

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №3

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@igbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Российские биологи создали комбинацию препаратов для лечения болезней мозга

Отсутствие глюкозы помогает клеткам мозга бороться с эпилептическими припадками, болезнью Альцгеймера и последствиями тяжелых травм головы, считают ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Они несколько лет изучают то, как различные травмы мозга и нарушения в его работе приводят к развитию эпилептических припадков и других серьезных проблем, почти не поддающихся лечению.

Во время недавнего эксперимента ученые показали, как из-за нехватки глюкозы в нервных клетках возникают эпилептические припадки. Их развитие исследователи подавили при помощи пировиноградной кислоты – продукта распада глюкозы. Большое количество этой кислоты заставляет нервную клетку «думать», что ей не хватает пищи, и она переходит в режим «энергосбережения». Это предотвращает развитие эпилептических приступов, во время которых нейроны сжигают большое количество энергии. Тогда ученые предположили, что нечто похожее может происходить при развитии нейродегенеративных заболеваний или при появ-

лении тяжелых травм мозга. Они ввели в мозг мышей, страдающих от болезни Альцгеймера, пировиноградную кислоту, инсулин и антиоксидант. Выяснилось, что эта комбинация препаратов подавляет когнитивные и электрофизиологические нарушения на ранних стадиях заболевания и еще заметнее влияет на работу мозга на поздних стадиях развития болезни. Ученые считают, что клетки переходили с 100%-й глюкозной «диеты» на окисление пирувата и других продуктов метаболизма, что помогало им бороться с недостатком энергии, связанным с нарушением кровотока и другими проблемами в работе сосудов мозга. В результате мыши чувствовали себя лучше, у них проходила гиперактивность, судороги, и они лучше ориентировались в окружающем мире. В ближайшем будущем биологи намерены провести подобные эксперименты на мышах, страдающих от тяжелых травм мозга, хронической болезни Альцгеймера и последствий инсультов. Российский научный фонд уже выделил на первый год реализации этого проекта 3,9 млн рублей.

По материалам *riaami.ru*.

Детскую эпилепсию будут лечить коноплей

Фармацевтическая компания GW Pharmaceuticals готова подать заявку на регистрацию лекарства из конопли (эпидиолекс) в соответствующие американское ведомство. Этому предшествовала научная публикация подробных данных об успешном использовании препарата в лечении эпилепсии у детей.

Впервые компания сообщила о том, что эпидиолекс на 39% сократил число судорожных приступов у детей с синдромом Драве – тяжелой миоклонической эпилепсией младенчества – в марте 2016 г., однако полные результаты исследования, проведенного на 120 пациентах,

опубликованы только сейчас. В работе говорится, что у 5% пациентов приступы прекратились вообще, а у 43% они стали случаться в два раза реже.

Произведенное GW лекарство – сироп, представляющий собой очищенный каннабидиол, один из активных компонентов марихуаны. Он содержит менее 0,1% тетрагидроканнабинола – вещества, которое вызывает наркотическое опьянение от употребления конопли.

Главный медицинский специалист компании Стивен Райт заявил, что компания в ближайшем будущем подаст заявку в Управление

по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, а затем – в европейское соответствующее ведомство.

Также эпидиолекс планируется к использованию в качестве лекарства от синдрома Драве и синдрома Леннокса-Гастро – еще одной тяжелой формы эпилепсии. Клинические испытания эпидиолекса в лечении синдрома Драве представляют собой «убедительные доказательства успешности применения каннабиноидов в лечении эпилепсии – после эпохи домыслов и эмоциональных споров».

По материалам *New England Journal*.

Обнаружена сеть из 320 генов, отвечающих за возникновение эпилепсии

Британские ученые из Имперского колледжа Лондона обнаружили сеть из 320 генов, нарушение функционирования которой может вызвать эпилепсию.

«И хотя сейчас существует уже почти 30 лицензированных лекарств, треть людей с этим заболеванием до сих пор испытывают эпилептические припадки, даже если они принимают специальные препараты», – отметил Майкл Джонсон, руководитель исследования.

В ходе исследования ученые изучили тысячи генов и мутаций, связанных с эпилепсией. Также исследователи изучили здоровый человеческий мозг, чтобы определить взаимосвязь нейронов, которые могут влиять на болезнь; провели опыты на мышах, чтобы доказать, что неправильное функционирование обна-

руженной сети приводит к припадкам. Затем исследовались 1300 лекарственных средств с попыткой обнаружить средство, которое может восстановить нормальное функционирование этой сети. Среди таких препаратов оказались вальпроевая кислота, а также другие лекарства, которые ранее не считались «серьезными» препаратами для лечения эпилепсии.

Ученые утверждают, что результаты этого исследования могут использоваться в разработке новых препаратов от эпилепсии, а используемый ими метод «сетевой биологии», где компьютерные системы ищут нейронные сети, отвечающие за определенное заболевание, может помочь при поиске лекарств от других болезней.

По материалам *Genome Biology*.

Селфи могут вызывать эпилептические приступы

Новое исследование показало: селфи со вспышкой способны спровоцировать приступ эпилепсии. Канадские специалисты описали случай девочки-подростка, у которой в мозге наблюдалась активность, характерная для эпилепсии, после того, как она сфотографировала себя со вспышкой.

По словам врачей, скорее всего, это светочувствительная эпилепсия, при которой приступы возникают из-за ярких вспышек света. Данный случай медики назвали «селфи-эпилепсией». Светочувствительная эпилепсия встречается редко. На нее приходится всего 3% от всех случаев эпилепсии. Чаще всего этим заболеванием страдают дети.

Специалисты отмечают, что необходимы дальнейшие исследования. Вероятно, есть и другие похожие случаи. Кстати, по мнению некоторых экспертов, селфи приводят к ускоренному старению кожи и возникновению проблем с образом тела.

По материалам *meddaily.ru*.

Ожирение у будущей матери повышает риск эпилепсии у ребенка

Исследователи из Каролинского института установили, что женщины с избыточным весом чаще рожают детей, страдающих от эпилепсии. Причем чем больше весит женщина, тем выше риск. Так, тяжелое ожирение увеличивает вероятность эпилепсии у ребенка на 82%. Ученые проанализировали данные более 1,4 млн детей. Около 0,5% страдали от эпилепсии. Специалисты оценили индекс массы тела (ИМТ) матерей-участников в первом триместре беременности. Исследование показало: у детей, чьи матери имели избыточный вес во время беременности (ИМТ от 25 до 30), риск эпилепсии оказался повышен на 11%.

ИМТ от 30 до 35 увеличивал вероятность эпилепсии у детей на 20%, ИМТ от 35 до 40 – на 30%, а ИМТ больше 40 – на 82%. Исследователи говорят, что лишний вес у матери провоцирует повреждение развивающегося мозга ребенка. Кроме того, он повышает уровень воспаления.

По материалам *Global Look Press*.

Американские ученые нашли новый способ лечения эпилепсии

Эпилепсию, которая не поддается лечению стандартными методами, возможно вылечить. К подобному мнению пришли американские ученые из университета Калифорнии в Сан-Франциско. Им удалось одолеть болезнь после пересадки взрослым грызунам особых клеток головного мозга.

Специалисты пересадили клетки медиального ганглиозного бугорка, так называемые MGE-клетки. Пересадка позволила остановить активные сигналы возбужденных нервных цепей в гиппокампе. Предыдущие пересадки не оканчивались успехом, так как в прошлые разы ученые использовали другие клетки. Во время приступа эпилепсии активность нейронов увеличивается.

Пересадка упомянутых клеток останавливала процесс у половины грызунов, на которых проводились эксперименты. У некоторых из них приступы пропадали вообще, а у части грызунов количество спонтанных припадков сокращалось. Кроме этого, ученым удалось найти способ создания человеческих MGE-образных клеток в условиях лаборатории.

Многие формы эпилепсии проявляются неправильной функцией или потерей тормозящих нейронов в гиппокампе. То есть неправильно функционируют нервные клетки, которые в случае необходимости должны тормозить активность нейронов. MGE-клетки являются основными, ко-

торые формируются еще на стадии зародыша. Этот вид клеток, в свою очередь, способен создавать взрослые интернейроны (тормозящие нервные клетки).

После того, как грызунам были пересажены MGE-клетки, началось образование интернейронов, встраивающихся уже в действующие нервные сети. Как следствие, приступы прекращались, гиперактивность и возбуждение спадали, а результаты проводимых тестов повышались. У мышей наблюдалось расстройство, напоминающее тяжелую мезиальную эпилепсию, во время которой приступы возникают в гиппокампе.

По материалам *News-medical.net*.

Раскрыт секрет эпилепсии и некоторых раковых заболеваний

Сотрудники департамента фармакологии и токсикологии Университета Лозанны под руководством заведующего лабораторией фармакологии природных соединений департамента фармакологии и фармации Владимира Катанаева открыли белковую сигнальную цепь, которая обеспечивает рост окончаний нервных клеток в различных живых организмах, начиная от насекомых до человека.

Установлена роль гетеротримерного G-белка Gαo и необычного рецепторного белка KDELR в формировании нервных отростков. Также в центре внимания оказались белки Rab1 и Rab3, регулирующие перенос

веществ для роста клеток. Так, ученые выстроили сигнальную цепочку: KDELR-Gαo-Rab1/Rab3. Она позволяет доставлять материал в разные клетки и ткани.

Для формирования клеточных отростков, таких как аксоны и дендриты нервных клеток, необходима четкая координация между программой начального запуска процесса формирования отростка и программой, обеспечивающей его рост. Выявленный механизм играет ключевую роль в развитии различных патологических состояний, эпилепсии и прочих неврологических расстройств, а также в развитии рака.

По материалам *MEDdaily*.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ – НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ, ЭЛЕКТРО-КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Миронов М. Б.¹, Чебаненко Н. В.², Бурд С. Г.³, Красильщикова Т. М.³,
Саржина М. Н.², Гунченко М. М.², Авакян Г. Г.³, Рублева Ю. В.³,
Батышева Т. Т.², Авакян Г. Н.³

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

² Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента
здравоохранения города Москвы, Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель исследования – изучение группы пациентов с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП) с учетом нозологических, анамнестических, клинических, электроэнцефалографических, нейровизуализационных особенностей пациентов с ГТКП, оценка эффективности антиэpileптической терапии. **Материалы и методы.** Обследован 1261 пациент с различными формами эpileпсии с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет, из которых в последующем была выделена группа, в клинической картине которой наблюдались генерализованные тонико-клонические приступы. **Результаты.** В группе включенных в исследование пациентов было выявлено 190 пациентов с ГТКП (15,1%). Среди пациентов с ГТКП отмечено незначительное преобладание лиц мужского пола 99 случаев (52,1%) против 91 случаев (47,9%) женского пола. ГТКП могут входить в структуру 13 различных эpileптических синдромов. Наиболее часто отмечались эpileпсия с изолированными генерализованными судорожными приступами, ГСП (26,2% случаев), юношеская абсанс-эpileпсия (23,7%) и юношеская миоклоническая эpileпсия (23,2% случаев). У 11,6% больных выявлены симптоматическая эpileпсия и криптогенные фокальные формы эpileпсии (СФЭ/КФЭ). Дебют эpileпсии у пациентов с ГТКП варьировал в широком возрастном интервале от первого месяца жизни до 18 лет. Средний возраст дебюта составил 10,4±5,35 лет. Наибольший пик заболеваемости у детей с эpileпсией наблюдался в интервале от 13 до 15 лет – 27,4% случаев. При этом в возрастном интервале от 10 до 18 лет отмечается максимальное количество случаев дебюта эpileпсии, ассоциированной с ГСП – 60,4% случаев. ГТКП, как единственный тип приступов за весь период заболевания, наблюдались в 27,4% случаев. У остальных пациентов ГТКП сочетались с другими типами приступов. Наиболее часто констатировались миоклонические приступы (34,2% случаев) и типичные абсансы – 31,6%. Показано, что в большинстве случаев (75,8%) на фоне приема АЭП наблюдается достижение полной ремиссии. Контролируемое течение со снижением частоты приступов более чем в 2 раза наблюдалось в 18,9% случаев. Отсутствие эффекта отмечено в 5,3% слу-

чаев. У 35 пациентов (18,4% случаев) в период ремиссии отмечен рецидив приступов. **Заключение.** Широкий спектр синдромов, ассоциированных с ГТКП, значительные различия в прогнозе, терапевтических подходах диктуют необходимость применения всего спектра диагностических мероприятий.

Ключевые слова

Эпилепсия, генерализованные тонико-клонические приступы, видео-ЭЭГ мониторинг, антиэпилептическая терапия.

Статья поступила: 10.07.2017 г.; в доработанном виде: 25.08.2017 г.; принята к печати: 06.10.2017 г.

Конфликт интересов

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

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Бурд С.Г., Красильщикова Т.М., Саржина М.Н., Гунченко М.М., Авакян Г.Г., Рублева Ю.В., Батышева Т.Т., Авакян Г.Н. Генерализованные тонико-клонические приступы – нозологическая специфичность, электро-клинические характеристики, эффективность антиэпилептической терапии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 6-17. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.006-017.

GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES: CLASSIFICATION, ELECTRO-CLINICAL CHARACTERISTICS, AND EFFICACY OF ANTIEPILEPTIC THERAPY

Mironov M. B.¹, Chebanenko N. V.², Burd S. G.³, Krasilshikova T. M.³, Sarzhina M. N.², Gunchenko M. M.², Avakyan G. G.³, Rubleva Yu. V.³, Batysheva T. T.², Avakyan G. N.³

¹ Institute for Advanced Studies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow

² The Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology of the Moscow City Health Department, Moscow

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

Summary

Objective: to study patients with generalized tonic-clonic seizures (GTCS) with emphasis on their nosological, anamnestic, clinical, EEG, and neuroimaging characteristics, as well as their response to antiepileptic therapy. **Materials and methods.** A total of 1261 patients with various forms of epilepsy and the onset of seizures from the first day of life to 18 years of age were examined. Among those, a group of patients with confirmed GTCS was subjected to further analysis. **Results.** We identified 190 patients with GTCS, which comprised 15.1% of all epilepsy cases (1261). There was a slight predominance of male patients in the GTCS group: 99 (52.1%) versus 91 (47.9%) females. It is known that GTCS can be part of 13 different epileptic syndromes. Among the patients in the present study, the following syndromes prevailed: epilepsy with isolated generalized seizures (26.2%), juvenile absence epilepsy (23.7%), and juvenile myoclonic epilepsy (23.2%). Symptomatic / cryptogenic focal epilepsy (SFE / CFE) was diagnosed in 11.6% of patients. In these patients with GTCS, the debut of epilepsy varied from the first month of life to 18 years of age. The average age of the debut was 10.4±5.35 years. The highest incidence of epilepsy in these pediatric patients was observed between 13 and 15 years of age – 27.4% of all cases. Along with that, the onset of epilepsy with generalized seizures reached its maximum at the interval between 10 and 18 years of age (60.4% of all cases). GTCS as the only type of seizures for the entire period of the disease was observed in 27.4% of cases. In the remaining patients, GTCS were observed together with other types of seizures. Of those, myoclonic seizures (34.2% of cases) and typical absences (31.6%) were mostly common. It is shown that in most patients (75.8%), antiepileptic medications brought about a complete remission. In 18.9% of patients, this treatment resulted in a more than two-fold decrease in the occurrence of seizures. In 5.3% of cases, the antiepileptic therapy had no effect. In 35 patients (18.4% of cases) in remission, recurrent seizure attacks were observed. **Conclusion.** The variety of GTCS-associated syndromes, and the significant differences in the prognosis and the therapeutic approaches, necessitate using the full range of diagnostic measures.

