и не прямых расходов (затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность, включая затраты на оплату листов нетрудоспособности, пособия по инвалидности и иные социальные выплаты, предусмотренные действующим законодательством; «стоимость» времени отсутствия на работе членов его семьи или друзей, связанные с его болезнью; экономические потери от снижения производительности на месте работы; экономические потери от преждевременного наступления смерти и т.д.). При сравнении структуры общих затрат следует отметить, что в случае с применением референтного лекарственного препарата большая их часть приходится на оплату фармакотерапии, а в случае использования воспроизведенного – на медицинскую помощь и немедицинские траты [10,11].

В детской клинической практике вопрос выбора и смены лекарственной формы препарата, в частности вальпроевой кислоты, также стоит очень остро. При выборе медикаментозной терапии у детей следует учитывать множество параметров: возраст, массу тела, пол, сопутствующие заболевания, кратность приема препарата и, конечно же, удобство его применения. Большинство таблетированных лекарственных форм противоэпилептических препаратов противопоказаны детям до шести лет, в т.ч. и в связи с риском попадания таблетки в дыхательные пути при глотании. При этом измельчение таблетки, сопровождающееся нарушением целостности оболочки, категорически запрещено, в виду изменения фармакокинетических параметров действующего вещества. Использование жидких пероральных лекарственных форм (сироп, капли) требует применения

до трех раз в сутки, что может привести к пропуску приема препарата и колебанию его минимальной и максимальной концентраций в крови, и, как следствие, возобновлению приступов или возникновению нежелательных явлений. При выборе жидкой лекарственной формы необходимо помнить о наличии у сиропов характерных вспомогательных веществ, которые могут выступать аллергенами и провоцировать аллергические реакции. Также необходимо отметить, что выбор лекарственных препаратов у детей всегда связан с его вкусовыми или текстурными особенностями. С учетом этого предпочтение при выборе лекарственной формы, например, вальпроевой кислоты, должно быть отдано гранулированным лекарственным формам пролонгированного действия, показанным к применению у пациентов старше 6 месяцев и не обладающим выраженным вкусом или неприятной текстурой, с возможностью добавления в пищу, что позволяет избежать акцентирования внимания ребенка на приеме лекарственного препарата. Результаты исследования у детей свидетельствуют о том, что при замене лекарственной формы с сиропа на гранулы у пациентов не только повышалась приверженность лечению, связанная с меньшей кратностью приема препарата, но и были достигнуты достоверные улучшения в контроле заболевания – до начала исследования полное отсутствие приступов было зафиксировано у 58% пациентов, а через 3 месяца применения гранул – у 77% ($p=0,0001$) [12].

С учетом вышеизложенного эксперты считают необходимым еще раз подчеркнуть некоторые положения и рекомендовать меры, направленные на увеличение числа пациентов с эпилепсией, находящихся в ремиссии, сокращение случаев фармакорезистентности и проявления нежелательных яв-

лений с целью улучшения качества жизни и достижения наилучших клинических исходов у пациентов, а также снижения затрат государства на лечение эпилепсии:

1. У пациентов любого возраста, страдающих разными формами эпилепсии и находящихся в ремиссии, следует избегать замены препарата в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН), включая замену лекарственной формы. Замена может повлечь за собой возобновление приступов, возникновение нежелательных явлений и социальные последствия для пациента.

2. Замена лекарственного препарата в рамках одного МНН у пациентов любого возраста, страдающих разными формами эпилепсии и находящихся в ремиссии, также является неоправданной и с экономической точки зрения, в связи с возрастанием затрат на медицинскую помощь и увеличением не прямых расходов.

3. С учетом особенностей лечения эпилепсии у детей при назначении противосудорожных препаратов, например, вальпроевой кислоты, рекомендуется отдавать предпочтение гранулированным лекарственным формам пролонгированного действия, показанным к применению у пациентов старше 6 месяцев.

4. В связи с тем, что терапия различными лекарственными формами противосудорожных препаратов в рамках одного МНН имеет клинически значимые различия, а также связана с риском развития неблагоприятных явлений, необходимо обеспечить наличие данных препаратов в клинической практике с невозможностью их автоматической замены. С этой целью рекомендуется использовать существующие регуляторные механизмы, например, регламентированные статьей 27.1 ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств».

Литература:

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/>. Дата обращения: 07.12.2016.
2. Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Чикина Е. С. и др. Исследование медикосоциальных проблем эпилепсии в России. Качественная клиническая практика. 2004; 4, специальный выпуск.
3. WHO. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications. 2 February 2015.
4. Федеральный закон «О государственной социальной помощи» от 17.07.1999 N 178-ФЗ (действующая редакция, 2016).
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».
6. Рудакова И. Г., Белова Ю. А. Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 7 (3): 10-14.
7. Yu L. X., Li B. FDA Bioequivalence Standards. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. 2014; 194.
8. Соколов А. В. Правила исследования биоэквивалентности лекарств. Клиническая фармакокинетика. 2004; (1): 5-13.
9. Экспертный Совет Российской Противосудорожной Лиги. Рекомендации экспертного совета российской противосудорожной лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3 (1): 17-19.
10. Белоусов Д. Ю., Быстрицкая Л. Н., Афанасьева Е. В. Клинико-экономический анализ микрогранулированной формы вальпроовой кислоты при фокальной эпилепсии взрослых (реальная практика назначений). Качественная клиническая практика. 2016; 1.
11. Зырянов С. К., Болдырева С. Р. Клинико-экономическая экспертиза оригинального и генерического вальпроата при эпилепсии у подростков. Качественная клиническая практика. 2011; 1.
12. Motte J., Pedespan J. M., Sevestre M. et al. Acceptability and tolerance of sodium valproate, a new sustained-action granule formulation, in monotherapy for epileptic children from 3 years old. Arch Pediatr. 2005 Oct; 12 (10): 1533-9.

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 – завершённые научные работы, содержащие краткое изложение состояния рассматриваемого вопроса и постановку задачи, решаемой в статье; материалы и методы решения задачи и принятые допущения; результаты исследования; обсуждение полученных 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. Источники в списке литературы должны стоять по порядку их цитирования в тексте. 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