Key words

Epilepsy, generalized tonic-clonic seizures, video EEG monitoring, antiepileptic therapy.

Received: 10.07.2017; in the revised form: 25.08.2017; accepted: 06.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mironov M. B., Chebanenko N. V., Burd S. G., Krasilshikova T. M., Sarzhina M. N., Gunchenko M. M., Avakyan G. G., Rubleva Yu. V., Batysheva T. T., Avakyan G. N. Generalized tonic-clonic seizures: classification, electro-clinical characteristics, and efficacy of antiepileptic therapy. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (3): 6-17 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.006-017.

Corresponding author

Address: Volokolamskoe shosse, 91, Moscow, Russia, 125371.
E-mail address: mironovmb@mail.ru (Mironov M. B.).

Введение

Согласно современной дефиниции генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) – пароксизмы, проявляющиеся билатеральным симметричным (или реже асимметричным) тоническим напряжением с переходом в двусторонние клонические сокращения соматических мышц, обычно связанные с вегетативными проявлениями и потерей сознания. При возникновении данного типа приступов с начала пароксизма вовлекаются нейрональные сети обоих полушарий [1,2,3].

Возможность возникновения ГТКП описана при большинстве эпилептических синдромов как при многочисленных формах идиопатической генерализованной эпилепсии [4], так и при различных видах эпилептических энцефалопатий с дебютом в широком возрастном диапазоне [5]. Также в последние годы представлены многочисленные публикации, посвященные изучению симптоматической фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ, при которой могут возникать генерализованные приступы [6].

Выделяют следующие фазы ГТКП: фаза тонического напряжения, фаза клонических судорог, фаза постприступной спутанности сознания [7,8]. При этом наибольшей опасностью для пациента при развитии генерализованного судорожного приступа являются внезапное падение с мгновенной потерей сознания, которые могут приводить к травмоопасным и жизнеугрожающим ситуациям.

Различные эпилептические синдромы, ассоциированные с генерализованными тонико-клоническими приступами, значительно различаются между собой по течению, возрасту дебюта, этиологии, клинической и электроэнцефалографической картине и по таким наиболее важным параметрам, как прогноз купирования приступов и в отношении развития возможных когнитивных нарушений. Так, для идиопатических (генетических) генерализованных форм эпилепсии характерен нормальный интеллект, отсутствие очаговой неврологической симптоматики, редкие ГТКП, хороший, в целом, ответ на антиэпилептическую терапию (АЭТ) [7,8]. Тогда как при эпилептических энцефалопатиях отмечаются, как правило, ранний дебют приступов, их высокая частота,

выраженные эпилептиформные изменения на ЭЭГ, регресс когнитивных функций (нередко необратимый), частая резистентность к антиэпилептическим препаратам (АЭП) [9].

Кроме того, важнейшим аспектом остается эффективность терапии у пациентов с ГТКП, а также лекарственное взаимодействие антиэпилептических препаратов.

В этой связи актуальным представляется подробное изучение группы пациентов с данным типом приступов.

Цель исследования – изучение группы пациентов с генерализованными тонико-клиническими приступами с учетом нозологических, анамнестических, клинических, электроэнцефалографических, нейровизуализационных особенностей пациентов с ГТКП, оценка эффективности антиэпилептической терапии.

Материалы и методы

Было обследовано 1261 пациентов с различными формами эпилепсии с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет, из которых в последующем была выделена группа, в клинической картине которой наблюдались генерализованные судорожные приступы (ГСП). Катмнез наблюдения за пациентами проводился с 1999 по 2016 г.

Диагностика типов эпилептических приступов, форм эпилепсии и эпилептических синдромов базировалась на классификации электро-клинических синдромов и других форм эпилепсии, представленной Международной противоэпилептической лигой с дополнениями в 2011-2013 гг. Для определения типа эпилептического приступа использовали проект новой рабочей классификации, представленный Международной противоэпилептической лигой [3,10].

Все пациенты были обследованы клинически неврологом; проведено рутинное ЭЭГ-исследование; также во всех случаях проводился продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна (аппарат электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 «ЭН-ЦЕФАЛАН-131-03», модификация 11, Медиком МТД, Россия; видео-ЭЭГ-мониторинг «Нейроскоп 6.1.508», Биол, Россия). Всем больным было проведено МРТ-

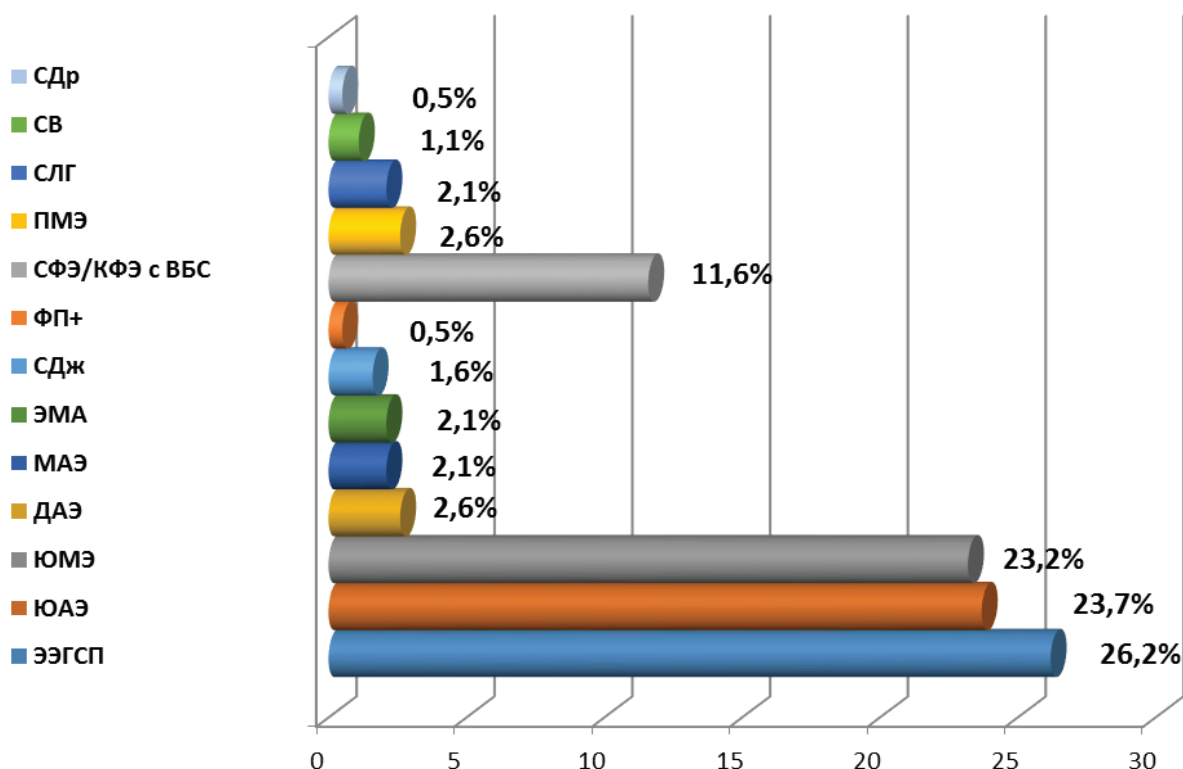


Рисунок 1. Эпилептические синдромы, ассоциированные с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП).

Примечание. СДр – тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве); СВ – синдром Веста; СЛГ – синдром Леннокса-Гасто; ПМЭ – прогрессирующая миоклонус-эпилепсия; СФЭ/СКЭ с ВБС – симптоматическая/криптогенная фокальная эпилепсия с феноменом вторичной билатеральной синхронизации; ФС+ – фебрильные судороги плюс; СДж – синдром Дживонса; ЭМА – эпилепсия с миоклоническими абсансами; МАЭ – миоклонически-астатическая эпилепсия; ДАЭ – детская абсанс-эпилепсия; ЮМЭ – юношеская миоклоническая эпилепсия; ЮАЭ – юношеская абсанс-эпилепсия; ЭЭГСП – эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами.

Figure 1. Epileptic syndromes associated with generalized tonic-clonic seizures (GTCS).

Note. СДр – severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome); СВ – West syndrome; СЛГ – Lennox-Gastaut syndrome; ПМЭ – progressive myoclonus epilepsy; СФЭ/СКЭ с ВБС – symptomatic / cryptogenic focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization; ФС+ – febrile seizures plus; СДж – Jeavons syndrome; ЭМА – epilepsy with myoclonic absences; МАЭ – myoclonic-astatic epilepsy; ДАЭ – childhood absence epilepsy; ЮМЭ – juvenile myoclonic epilepsy; ЮАЭ – juvenile absence epilepsy; ЭЭГСП – epilepsy with isolated generalized seizures.

исследование (магнитно-резонансная система Signa Infinity (GE Healthcare, США) с напряжением магнитного поля 1,5 Тесла).

Эффективность антиэпилептической терапии (АЭТ) оценивалась как «полная ремиссия» при отсутствии приступов, «неполная ремиссия» при снижении количества приступов на 50% и более, «без эффекта» при сохранении приступов.

Результаты

В ходе исследования было выявлено 190 пациентов с ГТКП. Это составило 15,1% от всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет (n=1261).

Среди обследованных пациентов с ГТКП отмечено незначительное преобладание в группе пациентов мужского пола: 99 случаев (52,1%) против 91 случаев (47,9%) женского пола.

Исследование показало, что генерализованные судорожные приступы могут входить в структуру 13 различных эпилептических синдромов (рис. 1). Наиболее часто отмечалась эпилепсия с изолированными ГСП (26,2% случаев), юношеская абсанс-эпилепсия (23,7%) и юношеская миоклоническая эпилепсия (23,2% случаев). У 11,6% больных выявлены симптоматическая и криптогенные фокальные формы эпилепсии (СФЭ/КФЭ) с феноменом

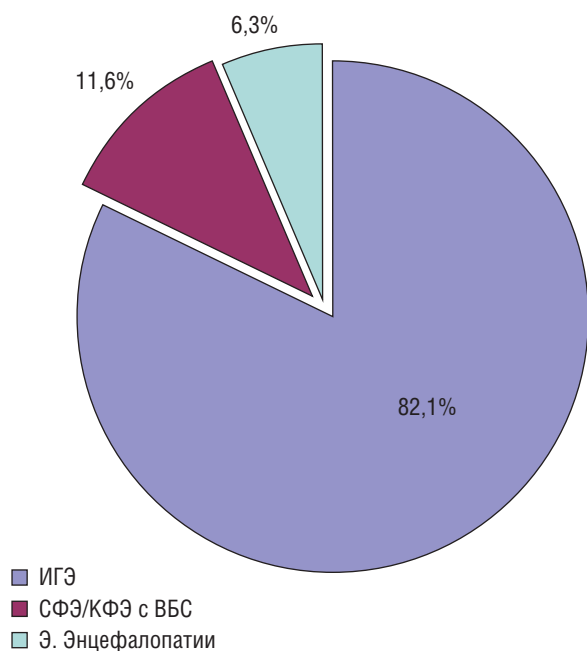


Рисунок 2. Структура основных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с генерализованными судорожными приступами (ГСП).

Примечание. ИГЭ – идиопатические генерализованные эпилепсии; СФЭ/КФЭ с ВБС – симптоматическая/криптогенная фокальная эпилепсия с феноменом вторичной билатеральной синхронизации; Э. Энцефалопатии – эпилептические энцефалопатии.

Figure 2. Structure of major epileptic syndromes associated with generalized seizures.

Note. ИГЭ – idiopathic generalized epilepsy; СФЭ/КФЭ с ВБС – symptomatic / cryptogenic focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization; Э. Энцефалопатии – epileptic encephalopathy.

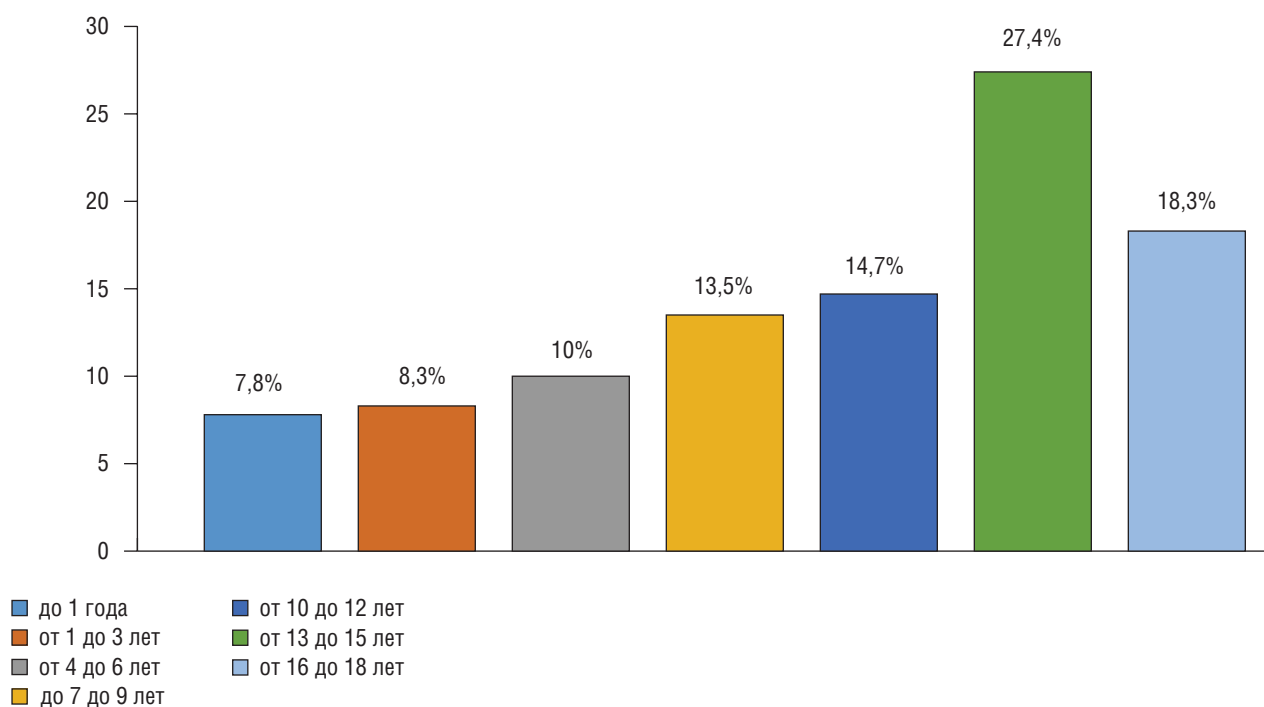


Рисунок 3. Возраст дебюта эпилепсии, ассоциированной с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП).

Figure 3. Age of the onset of epilepsy associated with generalized tonic-clonic seizures.

вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Остальные синдромы констатировались значительно реже. Детская абсанс-эпилепсия и прогрессирующие миоклонус-эпилепсии – по 2,6% случаев; миоклонически-астатическая эпилепсия, синдром Леннокса-Гасто и эпилепсия с миоклоническими абсансами – по 2,1%; синдром Дживонса – 1,6%; синдром Веста – 1,1%, синдром Драве и фебрильные судороги плюс – по 0,5%.

Следует отметить, что при анализе основных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с ГТКП, значительно преобладали идиопатические генерализованные формы эпилепсии – 82,1% случаев (рис. 2). СФЭ/КФЭ отмечены у 11,6% больных. Эпилептические энцефалопатии у пациентов нашей группы выявлены лишь в 6,3% случаев.

Дебют эпилепсии у пациентов с ГСП варьировал в широком возрастном интервале от первого месяца

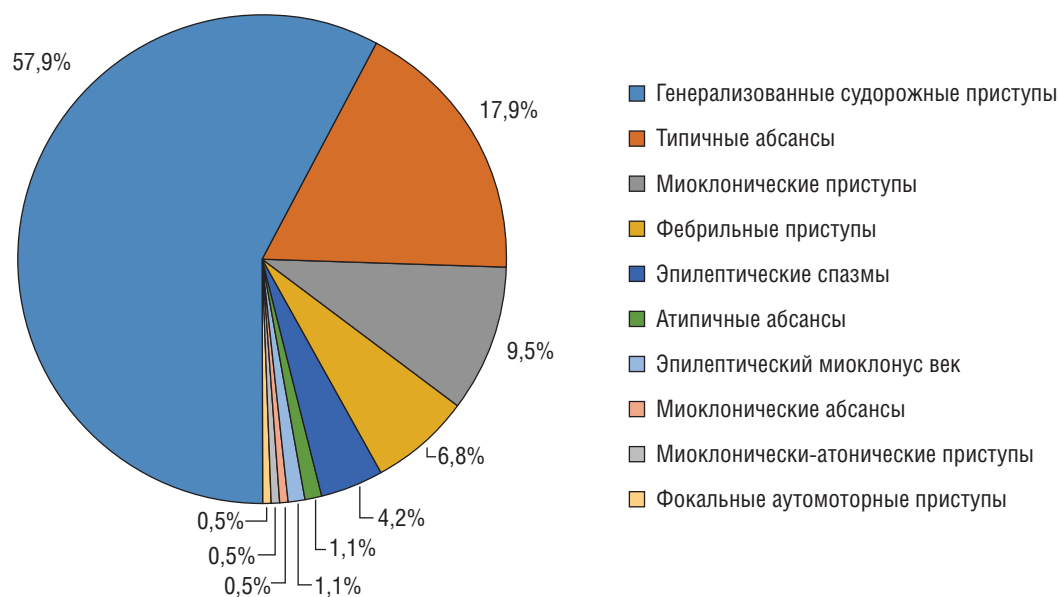


Рисунок 4. Частота приступов в дебюте эпилепсии, ассоциированной с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП).

Figure 4. Occurrence of seizures at the onset of epilepsy associated with generalized tonic-clonic seizures.

жизни до 18 лет. Средний возраст дебюта составил $10,4 \pm 5,35$ лет.

Наибольший пик заболеваемости у детей эпилепсией наблюдался в интервале от 13 до 15 лет – 27,4% случаев (рис. 3). В 18,3% случаев заболевание началось в возрасте от 16 до 18 лет. В период от 10 до 12

лет первые приступы диагностированы у 14,7% больных. У 13,5% пациентов дебют приступов наблюдался с 7 до 9 лет. На рисунке 3 видна динамика постепенного нарастания возникновения первого приступа у пациента с ГСП в зависимости от возраста. При этом в возрастном интервале от 10 до 18 лет отмеча-

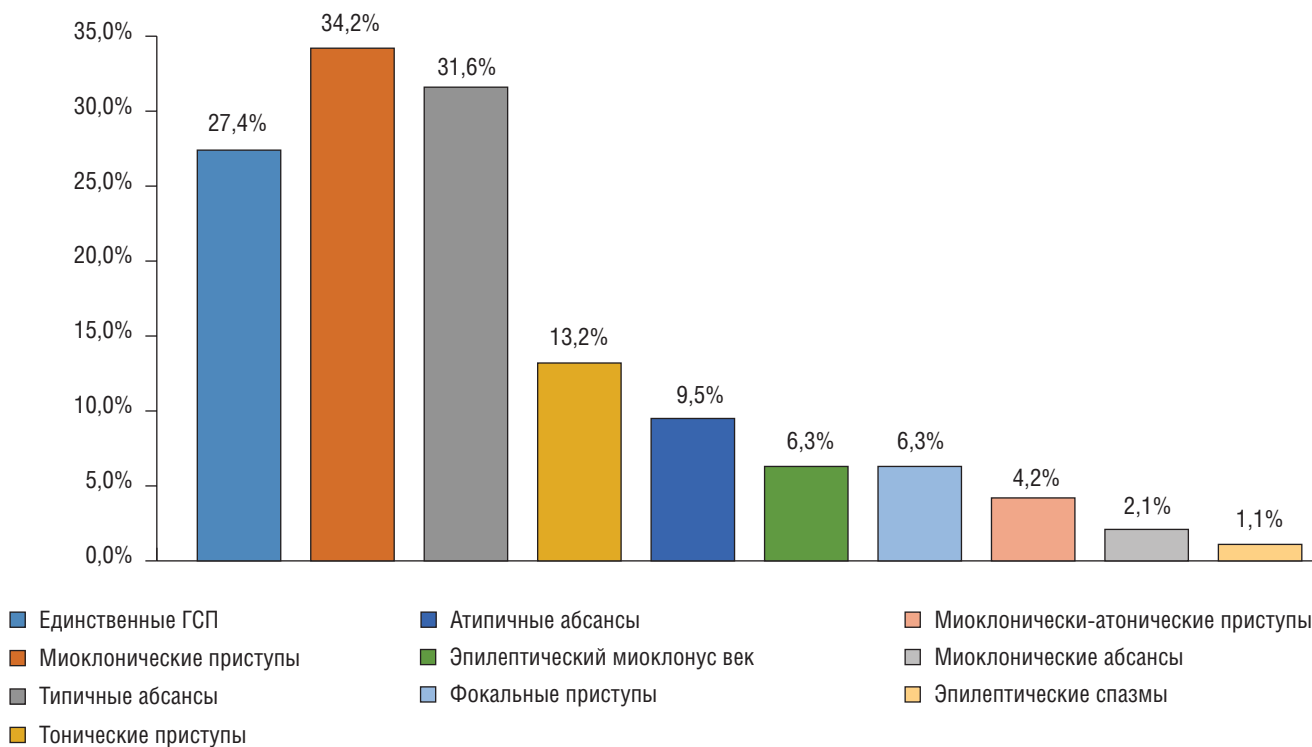


Рисунок 5. Частота встречаемости различных типов приступов при эпилепсии, ассоциированной с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП).

Figure 5. Occurrence of seizures of different types in epilepsy associated with generalized tonic-clonic seizures (GTCS).

Возраст дебюта эпилепсии с ГТКП (n=190)	Общее количество пациентов в возрастной группе		Количество пациентов с полной ремиссией		Количество пациентов с неполной ремиссией		Количество пациентов без ремиссии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
От 0 до 1 года	15	7,8	5	33,3*	6	40,0	4	26,7**
От 1 года до 3-х лет	16	8,3	6	37,5*	6	37,5	4	25,0**
От 4 до 6 лет	19	10	18	94,7*	0	0	1	5,3**
От 7 лет до 9 лет	25	13,5	21	84*	4	16	0	0**
От 10 лет до 12 лет	28	14,7	21	75*	6	21,4	1	3,6**
От 13 до 15 лет	52	27,4	44	84,6*	8	15,4	0	0**
От 16 до 18 лет	35	18,3	29	82,9*	6	17,1	0	0**
Всего:	190	100	144	75,8*	36	18,9	10	5,3**

Таблица 1. Эффективность антиэпилептической терапии в различные возрастные периоды дебюта приступов у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП).

* Прямая корреляционная зависимость ($r=0,99$; $t=0,01$); ** обратная корреляционная зависимость ($r=-0,79$; $t=0,01$).

Table 1. Efficacy of antiepileptic therapy at the onset of GTCS-associated epilepsy in patients of different age groups.

* Direct correlation ($r = 0.99$; $t = 0.01$); ** inverse correlation ($r = -0.79$; $t = 0.01$).

ется максимальное количество случаев дебюта эпилепсии, ассоциированной с ГСП – 60,4% случаев.

Интересно, что в более чем половине случаев среди пациентов данной группы эпилепсия дебютировала с появления в клинической картине генерализованных судорожных приступов – 57,9% больных. Другие типы приступов диагностировались с разной частотой, так, типичные абсансы как первый тип приступов отмечены в 17,9% случаев, атипичные абсансы – 1,1%, миоклонические абсансы – 0,5%, миоклонически-атонические приступы – 0,5%, миоклонические приступы – 9,5%, эпилептические спазмы – 4,2%, фебрильные приступы – 6,8%, фокальные аутомоторные приступы – 0,5%, эпилептический миоклонус век – в 1,1% случаев (рис. 4).

Генерализованные судорожные приступы, как единственный тип приступов за весь период заболевания, наблюдались в 27,4% случаев в подавляющем проценте случаев при эпилепсии с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭИГСП). У остальных пациентов ГСП сочетались с другими типами приступов. Среди эпилептических пароксизмов, выявляемых у пациентов с ГСП, наиболее часто констатировались миоклонические приступы (34,2% случаев) и типичные абсансы – 31,6%. Остальные типы приступов выявлялись с разной частотой: тонические приступы – 13,2%, атипичные абсансы – 9,5%, фокальные приступы – 6,3%, эпилептический миоклонус век (ЭМВ) – 6,3%, миоклонически-атонические приступы – 4,2%, миоклонические абсансы – 2,1%, эпилептические спазмы – 1,1% (рис. 5).

Результаты ЭЭГ обследования

Основная активность, соответствующая возрасту, регистрировалась в большинстве случаев – у 80,0%

пациентов. Во всех этих случаях констатировались формы идиопатической генерализованной эпилепсии. Замедление основной активности (различной степени) отмечено в 20,0% (включая случаи с миоклонически-астатической эпилепсией).

Видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна показал высокую информативность в отношении выявления эпилептиформной активности. Диффузная эпилептиформная активность выявлена в 89,4% случаев. Лишь у 10,6% пациентов эпилептиформная активность как в состоянии бодрствования, так во сне не выявлена – все случаи с диагнозом «эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами» (ЭИГСП) (44% пациентов от всех пациентов с этим диагнозом).

Региональная/мультирегиональная эпилептиформная активность регистрировалась в 40,8% случаев. Во всех случаях региональные эпилептиформные изменения сочетались с диффузными разрядами на ЭЭГ. В эту группу вошли все пациенты с эпилептическими энцефалопатиями, с СФЭ/КФЭ, а также 34% пациентов с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии.

Данные нейровизуализации

Нейровизуализация показала отсутствие структурных изменений головного мозга у 124 пациентов (73,2%) с ГТКП. У 32 пациентов (26,8%) наблюдались: атрофические процессы (15 пациентов), фокальная кортикальная дисплазия (пять пациентов), кистозные процессы (четыре пациента), асимметричная умеренная вентрикуломегалия (три пациента), перивентрикулярная лейкомаляция (два пациента), гипотрофия гиппокампа (один пациент), полимикрогирия (один пациент). У одного пациента выявлена аномалия Арнольда-Киари I степени, у одного – медиоба-

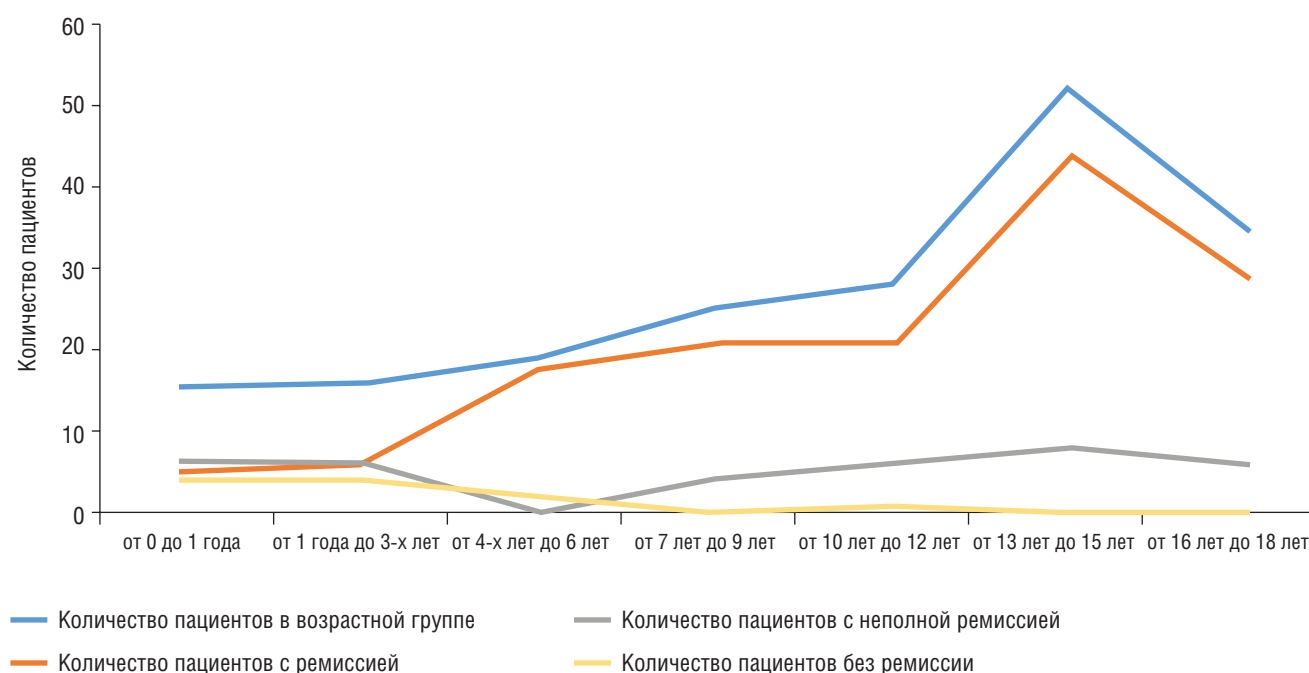


Рисунок 6. Корреляционная зависимость частоты достижения ремиссии эпилепсии, ассоциированной с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП), от возраста ее дебюта.

Figure 6. The number of patients with GTCS-associated epilepsy who achieved full, partial or no remission: correlation with the age of the onset of epilepsy.

зальный склероз. У одного пациента с синдром Айкарди выявлены лейкопения, множественные атрофии и агенезия мозолистого тела.

В рамках исследования подтверждено, что в большинстве случаев (75,8%) на фоне приема АЭП наблюдается достижение полной ремиссии. Контролируемое течение со снижением частоты приступов более чем в 2 раза наблюдалось в 18,9% случаев. Отсутствие эффекта отмечено в 5,3% случаев. У 35 пациентов (18,4% случаев) в период ремиссии отмечен рецидив приступов.

Исследование показало различную эффективность АЭП при лечении отдельных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с ГТКП. Наибольший процент достижения ремиссии наблюдался при идиопатических генерализованных формах эпилепсии — 82,1% случаев, снижение частоты приступов на 50% и более — 11,6%, эффект отсутствовал лишь в 0,6% случаев. При симптоматических / вероятно симптоматических формах эпилепсии с феноменом ВБС купирование приступов отмечено в 27,3% случаев, неполная ремиссия — 45,4%, резистентность наблюдалась у 27,3% пациентов. Крайне низкий процент достижения ремиссии наблюдался в группе эпилептических энцефалопатий — 8,3%, снижение частоты приступов на 50% и более — 66,7%, без эффекта — 25,0%.

Был проведен сравнительный анализ зависимости эффективности АЭТ от возраста дебюта эпилепсии (табл. 1). Наибольший процент резистентности на-

блюдался у детей первого года жизни и в возрастной группе от 1 года до 3 лет — 26,7%, 25,0% соответственно. Фармакорезистентная эпилепсия, ассоциированная с ГТКП, наблюдалась также у пациента с прогрессирующей семейной миоклонус-эпилепсией (болезнью Лафора) и у больной с симптоматической фокальной эпилепсией с ВБС (симптоматический вариант Леннокса-Гасто) с дебютом приступов в 12 лет и в 6 лет соответственно. В более старших возрастных группах отмечается нарастание процента достижения ремиссии с одновременным значительным снижением резистентных случаев.

Выявлена высокая ($r=0,99$; $t=0,01$) прямая корреляционная зависимость возраста дебюта и частоты достижения полной ремиссии эпилепсии, ассоциированной с ГТКП (рис. 6). Обратная корреляционная зависимость наблюдалась между возрастом дебюта и отсутствием ремиссии и также была высокой ($r=-0,79$; $t=0,01$).

Данные показывают, что у пациентов с ГТКП (вне зависимости от конкретной формы эпилепсии) возраст дебюта приступов играет важное значение в плане определения предварительного прогноза пациента в отношении АЭТ. Чем в более раннем возрасте дебютировал первый эпилептический приступ при эпилепсии, ассоциированной с ГТКП, тем реже пациенты достигали полной ремиссии заболевания. И, наоборот, чем в более старшем возрасте дебютировала эпилепсия, тем чаще наблюдалась полная ремиссия приступов.

АЭП по МНН	Торговые наименования АЭП, которые получали пациенты	ИГЭ	ЭЭ	СФЭ/СКЭ с ВБС	ВСЕГО:	
					Абс.	%
Вальпроевая кислота	Депакин	122	11	18	151	79,5
Карбамазепин	Тегретол, тимонил, фин-лепсин	13	1	7	21	11,1
Топирамат	Топамакс	10	4	2	16	8,4
Леветирацетам	Кеппра	3	3	4	10	5,3
Окскарбамазепин	Трилептал	1	0	3	4	2,1
Ламотриджин	Ламиктал	1	2	1	4	2,1
Этосуксимид	Петнидал, Суксилеп	2	0	1	3	1,6
Вигабатрин	Сабрил	0	2	0	2	1,1
Клобазам	Фризиум	0	0	2	2	1,1
Фенитоин	Дифенин	1	0	1	2	1,1
Клоназепам	Клоназепам	0	1	0	1	0,5
Фелбамат	Фелбамат	0	1	0	1	0,5
Пирацетам	Ноотропил	0	1	0	1	0,5
Клоназепам	Клоназепам	0	1	0	1	0,5
Примидон	Лискантин	0	0	1	1	0,5

Таблица 2. Частота назначения АЭП в группах эпилептических синдромов, ассоциированных с ГТКП.

Примечание. АЭП – антиэпилептические препараты; ИГЭ – идиопатические генерализованные эпилепсии; ЭЭ – эпилептические энцефалопатии; СФЭ/СКЭ – симптоматические и криптогенные фокальные формы эпилепсии; ВБС – вторичная билатеральная синхронизация.

Table 2. Use of antiepileptic drugs in patients with GTCS-associated epileptic syndromes.

Note. АЭП – antiepileptic drugs; ИГЭ – idiopathic generalized epilepsy; ЭЭ – epileptic encephalopathy; СФЭ/СКЭ – symptomatic and cryptogenic focal forms of epilepsy; ВБС – secondary bilateral synchronization.

Пациентам назначались в моно- и в политерапии в различных комбинациях следующие группы препаратов: вальпроевая кислота (151 пациент – 79,5%), карбамазепин (21 пациент – 11,1%), топирамат (16 пациентов – 8,4%) и леветирацетам (10 пациентов – 5,3%). Частота назначения АЭП в группах эпилептических синдромов, ассоциированных с ГТКП представлена в **таблице 2**.

В результате исследования обнаружено, что частота назначения моно- и политерапии различна в отдельных группах эпилептических синдромов. При лечении идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) на монотерапии находились 109 пациентов (69,9%), на двух АЭП находились 40 пациентов (25,6%), на трех – 7 пациентов (4,5%). В группе эпилептических энцефалопатий (ЭЭ) на двух АЭП находились 9 пациентов (75%), на трех – 3 пациента (25%), а на монотерапии пациентов не было. В группе СФЭ/СКЭ с ВБС на монотерапии находились 6 (21,7%) пациентов, на двух АЭП находились 7 (31,8%) пациентов, на трех – 9 (40,9%) пациентов.

АЭТ не принимали 4 пациента (2,1%). Из них у двоих (с диагнозами «юношеская абсансная эпилепсия» и «эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами») наблюдалась полная ремиссия. У двух других пациентов (с диагнозами «эпилепсия с изолированными генерализован-

ными тонико-клоническими приступами» и «синдром Леннокса-Гасто») выявлена неполная ремиссия.

Обсуждение

Данное исследование показало, что пациенты с ГТКП составляют 15,1% от всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет. В ряде работ отмечается, что частота встречаемости ГТКП среди пациентов с эпилепсией у детей и подростков выше и составляет около 20% [11]. Такую разницу можно объяснить тем фактом, что с развитием и внедрением в практическую работу эпилептологов методики видео-ЭЭГ-мониторинга с включением записи сна становится очевидным, что многие приступы, первоначально расцениваемые как первично-генерализованные, на самом деле являются фокальными по механизму возникновения.

В ходе исследования мы не отметили значимого преобладания пациентов ГТКП по гендерному признаку. Наблюдается незначительное превалирование пациентов мужской группы (52,1 против 47,9%).

Исследование показало, что генерализованные судорожные приступы могут входить в структуру 13 различных эпилептических синдромов, что значительно затрудняет диагностический поиск. Пациенты с ГТКП могут входить в структуру трех основных групп эпилептических синдромов: ИГЭ, СФЭ/СКЭ

с ВБС и эпилептических энцефалопатий. Это согласуется с данными различных исследований, показавших широту встречаемости данного типа пароксизмов [7,8,9,12,13]. При этом недостаточно публикаций, демонстрирующих частоту встречаемости ГТКП в зависимости от формы эпилепсии. В связи с этим полученные нами данные о том, что в группе больных с ГТКП преобладает эпилепсия с изолированными ГСП (26,2% случаев), юношеская абсанс-эпилепсия (23,7%), юношеская миоклоническая эпилепсия (23,2% случаев) и СФЭ/КФЭ (11,6%), позволяют сузить диагностический поиск в практической работе.

В результате проведенного наблюдения выявлено, что дебют эпилепсии у пациентов с ГТКП возможен в широком возрастном интервале от первого месяца жизни до 18 лет. Продemonстрирована динамика постепенного нарастания вероятности возникновения первого приступа у пациента с ГСП с возрастом. При этом в возрастном интервале от 10 до 18 лет отмечается максимальное количество случаев дебюта эпилепсии, ассоциированной с ГСП – 60,4% случаев.

Исследование показало, что генерализованные судорожные приступы, как единственный тип приступов за весь период заболевания, отмечаются лишь в 27,4% случаев (в подавляющем проценте случаев при ЭИГСП), несмотря на то, что в дебюте приступов ГТКП выявлены у 57,9% больных. У остальных пациентов (72,6%), кроме ГТКП в «разгар» эпилепсии, отмечались и другие типы приступов. Среди эпилептических пароксизмов, выявляемых у пациентов с ГСП, наиболее часто констатировались миоклонические приступы (34,2% случаев) и типичные абсансы – 31,6%. Данные результаты, по нашему мнению, показывают необходимость более тщательного сбора анамнеза и обязательное проведение продолжительного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна с целью выявления возможных других типов приступов и/или их ЭЭГ-паттернов, что позволит сузить диагностический поиск в период первичного обращения пациента, исключить или подтвердить наличие состояния мнимого благополучия при эпилепсии [13,14].

Данные наблюдения подтвердили высокую информативность продолженного видео-ЭЭГ мониторинга с включением сна в диагностике эпилепсии, ассоциированной с ГТКП. Так, было показано, что нормальное формирование основной активности наиболее характерно для пациентов с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии, что подтверждается работами других ученых [7,8]. Диффузная эпилептиформная активность выявлена в подавляющем проценте случаев (89,4%), что согла-

суется с данными других авторов, показавших, что для форм эпилепсии, в структуру которых входят ГТКП, характерным ЭЭГ-паттерном являются диффузные/генерализованные разряды на ЭЭГ [7, 8, 9].

Анализ результатов терапии показал, что в большинстве случаев (75,8%) на фоне приема АЭП наблюдается достижение полной ремиссии у пациентов с ГТКП. Данный факт можно объяснить преобладанием в нашей группе различных форм идиопатической генерализованной эпилепсии.

Между тем, наши результаты и данные других авторов показывают различную эффективность АЭП при лечении отдельных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с ГТКП. Наибольший процент достижения ремиссии наблюдался при идиопатических генерализованных формах эпилепсии – 82,1% случаев, при симптоматических / вероятно симптоматических формах эпилепсии с феноменом ВБС купирование приступов отмечено в 27,3% случаев. Крайне низкий процент достижения ремиссии наблюдался в группе эпилептических энцефалопатий – 8,3%.

В ходе работы нами была показана прогностическая ценность такого симптома как «возраст дебюта эпилепсии» для частоты достижения ремиссии у пациентов с ГТКП. Определена высокая ($r=0,99$) прямая корреляционная зависимость возраста дебюта и полной ремиссии и обратная корреляционная зависимость между возрастом дебюта и отсутствием ремиссии ($r=-0,79$), что не противоречит данным мировой литературы [15]. Работа показала, что ранний возраст дебюта первого эпилептического приступа при эпилепсии, ассоциированной с ГТКП, снижает вероятность достижения полной ремиссии заболевания. И, наоборот, начало эпилепсии в более старшем возрасте (старше трех лет) повышает вероятность благоприятного течения заболевания и купирования приступов.

Широкий спектр синдромов, ассоциированных с ГТКП, значительные различия в прогнозе, терапевтических подходах, диктуют необходимость применения всего спектра диагностических мероприятий, который должен в себя включать: тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр, видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна в динамике, методы нейровизуализации (по показаниям – высокоразрешающая МРТ по эпилептологической программе сканирования), медико-генетическое обследование (по показаниям).

В целом, работа показала хороший прогноз в отношении приступов у пациентов с ГТКП старше трех лет.

Литература:

1. Berg A. T., Millichap J. J. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Jun; 19 (3 Epilepsy): 571-97. DOI: 10.1212/01.CON.0000431377.44312.9e.
2. Blume W. T., Luders H. O., Mizrahi E. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:1212-1218.
3. Fisher R. S., Cross J. H., D'Souza C., French J. A., Haut S. R., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Schulze-Bonhage A., Somerville E., Sperling M., Yacubian E. M., Zuberi S. M. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58: 531-542. DOI:10.1111/epi.13671.
4. Fiest K. M., Sauro K. M., Wiebe S., Patten S. B., Kwon C. S., Dykeman J., Pringsheim T., Lorenzetti D. L., Jetté N.

- Prevalence and incidence of epilepsy: Asystematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17; 88 (3): 296-303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016 Dec 16. Review. PMID: 27986877.
5. Ramos-Lizana J. Epileptic encephalopathies. *RevNeurol*. 2017 May 17; 64 (s03): 45-48. Spanish. PMID: 28524219.
 6. Blume W. T., Pillay N. Electroencephalographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia*. 1985; 26 (6): 636-641.
 7. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М. 2010; 720 с.
 8. Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М. 2000; 120-135.
 9. Гузева В. И. Федеральное руководство по детской неврологии. М. 2016; 155-168.
 10. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной Противозлептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксиз-*

мальные состояния. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.

11. Бадалян О. Л. Возрастные особенности эпилепсии у детей и подростков. Автореф. ... докт. мед. наук. М. 2004.
12. Fernández-Suárez E., Villa-Estébanez R., García-Martínez A., Fidalgo-González J. A., Zanabali Al-Sibbani A. A., Salas-Puig. Prevalence, type of epilepsy and use of antiepileptic drugs in primary care. *J. Rev Neurol*. 2015 Jun 16; 60 (12): 535-42. Spanish. PMID: 26062825.
13. Mukhin K. Y., Kholin A. A., Mironov M. B., Petrukhin A. S., Holthausen H. Translated from the Russian by authors Edited by Olivier Dulac. *Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in Children*. John Libbey Eurotext. 2014; 502.
14. Миронов М. Б., Окунева И. В., Мухин К. Ю. Состояние мнимого ухудшения при эпилепсии. *Русский журнал детской неврологии*. 2014; VIII (4)/ IX (1): 23-27.
15. Datta A. N., Wirrel E. C. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatr. Neurol*. 2000; 22 (5): 386-391.

References:

1. Berg A. T., Millichap J. J. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Jun; 19 (3 Epilepsy): 571-97. DOI: 10.1212/01.CON.0000431377.44312.9e.
2. Blume W. T., Luders H. O., Mizrahi E. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:1212-1218.
3. Fisher R. S., Cross J. H., D'Souza C., French J. A., Haut S. R., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Schulze-Bonhage A., Somerville E., Sperling M., Yacubian E. M., Zuberi S. M. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58: 531-542. DOI:10.1111/epi.13671.
4. Fiest K. M., Sauro K. M., Wiebe S., Patten S. B., Kwon C. S., Dykeman J., Pringsheim T., Lorenzetti D. L., Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: Asystematic review and meta-

- analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17; 88 (3): 296-303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016 Dec 16. Review. PMID: 27986877.
5. Ramos-Lizana J. Epileptic encephalopathies. *RevNeurol*. 2017 May 17; 64 (s03): 45-48. Spanish. PMID: 28524219.
 6. Blume W. T., Pillay N. Electroencephalographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia*. 1985; 26 (6): 636-641.
 7. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men [*Jepilepsiya u detej i vzroslyh zhenshhin i muzhchin (in Russian)*]. Moscow. 2010; 720 s.
 8. Muhin K. Ju., Petruhin A. S. Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnostics, therapy [*Idiopaticheskie formy jepilepsii: sistematika, diagnostika, terapija (in Russian)*]. Moscow. 2000; 120-135.
 9. Guzeva V. I. Federal Guideline for Pediatric Neurology [*Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii (in Russian)*]. Moscow. 2016; 155-168.
 10. Avakjan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakjan G. G. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i*

paroksizmal'nye sostoyaniya (in Russian)]. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.

11. Badaljan O. L. Age features of epilepsy in children and adolescents. MD diss. [*Vozrastnye osobennosti jepilepsii u detej i podrostkov. avtoref. dokt. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 2004.
12. Fernández-Suárez E., Villa-Estébanez R., García-Martínez A., Fidalgo-González J. A., Zanabali Al-Sibbani A. A., Salas-Puig. Prevalence, type of epilepsy and use of antiepileptic drugs in primary care. *J. Rev Neurol*. 2015 Jun 16; 60 (12): 535-42. Spanish. PMID: 26062825.
13. Mukhin K. Y., Kholin A. A., Mironov M. B., Petrukhin A. S., Holthausen H. Translated from the Russian by authors Edited by Olivier Dulac. *Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in Children*. John Libbey Eurotext. 2014; 502.
14. Mironov M. B., Okuneva I. V., Muhin K. Ju. *Russkij zhurnal detskoj nevrologii (in Russian)*. 2014; VIII (4)/ IX (1): 23-27.
15. Datta A. N., Wirrel E. C. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatr. Neurol*. 2000; 22 (5): 386-391.

Сведения об авторах:

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., доцент кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики (ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России). Адрес: Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, Россия, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Чебаненко Наталья Владимировна – к.м.н., врач-невролог ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел. +7(495) 430-80-77. E-mail: ogrmetcp@yandex.ru.

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

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Саржина Марина Николаевна – заместитель директора по лечебной работе ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел. +7(495) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.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) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

Рублева Юлия Владимировна – кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

Батышева Татьяна Тимофеевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел. +7(495) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

About the authors:

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

Chebanenko Natalya Vladimirovna – MD, PhD, neurologist & expert in medical rehabilitation, the Center for pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495) 430-80-81. E-mail: orgmetcp@yandex.ru

Burd Sergey Georgievich – MD, Professor, the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of Medicine, the Russian National Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: burds@yandex.ru

Krasilshchikova Tatyana Mikhailovna – Assistant Professor, the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of Pediatrics, the Russian National Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: krasilshchikova_tm@mail.ru.

Sarzhina Marina Nikolaevna – Head, the Department of medical rehabilitation, the Center for pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Gunchenko Marina Mikhailovna – Deputy director (in charge of the outpatient clinic), the Center for pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Avakyan Georgiy Gagikovich – PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, the Russian National Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia. Tel.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

Rubleva Yulia Vladimirovna – with the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of Medicine, the Russian National Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

Batysheva Tatyana Timofeevna – MD, Professor, Director of the Center for pediatric psychoneurology, Honored Doctor of the Russian Federation. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Avakyan Gagik Norairovich – MD, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, the Russian National Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

ДИАГНОСТИКА ЗАТЫЛОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Луцкий М. А., Уварова М. В., Савиных В. П., Быкова В. А.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж

Резюме

Цель работы – изучить значение магнитно-резонансной томографии и видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике затылочной эпилепсии. **Материалы и методы.** В исследование были включены 103 пациента в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом «затылочная эпилепсия». Исследование структур головного мозга проводилось всем пациентам на магнитно-резонансном томографе 1,5 Тл в режимах T1 и T2 в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях; видео-ЭЭГ-мониторинг проведен на аппарате Энцефалан 9. **Результаты.** При анализе данных МРТ-исследования структур головного мозга среди больных с затылочными формами эпилепсий были выделены следующие изменения: с признаками перинатального поражения головного мозга – 39 пациентов (38%), с врожденными аномалиями развития головного мозга – 26 больных (25%) и без выявленных патологических изменений в структурах головного мозга – 38 больных (37%). По данным видео-ЭЭГ-мониторинга, отмечено отсутствие изменений основного ритма в 27 случаях (26%), дезорганизация альфа-ритма регистрировалась у 50 пациентов (49%), замедление основного ритма выявлено у 26 больных (25%). Из анализируемых материалов видно, что чаще возникает замедление и дезорганизация основного ритма у детей с симптоматической затылочной эпилепсией, а наименьшие изменения фона – в группе больных с синдромом Гасто. Во всех случаях зарегистрирована эпилептиформная активность, которая была представлена комплексами пик-медленная волна, напоминающая доброкачественные эпилептиформные нарушения ритма. **Заключение.** Проведенный анализ полученных результатов магнитно-резонансного исследования структур головного мозга с различными формами затылочной эпилепсии позволяет сделать вывод о роли перинатального поражения головного мозга в этиопатогенезе этого заболевания. Данные видео-ЭЭГ-мониторинга при различных формах затылочной эпилепсии подтверждают наличие более вариабельной ЭЭГ при синдроме Панайотопулоса в отличие от синдрома Гасто и симптоматической затылочной эпилепсии.

Ключевые слова

Затылочная эпилепсия, магнитно-резонансная томография, видео-ЭЭГ-мониторинг.

Статья поступила: 18.05.2017 г.; **в доработанном виде:** 23.08.2017 г.; **принята к печати:** 09.10.2017 г.

Конфликт интересов

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

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Луцкий М. А., Уварова М. В., Савиных В. П., Быкова В. А. Диагностика затылочной эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 18-21. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.018-021.

DIAGNOSIS OF OCCIPITAL LOBE EPILEPSY

Lutskiy M. A., Uvarova M. V., Savinykh V. P., Bykova V. A.

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh

Summary

Objective. The study aimed to investigate the significance of MRI and video electro-encephalography (EEG) monitoring in diagnosis of occipital lobe epilepsy. **Materials and methods.** The study involved 103 patients aged 2-17 years old who

were diagnosed with occipital lobe epilepsy. All patients underwent brain MRI scans using a CT scanner 1.5 TL in the T1 and T2 modes in the axial, sagittal and frontal planes. For video electro-encephalography monitoring the EEG-recorder Encephalan 9 was used. **Results.** For the analysis of MRI studies in patients with occipital epilepsy, we grouped the patients as follows: with signs of perinatal brain lesions – 39 patients (38%), with congenital abnormalities of brain development – 26 patients (25%), and those with no pathological findings in the brain structures – 38 (37%). The EEG monitoring results revealed no deviations from the normal background rhythm in 27 patients (26%). Fifty patients (49%) demonstrated abnormalities of the alpha rhythm. In 26 patients (25%) a slowdown of the background rhythm was detected. The results demonstrated that a slowdown and abnormalities of the background rhythm occurred more often in children with symptomatic occipital lobe epilepsy, while these EEG changes occurred the least in patients with Lennox-Gastaut Syndrome. All patients showed the epileptiform activities manifested by the “peak – slow wave” complexes similar to the benign epileptiform rhythm patterns. **Conclusion.** The results obtained from the brain MRI studies in patients with occipital lobe epilepsy indicate that the perinatal brain damage has a role in the pathogenesis of the disease. The EEG results show that the EEG patterns in Panayiotopoulos Syndrome are more variable as compared to Lennox-Gastaut Syndrome and symptomatic occipital lobe epilepsy.

Key words

Occipital lobe epilepsy, magnetic resonance imaging (MRI), video EEG monitoring.

Received: 18.05.2017; in the revised form: 23.08.2017; accepted: 09.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Lutskiy M. A., Uvarova M. V., Savinykh V. P., Bykova V. A. Diagnosis of occipital lobe epilepsy. Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 2017; 9 (3): 18-21 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.018-021.

Corresponding author

Address: ul. Studencheskaya, 10, Voronezh, Russia, 394036.

E-mail address: mikhaillutskiy@mail.ru (Lutskiy M. A.).

Введение

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, которое характеризуется повторными эпилептическими припадками, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов и сопровождающимися разнообразными клиническими и параклиническими симптомами. Основой патофизиологического развития и формирования эпилептогенного нейрона или их группы является генетически детерминированная причина, результат которой вызывает нарушения в системе ионных каналов клетки: калиевого, хлорного, натриевого, кальциевого, магниевого, что приводит к развитию дисбаланса клеточного гомеостаза с формированием пароксизмального деполяризационного сдвига мембранного потенциала [1,2,5]. Таким образом, эпилептогенный очаг при эпилепсии представлен так называемым триггерным механизмом или группой эпилептогенных нейронов, метаболизм и функции которых изменены. Таким образом, эпилептический припадок – это преходящее нарушение функций головного мозга, вызванное гиперсинхронными разрядами эпилептогенных нейронов, которые его формируют и реализуют, и он же является основным клиническим проявлением эпилепсии.

По данным Всемирной организации здравоохранения, эпилепсия является одним из самых распространенных заболеваний нервной системы у детей и подростков. На современном этапе имеет место повышенный интерес многих исследователей к затылочной эпилепсии [4]. Это связано, прежде всего, с более благоприятным прогнозом при эпилепсии данной локализации, а также с особенностями ее клинических проявлений. Частота затылочной эпилепсии в возрасте от 3 до 17 лет, по данным ряда авторов, составляет около 5% от удельного веса всех форм. Затылочная эпилепсия представлена идиопатической, симптоматической и криптогенной формами. Это деление обусловлено комплексом полученных диагностических данных от магнитно-резонансной томографии (МРТ) и видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭЭГ). Среди идиопатических форм выделяют синдромы Панайотопулоса и Гасто [3]. При симптоматической затылочной эпилепсии с помощью магнитно-резонансных методов исследования структур головного мозга выявляются следующие формы патологии: перинатальная энцефалопатия, последствия травм, наличие кальцификатов, кортикальные дисплазии, сосудистые мальформации, митохондриальные заболевания, а также заболевания, свя-

занные с нарушением обмена веществ. При идиопатических формах затылочной эпилепсии выявленная патология была незначительна и чаще всего представляла собой варианты нарушения ликвородинамики.

Цель исследования – изучение значения магнитно-резонансной томографии и видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике затылочной эпилепсии.

Материалы и методы

В работе изучены данные магнитно-резонансной томографии и видео-ЭЭГ-мониторинга у 103 детей в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом «затылочная эпилепсия». Из 103 детей по половому диморфизму – 57 девочек (55%) и 46 мальчиков (45%). Исследование структур головного мозга проводилось всем пациентам на магнитно-резонансном томографе Siemens (Siemens, ФРГ) 1,5 Тл в режимах T1 и T2 в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях; видео-ЭЭГ-мониторинг проведен на аппарате Энцефалан 9 (ООО «Научно-производственно-конструкторская фирма Медиком МТД», Россия).

В исследовании использовались методы описательной статистики.

Результаты

При анализе данных МРТ-исследования структур головного мозга среди больных с затылочными формами эпилепсии были выделены следующие изменения: с признаками перинатального поражения головного мозга – 39 пациентов (38%), с врожденными аномалиями развития головного мозга – 26 больных (25%) и без выявленных патологических изменений в структурах головного мозга – 38 пациентов (37%).

Наиболее частым признаком перинатального поражения головного мозга является перивентрикулярная лейкомаляция. Эта патология встречалась как изолированно, так и в сочетании с другой, была односторонней или двусторонней. Патологический очаг локализовался как в затылочных долях, а также наблюдалось сочетанное поражение нескольких долей головного мозга. Изолированное поражение левой затылочной доли отмечено в шести клинических наблюдениях, правой – в четырех случаях, двустороннее – в трех, в затылочной и теменной области – в двух, различные сочетанные поражения лобных, теменных, затылочных отделов и мозжечка отмечены в шести случаях. Перивентрикулярная лейкомаляция у четырех детей сочеталась с кольцецефалией.

При этом необходимо отметить наличие левосторонней лобно-височной локализации атрофического процесса, что соответствует данным других авторов.

Данные наблюдений по нарушению ликвородинамики позволили выделить патологию, связанную с особенностями ликвородинамики в задней черепной ямке, и ее можно разделить на два типа. Первый – с вероятным относительным уменьшением ликворосодержащих пространств: платибазия, базиллярная импрессия, мелкая задняя черепная ямка, дистопия миндалин мозжечка. Второй характеризуется относительным расширением ликворосодержащих пространств в виде варианта Денди-Уокера, а также развитием ретроцереbellарной арахноидальной кисты.

По данным ВЭЭГ-мониторинга, отмечено отсутствие изменений основного ритма в 27 случаях (26%), дезорганизация альфа-ритма регистрировалась у 50 пациентов (49%), замедление основного ритма выявлено у 26 больных (25%). Из анализируемых материалов видно, что чаще возникает замедление и дезорганизация основного ритма у детей с симптоматической затылочной эпилепсией, а наименьшие изменения фона – в группе больных с синдромом Гасто. Во всех случаях зарегистрирована эпилептиформная активность, которая была представлена комплексами пик-медленная волна, напоминающими доброкачественные эпилептиформные нарушения ритма.

При этом затылочная локализация активности отмечена у 82 пациентов, биокципитально-эпилептиформная активность наблюдалась в 58 случаях, односторонняя локализация выявлена у 32 больных и экстраокципитальная – у 37 пациентов. Преобладание эпилептиформной активности в левом полушарии отмечалось в 42 случаях, в правом – в 23 случаях. Мультифокальная активность зарегистрирована у 14 больных.

Заключение

Проведенный анализ полученных результатов магнитно-резонансного исследования структур головного мозга детей с различными формами затылочной эпилепсии позволяет сделать вывод о роли перинатального поражения головного мозга в этиопатогенезе этого заболевания. Данные видео-ЭЭГ-мониторинга при различных формах затылочной эпилепсии у детей подтверждают наличие более вариативной ЭЭГ при синдроме Панайотопулоса в отличие от синдрома Гасто и симптоматической затылочной эпилепсии.

Литература:

1. Гузева В. И., Скоромец А. А. Медико-социальные аспекты детской эпилепсии. Международная конференция «Эпилепсия медико-социальные аспекты, диагностика и лечение». М. 2004; 148-152.

2. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2010. 720 с.
3. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю. Эпилепсия. Атлас электроэнцефалографической диагностики. М. 2004.
4. Щедркина И. О., Карлов В. А. Доброкачественная затылочная эпилепсия у детей: факторы, влияющие на особенности

течения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2 (1): 37-45.

5. Эпилептология детского возраста: руководство для врачей. под ред. А. С. Петрухина. М. 2000; 624 с.

References:

1. Guzeva V. I., Skoromets A. A. Medical and social aspects of childhood epilepsy. International conference "Epilepsy of medico-social aspects, diagnosis and treatment" [*Mediko-sotsial'nye aspekty detskoi epilepsii. Mezhdunarodnaya konferentsiya «Epilepsiya mediko-sotsial'nye aspekty, diagnostika i lechenie»* (in Russian)]. Moscow. 2004; 148-152.

2. 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.
3. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Glukhova L. Yu. Epilepsy. The atlas of electroencephalographic diagosty. [*Epilepsiya. Atlas elektroentsefalograficheskoi diagnostiki* (in Russian)]. Moscow. 2004.

4. Shchederkina I. O., Karlov V. A. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* (in Russian)]. 2010; 2 (1): 37-45.
5. Epileptology of childhood: a guide for doctors. Ed. A. S. Petrukhin [*Epileptologiya detskogo vozrasta: rukovodstvo dlya vrachei. pod red. A. S. Petrukhina* (in Russian)]. Moscow. 2000; 624 s.

Сведения об авторах:

Луцкий Михаил Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко. Адрес: ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, Россия, 394036. E-mail: mikhail_lutskiy@mail.ru.

Уварова Маргарита Владимировна – ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко. Адрес: ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, Россия, 394036.

Савиных Валентина Петровна – к.м.н., ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко. Адрес: ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, Россия, 394036.

Быкова Валерия Александровна – к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко. Адрес: ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, Россия, 394036.

About the authors:

Lutskii Mikhail Aleksandrovich – MD, professor, Head of the Department of Neurology, the Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko. Address: ul. Stencheskaya, 10, Voronezh, Russia, 394036. E-mail: mikhail_lutskiy@mail.ru.

Uvarova Margarita Vladimirovna – assistant, the Department of Neurology, the Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko. Address: ul. Stencheskaya, 10, Voronezh, Russia, 394036.

Savinykh Valentina Petrovna – PhD, assistant, the Department of Neurology, the Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko. Address: ul. Stencheskaya, 10, Voronezh, Russia, 394036.

Bykova Valeriya Aleksandrovna – PhD, associate professor, the Department of Neurology, the Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko. Address: ul. Stencheskaya, 10, Voronezh, Russia, 394036.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ У ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Якунина А. В.¹, Повереннова И. Е.¹, Калинин В. А.¹, Ненашева С. А.²

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

² ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина», Самара

Резюме

Цель исследования – определить место вальпроевой кислоты в лечении эпилепсии в период беременности. **Материал и методы.** Проанализировано течение и исход 601 случая беременности женщин с эпилепсией, проживающих в Самарской области. Проведен сравнительный анализ случаев врожденных пороков развития (ВПР) плода у женщин с эпилепсией, результатов Самарского областного регистра ВПР и данных Европейского регистра беременности и эпилепсии EURAP (отчет от ноября 2016 г.). Проведена оценка интеллектуального развития (IQ) 23 детей женщин с эпилепсией и 10 детей здоровых женщин. **Результаты.** Беременные не принимали ПЭП в 219/601 (36,4±2,0%) случаях, монотерапия проводилась в 290/601 (48,3±2,0%), политерапия – в 92/601 (15,3±1,5%) случаях. ВПР плода женщин с эпилепсией зарегистрированы в 19/601 (3,2±0,7%) случаях, из которых пять были вызваны генетическими причинами (монокенными и хромосомными). Частота ВПР в Самарской области – 2,7%, но нами были выявлены дефекты регистрации, что позволяет предположить более высокий общепопуляционный риск. Риск ВПР на фоне внутриутробной экспозиции одним ПЭП – 3,1±1,0%, несколькими ПЭП – 4,3±2,1%, без лечения – 0,5±0,5%. Частота ВПР на фоне монотерапии вальпроевой кислотой была несколько выше (4,7±1,7%), чем на фоне монотерапии карбамазепином (3,1±2,2%), но находилась в пределах низкого генетического риска. Наши результаты были ниже, чем данные EUREP. Общий, вербальный и невербальный IQ детей исследуемой группы составил 130,9; 117,4 и 134,7 баллов соответственно, без статистически значимых различий с группой контроля. IQ детей, не подвергшихся действию ПЭП, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты и карбамазепина, не показали статистических различий. **Заключение.** В случае достижения хорошей индивидуальной компенсации эпилепсии на вальпроевой кислоте, она может быть использована в период беременности в минимально эффективной дозе.

Ключевые слова

Эпилепсия, вальпроевая кислота, противоэпилептические препараты, беременность, врожденные пороки развития, интеллектуальное развитие.

Статья поступила: 11.07.2017 г.; в доработанном виде: 20.09.2017 г.; принята к печати: 12.10.2017 г.

Конфликт интересов

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

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Якунина А. В., Повереннова И. Е., Калинин В. А., Ненашева С. А. Опыт применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин с эпилепсией в период беременности. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 22-31. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.022-031.

USE OF VALPROIC ACID IN WOMEN WITH EPILEPSY DURING PREGNANCY

Yakunina A. V.¹, Poverennova I. E.¹, Kalinin V. A.¹, Nenasheva S. A.²

¹ Samara State Medical University, Samara

² Samara regional clinical hospital named after V. D. Seredavin, Samara

Summary

Objective: to evaluate the use of valproic acid in treatment of epilepsy during pregnancy. **Material and Methods.** The maternal and obstetric outcomes of 601 pregnancies in women with epilepsy in the Samara region were reviewed. The incidence rates of fetal major congenital malformations (MCM) in women with epilepsy were analyzed; the data were obtained from the Samara regional MCM registry and from EURAP – the European epilepsy and pregnancy registry (report dated November, 2016). The development of intelligence (IQ) in 23 children born to women with epilepsy and 10 children of healthy women was assessed. **Results.** Among the 601 pregnant women with epilepsy, 219 (36.4±2.0%) received no antiepileptic drugs (AED), 290 patients (48.3±2.0%) received AED monotherapy, and 92 patients (15.3±1.5%) – AED polytherapy. Fetal MCM were diagnosed in 19 of 601 women with epilepsy (3.2±0.7%); of those five MCM cases were attributed to monogenic and chromosomal abnormalities. The reported incidence of MCM in the population of the Samara region is 2.7%. However, within the present study we found deviations from the standard protocol of MCM registration; therefore, we assume that the real MCM incidence rate in the regional population is higher. The rate of fetal MCM in women exposed to AED monotherapy was 3.1±1.0%, with polytherapy – 4.3±2.1%, and in the untreated women – 0.5±0.5%. The rate of MCM was relatively higher after exposure to valproic acid monotherapy (4.7±1.7%) than that for carbamazepine monotherapy (3.1±2.2%); these figures were still considered to be within the limits of low genetic risk. Notably, the present rates of MCM incidence for the Samara region were lower than those reported in EURAP. Among the children born to the women with epilepsy, the general, verbal and non-verbal IQ averaged at 128.8; 116.5 и 133.3 points (respectively), which did not significantly differ from the IQ values in children born to the women without epilepsy. Likewise, no significant differences were found between the IQs of children exposed in their fetal period to valproate or carbamazepine and those who were not exposed to antiepileptic drugs. **Conclusion.** If good seizure control is reached with valproic acid, this drug can be used during pregnancy at the lowest effective dose.

Key words

Epilepsy, valproic acid, antiepileptic drug, pregnancy, major congenital malformations, intelligence development.

Received: 11.07.2017; **in the revised form:** 20.09.2017; **accepted:** 12.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Yakunina A. V., Poverennova I. E., Kalinin V. A., Nenasheva S. A. Use of valproic acid in women with epilepsy during pregnancy. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (3): 22-31 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.022-031.

Corresponding author

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

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

Введение

Планирование и ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией, совершенствуется с каждым годом. В Российской Федерации впервые методические рекомендации «Особенности терапии эпилепсии во время беременности», одобренные Министерством здравоохранения, появились в 2001 г. [1]. Они базировались на накопленном зарубежном и отечественном опыте и содержали четкий клинический алгоритм проведения мероприятий по подготовке и ведению беременности и послеродового периода. В последующие годы врачебная тактика совершенствовалась: изменились подходы к профилактике кровотечений у плода [2,3], использование терапевтического лекарственного мониторинга и фармакогенетического тестирования позволили осуществить персонализированный подход к каж-

дой пациентке [4,5]. Важным шагом к возможности реального прогнозирования патологии плода стало изучение генетической детерминанты фолатного обмена будущей матери [6–9].

В последние годы важное значение уделяется оптимизации использования лекарственных схем противосудорожных препаратов (ПЭП) при планировании и ведении беременности. В фокусе большинства исследований находятся врожденные пороки развития (ВПР) плода женщин с эпилепсией [10]. Результаты иностранных исследований свидетельствуют о повышенном в 2–3 раза в сравнении с общепопуляционным риске ВПР плода женщин, принимающих ПЭП в период беременности [11]. Большинство исследований подтверждает более высокий тератогенный потенциал у препаратов вальпроевой кислоты (ВК) [10–12]. Кроме того, существуют данные

IQ-показатель	Уровень интеллектуального развития	Процент выявления (по выборке 1,7 тыс. лиц от 16 до 64 лет)
130 и выше	Весьма высокий интеллект	2,2
120-129	Высокий интеллект	6,7
110-119	«Хорошая норма»	16,1
90-109	Средний уровень	50,0
80-89	Сниженная норма	16,1
70-79	Пограничный уровень	6,7
69 и ниже	Умственный дефект	2,2

Таблица 1. Классификация IQ-показателей по Векслеру (1992).

Table 1. Intelligence development and IQ scores according to Wechsler (1992).

о возможном внутриутробном влиянии ВК на постнатальное когнитивное развитие ребенка в виде проблем с экспрессивной и импрессивной речью, снижения коэффициента интеллекта (IQ) [13]. На основании данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих вальпроат натрия, вальпроевую кислоту, вальпроат семинария и вальпромид, производитель предупреждает о том, что данные препараты не следует назначать девочкам, девушкам, женщинам детородного возраста или беременным женщинам, за исключением случаев, когда другие виды лечения неэффективны или плохо переносятся пациенткой. Также необходимо удостовериться в том, что пациентки проинформированы: о рисках, связанных с применением вальпроата натрия, вальпроевой кислоты, вальпроата семинария и вальпромида при беременности; о необходимости использования эффективной контрацепции; о необходимости регулярной проверки результатов лечения; о необходимости срочной консультации с врачом в случае планирования или наступления беременности [14]. Полученные данные привели к пересмотру показаний и противопоказаний к применению ВК у женщин детородного возраста, в т.ч. были внесены изменения в инструкцию по применению лекарственного препарата [15,16].

Между тем, препараты ВК показывают высокую эффективность в лечении как генерализованной, так и фокальной эпилепсии, являются препаратом выбора при недифференцированной форме эпилепсии, эпилептических энцефалопатиях [17]. Ряд исследований показывают, что длительный прием ВК не приводит к когнитивным нарушениям, обладает благоприятным профилем, нормотимическим влиянием [18,19]. Важным аспектом являются положительные фармакокинетические особенности: отсутствие индукции цитохромов печени, стабильная концентрация ВК в период беременности, в то время как у ламотриджина, окскарбазепина и леветирacetамы изменяется клиренс в различные периоды беременности. На территории Российской Федерации уже многие годы препараты ВК являются наиболее доступными для пациентов и оптимальными по соотношению «стоимость-эффективность» [20].

Цель исследования – определить место вальпроевой кислоты в лечении эпилепсии в период беременности.

Материалы и методы

В рамках данного ретроспективного наблюдательного неинтервенционного исследования обрабатывалась информация, полученная из медицинских карт. С 2000 по 2016 г. в Самарском областном противосудорожном центре в период беременности наблюдалась 481 пациентка с эпилепсией. Нами проанализировано течение и исход 601 случая беременности, не прервавшейся в первом триместре. Единственная беременность проанализирована у 352 женщин, две беременности – у 111 женщин, три беременности – у 18 женщин. Беременность проходила на фоне генерализованной эпилепсии в 225/601 (37,4±1,9%) случаях, на фоне фокальной эпилепсии – в 376/601 (62,6±1,9%) случаях.

При возникновении беременности заводилась карта беременности, в которой фиксировались анамнестические данные, касающиеся формы и течения эпилепсии; лечения в период беременности, особенностей течения эпилепсии во время беременности и в послеродовой период, исходы беременности.

Критерием полноценности физического развития потомства женщин с эпилепсией было наличие или отсутствие ВПР плода. Регистрация ВПР у живорожденных детей осуществлялась нами на основании данных клинического обследования и инструментальных методов обследования (преимущественно УЗИ). В случае пренатального выявления ВПР окончательное заключение по наличию патологии делалось либо на основании данных патологоанатомического вскрытия (в случае прерывания беременности), либо после рождения ребенка. С целью сравнения полученных результатов в группе женщин с эпилепсией с общепопуляционными показателями проведен анализ данных регистра ВПР на территории Самарской области за 10-летний период, осуществляемый в соответствии с приказом Минздрава РФ «О мониторинге врожденных пороков развития у детей» №268 от 10.09.1998 г. С целью сравнения показателей ВПР плода исследуемой группы с дан-

Терапия	Ремиссии эпилепсии до беременности		Учащение приступов в период беременности		Учащение приступов в послеродовой период	
	абс.	%±n	абс.	%±n	абс.	%±n
Генерализованная эпилепсия (n=225), в том числе:	128	56,9±3,3	30	13,3±2,3	40	17,8±2,6
– без приема ПЭП (n=86)	51	60,0±3,3	10	11,8±3,5	20	23,5±4,6
– на фоне монотерапии вальпроевой кислотой (n=83)	48	57,8±5,4	9	10,8±3,4	11	13,2±3,7
Фокальная эпилепсия (n=376), в том числе:	143	38,1±2,5	75	19,9±2,1	60	16,0±1,9
– без приема ПЭП (n=134)	71	53,0±4,3	22	16,4±3,2	20	14,9±3,1
– на фоне монотерапии вальпроевой кислотой (n=68)	28	41,2±6,0	7	10,3±3,7	11	16,2±4,5
– на фоне монотерапии карбамазепином (n=61)	21	34,4±6,1	12	19,7±5,1	8	13,1±4,3
Всего (n=601)	271	45,1±2,1	105	17,5±1,5	100	16,6±1,5

Таблица 2. Течение эпилепсии в период беременности.

Table 2. The course of epilepsy in pregnant women treated and non-treated with AED.

ными Европейского регистра беременности и эпилепсии EURAP нами был использован отчет от ноября 2016 г. [21].

Оценка когнитивного развития детей проводилась путем тестирования IQ с использованием теста Векслера в модификации WISC, предназначенного для детей и подростков от 6,5 до 16,5 лет, оценивались показатели общего IQ, вербального и невербального интеллекта. Тестирование проведено 23 детям женщин с эпилепсией (основная группа исследования). Для сравнения показателей IQ также было проведено тестирование 10 детей женщин, не страдающих эпилепсией (группа сравнения). Для трактовки уровня интеллекта использовалась классификация IQ-показателей по Векслеру (табл. 1).

Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и ошибок долей. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. (StatSoft, Inc, США). В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми группами использовали непараметрический критерий (U) Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Беременность возникла на фоне ремиссии эпилепсии (отсутствие всех приступов от 6 месяцев до 10 лет) в 271/601 (45,1±2,1%) случае, в 97/601 (16,1±1,5%) случае у пациенток не было генерализо-

ванных тонико-клонических приступов (ГТКП), но сохранялись другие виды приступов. В остальных случаях течение эпилепсии к моменту беременности характеризовалось наличием ГТКП различной частоты в сочетании с другими приступами.

Следует отметить, что чаще всего в лечении эпилепсии были использованы препараты вальпроевой кислоты – в 220/601 (36,6±1,9%) случаях беременность проходила на фоне лечебных схем ПЭП, в которых присутствовала вальпроевая кислота в виде монотерапии или в составе политерапии. В Самарской области в течение уже более 25 лет препараты этой группы с успехом используются в лечении как генерализованной, так и фокальной эпилепсии, к тому же вальпроаты являются весьма доступными лекарственными средствами [22].

В таблице 2 представлен анализ особенностей течения эпилепсии в период беременности на фоне различной терапии.

Анализ случаев ремиссии фокальной эпилепсии до беременности показывает, что компенсация заболевания чаще возникала на фоне лечения вальпроевой кислотой по сравнению с карбамазепином. Учащение приступов в период беременности при фокальной эпилепсии в два раза чаще возникало также на фоне приема карбамазепина, чем на фоне приема вальпроевой кислоты. Учащение приступов в послеродовом периоде в этих группах было сопоставимым. При генерализованной эпилепсии учащение приступов в послеродовом периоде было значительно ниже на фоне приема вальпроевой кислоты,

Терапия	Количество беременностей		Все зарегистрированные ВПР		Мультифакториальные ВПР (исключены генные и хромосомные)		Данные EURAP
	абс	%±n	абс	%±n	абс	%±n	
Без приема ПЭП	219	36,4±2,0	1	0,5±0,5	1	0,5±0,5	2,2
На фоне приема ПЭП, из них:	382	63,6±2,0	18	4,7±1,1	13	3,4±0,9	5,1
Монотерапия, в том числе:	290	48,3±2,0	14	4,8±1,3	9	3,1±1,0	4,6
– вальпровая кислота	150	25,0±1,8	10	6,7±2,0	7	4,7±1,7	
– карбамазепин	64	10,6±1,2	4	6,3±3,0	2	3,1±2,2	
– барбитураты	32	5,3±0,9	–	–	–	–	
– ламотриджин	25	4,2±0,8	–	–	–	–	
– топирамат	16	2,7±0,7	–	–	–	–	
– окскарбазепин	2	0,3±0,2	–	–	–	–	
– леветирacetам	1	0,2±0,2	–	–	–	–	
Политерапия	92	15,3±1,5	4	4,3±2,1	4	4,3±2,1	7,0
Всего:	601	100	19	3,2±0,7	14	2,3±0,6	5,0

Таблица 3. Терапия ПЭП в период беременности и случаи зарегистрированных врожденных пороков развития (ВПР) плода.

Table 3. AED therapy in pregnant women with epilepsy and the number of cases of fetal malformations.

чем без лечения в этот период. Таким образом, прием вальпроовой кислоты в период беременности и после родов как при генерализованной, так и при фокальной эпилепсии позволяет прогнозировать достаточно стабильное течение заболевания.

Первый триместр беременности, который является критическим в плане возникновения ВПР плода, проходил без приема ПЭП в 219/601 (36,4±2,0%) случаях, остальные беременности возникли и проходили на фоне экспозиции ПЭП (табл. 3).

ВПР плода женщин с эпилепсией зарегистрированы нами в 19/601 (3,2±0,7%) случаев. ВПР сердца были выявлены в шести случаях (двухкамерное сердце, тетрада Фалло, дефект межпредсердной перегородки – два случая, дефект межжелудочковой перегородки, аномалия Эбштейна); ВПР мочеполовой системы – в четырех случаях (поликистоз почек – два, гипоспадия – два); ВПР центральной нервной системы (ЦНС) – в двух случаях (синдром Денди-Уокера, менингоцеле в поясничном отделе); изолированная расщелина верхней губы и неба – в двух случаях; множественные ВПР – в двух случаях; ВПР костно-мышечной системы в одном случае (поли- и синдактилия), болезнь Дауна диагностирована в одном наблюдении.

Десять ВПР диагностированы пренатально, из них 7 – на 20–22-й нед. беременности, два случая расщелины губы и неба и аномалия Эбштейна выявлены в 31–32 нед. беременности. В четырех случаях пренатальной диагностики беременность прервана по медицинским показаниям (поликистоз почек, ВПР ЦНС – два, множественные ВПР). В период новорожденности обнаружено четыре ВПР сердца и болезнь

Дауна, на первом году жизни диагностировано три случая гипоспадии и один дефект межпредсердной перегородки.

На территории Самарской области данные о ВПР вносятся в областной регистр с 1999 г. Базовая частота ВПР в этом регионе – 2,7%, на территории Российской Федерации за 2002–2011 гг. – 2,2% [23]. Методология ведения территориальных регистров ВПР предполагает внесение данных по всем выявленным ВПР, включая обусловленные генной патологией (моногенные ВПР), а также болезнью Дауна. Нами были предприняты действия по контролю качества регистрации ВПР плода у женщин с эпилепсией в Самарском областном регистре ВПР. Оказалось, что 5/19 (26,3±10,1%) случаев ВПР плода женщин с эпилепсией не прошли регистрации в областном регистре. Среди незарегистрированных ВПР большинство было выявлено на первом году жизни уже после выписки из роддома (дефект межпредсердной перегородки – два случая, гипоспадия – один случай). В одном случае неполная расщелина верхней губы выявлена у новорожденного в роддоме. В одном случае по поводу выявленного на 21-й неделе беременности синдрома Денди-Уокера было предпринято искусственное прерывание беременности с плодоразрушающей операцией. Таким образом, можно предположить, что при ведении популяционных регистров может возникать дефект регистрации за счет недостаточно аккуратного репортирования ВПР из поликлиник, потери факта наличия ВПР плода при искусственном прерывании беременности, а также недооценки фактора наличия ВПР при негрубой патологии. Когортные наблюдения (на примере женщин

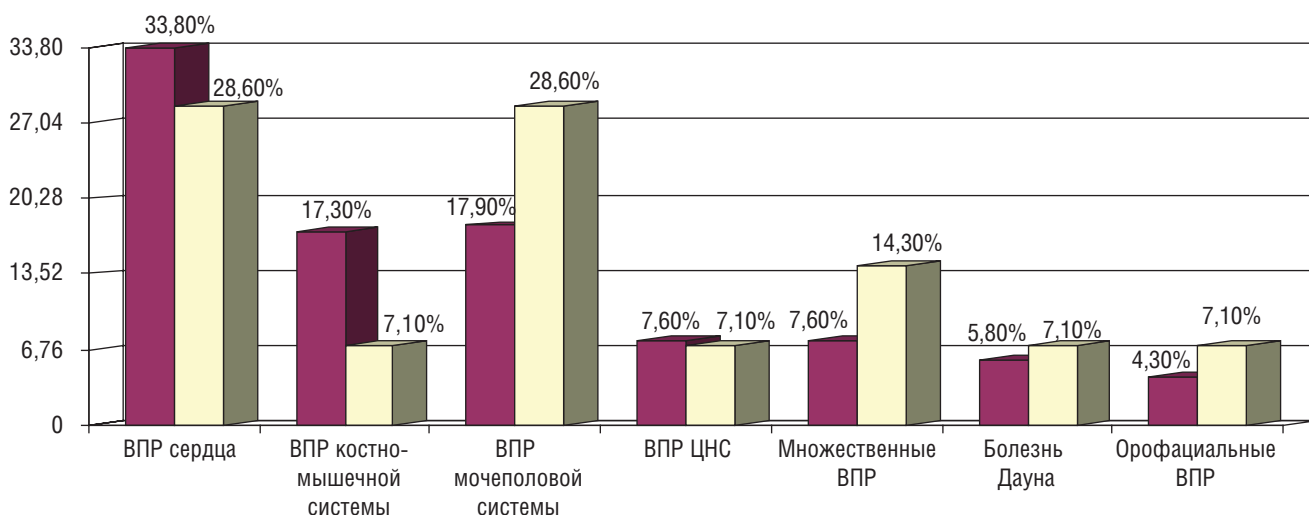


Рисунок 1. Структура врожденных пороков развития (ВПР) в популяции Самарской области и в группе женщин с эпилепсией в Самарской области.

Figure 1. Variety of fetal major congenital malformations among general population and among women with epilepsy (data from the Samara region).

с эпилепсией) исключают подобные дефекты, поэтому можно предположить несоответствие результатов при сравнении данных с общепопуляционными. На **рисунке 1** представлена структура ВПР плода женщин с эпилепсией в сравнении с данными регистра ВПР Самарской области за 15 лет (1999-2014) при соблюдении однотипного подхода регистрации (исключены незарегистрированные ВПР).

Следует отметить, что частоты ВПР различных систем в сравниваемых группах практически совпадают, а превышение общепопуляционных частот в исследуемой группе по ВПР мочеполовой системы

и множественным ВПР находятся в пределах ошибки процентных долей и могут быть обусловлены малым количеством наблюдений в группе. При исключении пяти незарегистрированных ВПР из анализа частота ВПР плода у женщин с эпилепсией составляет $2,3 \pm 0,6\%$, что вполне сопоставимо с общепопуляционными частотами на территории Самарской области.

Протокол регистрации случаев беременности женщин с эпилепсией в Европейском регистре беременности и эпилепсии EURAP предполагает регистрацию всех возникших ВПР, однако в ежегодных отчетах

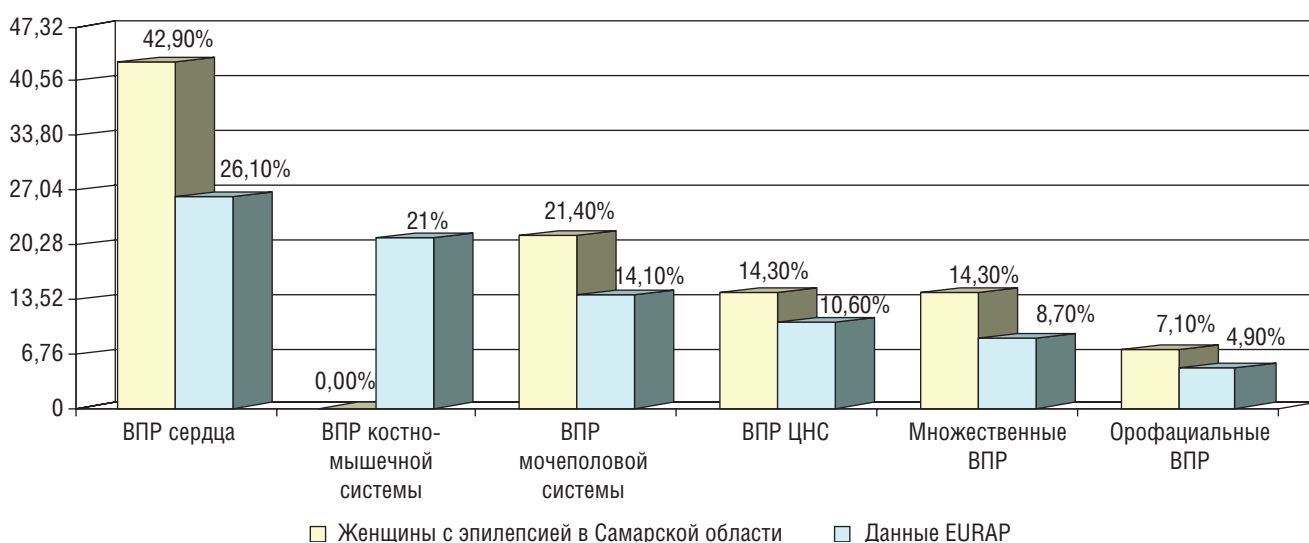


Рисунок 2. Структура врожденных пороков развития (ВПР) в группе женщин с эпилепсией в Самарской области и по данным EURAP – международного регистра беременных, использующих антиэпилептические препараты.

Figure 2. Variety of fetal major congenital malformations among women with epilepsy treated with AED, according to the Samara region registry and according to the EURAP.

Показатель	Общий IQ	Вербальный IQ	Невербальный IQ
Исследуемая группа (n=23)	130,9	117,4	134,7
Группа сравнения (n=10)	131,8	131,1	129,3
Критерий U Манна-Уитни	0,621	0,089	0,191

Таблица 4. Показатели коэффициента интеллекта в группах.

Table 4. Various types of IQ scores in the tested children.

частоты ВПР рассчитываются с исключением генной и хромосомной патологии. Таким образом, интерполировать европейские данные и российские общепопуляционные показатели весьма затруднительно. В исследованной нами группе выявлено пять случаев ВПР, имеющих генетические причины. В одном случае диагностирована хромосомная патология (болезнь Дауна), в четырех случаях ВПР имели моногенную природу (поли-, синдактилия и орофациальный ВПР аутосомно-доминантные; аутосомно-рецессивный поликистоз почек). Используя европейский подход к расчету риска ВПР у женщин с эпилепсией, у Самарских больных с эпилепсией он составил $2,3 \pm 0,6\%$, что не превышает показатели Европейского регистра беременности и эпилепсии EURAP (5%).

На рисунке 2 представлена структура ВПР плода женщин с эпилепсией с исключением генетических случаев в сравнении с данными Европейском регистре беременности и эпилепсии EURAP.

Количество наблюдений в группе женщин с эпилепсией Самарской области крайне мало для определения базовых частот ВПР плода. Отсутствие ВПР костно-мышечной системы среди наших наблюдений приводит к увеличению долевых показателей ВПР других систем, но при оценке в целом тенденция наших данных схожа с данными, полученными в Европейском регистре. Сравнение показателей регистров EURAP и общепопуляционного регистра Самарской области показывает совпадение структуры ВПР, в которой первое место занимает патология сердца, а далее в порядке убывания идут дефекты костно-мышечной, мочеполовой, центральной нервной систем, множественные и орофациальные ВПР (см. рис. 1, 2).

Оценка возможного тератогенного влияния ПЭП в исследуемой группе показала, что среди женщин,

не принимающих лечения, возник только 1/19 случай ВПР у плода, что составило $0,5 \pm 0,5\%$ в группе не принимающих ПЭП, остальные аномалии возникли на фоне пренатальной лекарственной экспозиции. При исключении из расчетов ВПР, обусловленных генной и хромосомной патологией, оказалось, что частота ВПР в исследуемой группе была ниже по всем подгруппам лечения (монотерапия, политерапия и без приема ПЭП), а также в целом в группе больных эпилепсией по сравнению с данными регистра EURAP (см. табл. 3). В нашем исследовании имеется тенденция к увеличению риска ВПР при использовании политерапии по сравнению с монотерапией, а в группе монотерапии – при использовании вальпроевой кислоты по сравнению с карбамазепином, однако признание достоверности этой тенденции требует увеличения количества наблюдений. Следует подчеркнуть, что риски ВПР, рассчитанные в различных подгруппах лечения, как в группе женщин с эпилепсией Самарской области, так и по данным Международного регистра беременных, использующих антиэпилептические препараты – EURAP, либо ниже, либо находятся в пределах пограничных значений пятипроцентного рубежа между низким и средним генетическим риском, согласно оценке генетического риска наследственной патологии [24].

Исследование общего интеллекта детей больных эпилепсией женщин показало, что у 10/23 IQ укладывался в рамки весьма высокого интеллекта, у 3/23 был высоким, у 7/23 находился в рамках хорошей нормы, у 2/23 – среднего уровня, у 1/23 – сниженной нормы. В группе сравнения весьма высокий IQ обнаружен у 6/10 детей, у 3/10 детей был высокий IQ, в 1/10 случае диагностирована хорошая норма. Сравнение показателей общего, вербального и невер-

Внутриутробная экспозиция ПЭП	Общий IQ	Вербальный IQ	Невербальный IQ
Без экспозиции ПЭП (n=6)	128,6	114,4	136,6
На фоне монотерапии, в том числе:	121,7	109,4	127,5
– вальпроевой кислотой (n=6)	127,5	114,7	126,2
– карбамазепином (n=4)	123,0	108,8	133,8
– фенobarбиталом (n=1)	82	80	110
На фоне политерапии (n=6)	129,3	112,2	140,5
В целом в группе	130,9	117,4	134,7

Таблица 5. Показатели коэффициента интеллекта детей в различных группах лечения матерей.

Table 5. The IQ scores in children born to women with epilepsy treated with various AED.

бального IQ в группах показало практически полное совпадение общего IQ (табл. 4).

Невербальный IQ был несколько выше в основной группе детей, но разница была статистически незначима. Показатели невербального IQ в основной группе были ниже на 13,7 баллов, чем в группе сравнения, но все равно укладывались в рамки хорошей нормы, и разница также не достигала статистической значимости.

В таблице 5 представлены сравнительные данные показателей IQ в различных группах лечения.

В исследуемой группе детей как внутриутробно экспонированных ПЭП, так и не подвергшихся влиянию ПЭП показатели общего, вербального и невербального IQ имеют схожие показатели. Общая тенденция в виде более низких показателей вербального IQ во всех группах не объясняется возможным негативным влиянием ПЭП, а может быть связана с материнской эпилепсией ее социальными и семейными последствиями. Сравнение результатов в подгруппах монотерапии показывает самые низкие результаты IQ ребенка, внутриутробно экспонированного фенобарбиталом. В подгруппах экспонированных вальпроевой кислотой и карбамазепином – схожие и достаточно высокие показатели IQ.

Заключение

Ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией, является достаточно сложной задачей, которая требует от клинициста рационального и ответственного подхода к использованию ПЭП. Наш опыт показывает, что приоритетным аспектом к моменту возникновения беременности должна быть

компенсация течения эпилепсии, степень которой будет индивидуальна. К сожалению, далеко не у каждой женщины удастся добиться прекращения приступов в прегравидарный период, но даже повторяющиеся ГТКП не должны служить абсолютным противопоказанием к планированию беременности. В период беременности допустимо использование тех схем приема ПЭП, которые помогают достижению индивидуального уровня относительной компенсации эпилепсии, при этом необходимо помнить об общих рекомендациях по применению минимально эффективных дозировок ПЭП. Использование ПЭП в период беременности, даже в режиме политерапии, не повышает генетического риска возникновения наследственной патологии до высокого, но вероятность среднего и даже низкого риска требует планирования мероприятий по профилактике ВПР плода в группе женщин с эпилепсией. Наши данные не подтверждают значимого внутриутробного влияния вальпроевой кислоты как на формирование ВПР плода, так и на постнатальное интеллектуальное развитие ребенка. В случае если прием препаратов вальпроевой кислоты достигает основной цели – хорошей компенсации эпилепсии, данная лечебная схема может быть использована в период беременности. Пациентка должна быть проинформирована о возможных рисках внутриутробного влияния ПЭП на развитие плода и ребенка в ходе доверительной, партнерской беседы с лечащим врачом. Окончательное решение по приоритетной схеме терапии в период беременности целесообразно принимать в результате совместного обсуждения с пациенткой данной проблемы.

Литература:

- Карлов В. А., Власов П. Н., Петрухин В. А. Краснополянский В. И. Особенности терапии эпилепсии во время беременности. Методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. М. 2001; 1-15.
- Петрухин В. А., Гришин В. Л., Мельников А. П., Власов П. Н., Дрожжина Г. Р. Система гемостаза у новорожденных, матери которых принимали во время беременности противосудорожные препараты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 3 (2): 47-49.
- Эпилепсия и беременность. Под ред. Логутовой Л. С. М. 2012; 485-532.
- Kiang T., Ho P., Anari M., Tong V., Abbott F., Chang T. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/CYP2C9*1 genotype. Toxicological Sciences. 2006; 94 (2): 261-271. DOI: 10.1093/toxsci/kfi096.
- Шнайдер Н. А., Сычев Д. А., Пилюгина М. С., Дмитренко Д. В., Бочанова Е. Н., Шаповалова Е. А. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011; 111 (5-2): 31-37.
- Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Говорина Ю. Б., Муравьева А. В., Газенкамф К. А. Роль наследственных нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития плода у женщин, принимающих противосудорожные препараты. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (4): 16-22.
- Адамчик А. С., Панченко Д. И. Генетические факторы риска тромбофилии у женщин репродуктивного возраста в Краснодарском крае. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 9 (1): 59-62. DOI: 10.17749/2313-7347.2015.9.1.059-062.
- Бицадзе В. О., Самбунова Н. В., Макацария Н. А., Мищенко А. Л. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10 (1): 38-48. DOI: 10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048.
- Буштырева И. О., Кузнецова Н. Б., Ковалева А. В., Баранова В. В., Сундеева А. Г. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 9 (2): 13-18. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.013-018.
- Harden C., Meador K., Pennell P. et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2009; 73: 133-141. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3181a6b312.
- Tomson T., Battino D., Bonnizoni E., Craig G., Lindhout D., Sabers A., Perucca E., Vajda F. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an

- analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *The Lancet Neurology*. 2011; 10 (7): 609-617. DOI: 10.1016/s1474-422(11)70107-7.
12. Hernandez-Diaz S., Smith C.R., Shen A., Mittendorf R., Hauser W.A., Yerby M., Holmes L.B. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012; 78: 1692-1699. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3182574f39.
 13. Meador K., Baker G., Browning N., Cohen M., Bromley R., Clayton-Smith J., Kalayjian L., Ranner A., Liporace J., Pennel P., Privitera M., Loring D. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *The Lancet Neurology*. 2013; 12(3): 244-252. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70323-x.
 14. Новые данные по безопасности лекарственных препаратов, содержащих вальпроат натрия, вальпроовую кислоту, вальпроат семинатрия и вальпромид. URL: <https://www.vidal.ru/novosti/5614>. Дата обращения: 10.07.2017
 15. Власов П.Н. Алгоритм применения вальпроовой кислоты у женщин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (4): 36-40. DOI: 10.17116/jnevro20151154136-40.
 16. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Депакин-хроносфера. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d16ee912-a3c1-444f-ae3-ad4d026c24f5&t=. Дата обращения: 22.03.2017.
 17. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М. 2010; 720 с.
 18. Herzog A. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. *Seizure*. 2008; 17 (2): 101-110. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.11.025
 19. Mula M., Kanner A., 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*. 2012; 54 (1): 199-203. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x.
 20. Власов П.Н., Орехова Н.В., Филатова Н.В., Леонова М.В. Эпилепсия у взрослых в аспекте стоимости заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 3 (2): 44-47.
 21. Eup. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry: Interim Report, November 2016. URL: <http://www.eurapinternational.org/registry/reports/index.php>. Дата обращения: 22.03.2017.
 22. Повереннова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А., Кузнецова Т.В., Кордонская И.С. Результаты работы противоэпилептической службы на территории Самарской области. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8 (2): 505-509.
 23. Отчет информационно-аналитического центра Федерального генетического регистра и мониторинга ВПР. URL: <http://old.pedklin.ru/Defects/VPR.html>. Дата обращения: 22.03.2017.
 24. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. Под ред. Г.Р. Мутовина. М. 2010; 764-783.
 8. Bitsadze V.O., Samburova N.V., Makatsariya N.A., Mishchenko A.L. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction (in Russian)*. 2016; 10 (1): 38-48. DOI:10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048.
 9. Bushtyeva I.O., Kuznetsova N.B., Kovaleva A.V., Barinova V.V., Sundeeva A.G. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction (in Russian)*. 2015; 9 (2): 13-18. DOI:10.17749/2070-4968.2015.9.2.013-018.
 10. Harden C., Meador K., Pennel P. et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009; 73: 133-141. DOI:10.1212/wnl.0b013e3181a6b312.
 11. Tomson T., Battino D., Bonnizoni E., Craig G., Lindhout D., Sabers A., Perucca E., Vajda F. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *The Lancet Neurology*. 2011; 10 (7): 609-617. DOI: 10.1016/s1474-422(11)70107-7.
 12. Hernandez-Diaz S., Smith C.R., Shen A., Mittendorf R., Hauser W.A., Yerby M., Holmes L.B. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012; 78: 1692-1699. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3182574f39.
 13. Meador K., Baker G., Browning N., Cohen M., Bromley R., Clayton-Smith J., Kalayjian L., Ranner A., Liporace J., Pennel P., Privitera M., Loring D. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *The Lancet Neurology*. 2013; 12(3): 244-252. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70323-x.
 14. Novye dannye po bezopasnosti lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh val'proat natriya, val'proevuyu kislotu, val'proat seminatrya i val'promid. URL: <https://www.vidal.ru/novosti/5614>. Accessed: 10.07.2017
 15. Vlasov P.N. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (in Russian)*. 2015; 115 (4): 36-40. DOI: 10.17116/jnevro20151154136-40.
 16. Instructions for the use of medicinal products for medical use Depakin-Chronosphere [Instruktsiya po primeneniyeu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Depakin-khronosfera (in Russian)]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d16ee912-a3c1-444f-ae3-ad4d026c24f5&t=. Accessed: 22.03.2017.
 17. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men: a guide for Doctors [Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2010; 720 s.
 18. Herzog A. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. *Seizure*. 2008; 17 (2): 101-110. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.11.025
 19. Mula M., Kanner A., 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*.

- 2012; 54 (1): 199-203.
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x.
20. Vlasov P. N., Orekhova N. V., Filatova N. V., Leonova M. V. Epilepsiya u vzroslykh v aspekte stoimosti zabolovaniya. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova (in Russian)*. 2010; 3 (2): 44-47.
21. Euprep. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry: Interim Report, November 2016.
- URL: <http://www.eurapinternational.org/registry/reports/index.php>. Accessed: 22.03.2017.
22. Poverennova I. E., Yakunina A. V., Kalinin V. A., Kuznetsova T. V., Kordonskaya I. S. [*Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal (in Russian)*]. 2012; 8 (2): 505-509.
23. Otchet informatsionno-analiticheskogo tsentra Federal'nogo geneticheskogo registra i monitoringa VPR. URL: <http://old.pedklin.ru/Defects/VPR.html>. Accessed: 22.03.2017.
24. Clinical genetics. Genomics and proteomics of hereditary pathology. Ed. G. R. Mutovin [*Klinicheskaya genetika. Genomika i proteomika nasledstvennoi patologii. Pod red. G. R. Mutovina (in Russian)*] Moscow. 2010; 764-783.

Сведения об авторах:

Якунина Альбина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Самарский государственный медицинский университет. Адрес: ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел. +7(846)9561684. E-mail: ayakunina@bk.ru.

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

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

Ненасьева Светлана Алексеевна – врач-генетик Областного медико-генетического центра, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина. Адрес: ул. Ташкентская, д. 159, г. Самара, Россия, 443095. Тел. +7(846)3725157.

About the authors:

Yakunina Al'bina Viktorovna – PhD, Associate Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, the Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel.: +7(846)9561684. E-mail: ayakunina@bk.ru.

Poverennova Irina Evgen'evna – MD, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, the Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel.: +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

Kalinin Vladimir Anatol'evich – MD, Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, the Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel.: +7(846)9561684. E-mail: vkalinin7@rambler.ru.

Nenasheva Svetlana Alekseevna – physician-geneticist at the Regional Medical Genetic Center, the Samara Regional Clinical Hospital named after V. D. Seredavina. Address: ul. Tashkentskaya, 159, Samara, Russia, 443095. Tel.: +7(846)3725157.

ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ «УЯЗВИМЫХ» ВОЗРАСТОВ – У ПОДРОСТКОВ И ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Воронкова К. В.¹, Ермоленко Н. А.², Лебедева Д. И.^{3,4}, Петрухин А. С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» ДЗ Воронежской области, Воронеж

³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень

⁴ ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», Тюмень

Резюме

Заболеваемость эпилепсией наиболее высока у детей и у людей пожилого возраста (старше 60 лет). Примерно в 75% случаев первые приступы возникают до 16 лет, причем максимальная заболеваемость регистрируется до 10-летнего возраста [1]. Несомненно, актуальным является вопрос диагностики и лечения эпилепсий у «переходных» групп – подростков, а также людей пожилого возраста, поскольку это – и с психологической, и с физиологической точек зрения – наиболее «уязвимые» периоды жизни. Существуют определенные трудности диагностики и лечения эпилепсии у различных групп больных. В частности, у подростков часто отмечаются затруднения диагностики конкретной формы эпилепсии, то есть диагностируются «неуточненные» эпилепсии. В этой связи целесообразно назначение в основном только антиэпилептических препаратов широкого спектра действия. У пожилых пациентов чаще наблюдаются симптоматические формы эпилепсии в сочетании с разнообразной сопутствующей патологией. Поэтому с учетом особенностей фармакокинетики препаратов в организме пожилого пациента значительно ограничиваются возможности терапии эпилепсии у лиц пожилого возраста. В данном исследовании наблюдались 420 пациентов от трех до 79 лет с различными формами эпилепсии. Авторы исследования интересовались представленностью пациентов с «неуточненными» формами эпилепсии и терапевтические подходы к их лечению. В 17% случаев форму эпилепсии идентифицировать было невозможно. Наиболее часто в терапии использовались левитирацетам и вальпроат, после оптимизации терапии сокращалось число назначений карбамазепина. Также применялись топирамат, зонисамид, ламотриджин и лакосамид. Контроль приступов у пациентов с «неуточненными» формами эпилепсии при применении препаратов широкого спектра действия достигался в 75% случаев, что свидетельствовало о правильной тактике выбора терапии.

Ключевые слова

Эпилепсия, подростки, пожилые пациенты, антиэпилептическая терапия, принципы терапии.

Статья поступила: 18.07.2017 г.; в доработанном виде: 19.09.2017 г.; принята к печати: 09.10.2017 г.

Конфликт интересов

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

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Воронкова К. В., Ермоленко Н. А., Лебедева Д. И., Петрухин А. С. Лечение эпилепсии «уязвимых» возрастов – у подростков и пожилых пациентов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (3): 32-38. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.032-038.

TREATMENT OF EPILEPSY IN PATIENTS OF “VULNERABLE” AGE: THE ADOLESCENTS AND THE ELDERLY

Voronkova K. V.¹, Ermolenko N. A.², Lebedeva D. I.^{3,4}, Petrukhin A. S.¹

¹ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

² Voronezh' Regional Children's Clinical Hospital №1, Voronezh

³ Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen

⁴ Regional Treatment and Rehabilitation Center, Tyumen

Summary

The incidence of epilepsy is highest in children and in elderly people (over 60 years of age). In about 75% of cases, the first seizures occur before the age of 16 with the maximal occurrence observed before the age of 10 [1]. The problems of diagnosis and treatment of epilepsy in patients of the “transitional” age – adolescents, as well as elderly people – need more attention because these two groups go through the most vulnerable periods of their lives, both psychologically and physiologically. These problems should be approached in the way specific for each age group. For example, there are difficulties in diagnosing a particular form of epilepsy in adolescents; therefore the diagnoses of “unspecified epilepsies” are made. In these cases, the use of wide spectrum antiepileptic agents is recommended. In elderly patients, we often see symptomatic forms of epilepsy in combination with a number of concomitant disorders. Given the age-related changes in pharmacokinetics of antiepileptic drugs, the treatment options for the elderly are quite limited. Here, the medical records of 420 patients (from 3 to 79 years old) diagnosed with various forms of epilepsy were studied. We were interested in patients with “unspecified” forms of epilepsy and the treatments they received. In 17% of cases, the form of epilepsy could not be identified. Levetiracetam and valproate were used most often; as a result of the therapeutic optimization, the volume of carbamazepine-based therapy declined. Among other agents, topiramate, zonisamide, lamotrigine and lacosamide were also in use. In 75% of the studied cases, the treatment with broad-spectrum drugs allowed to control seizures in patients with “unspecified” forms of epilepsy, which indicated the correct choice of therapy.

Key words

Epilepsy, adolescents, elderly patients, antiepileptic therapy, therapeutic principles.

Received: 18.07.2017; **in the revised form:** 19.09.2017; **accepted:** 09.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Voronkova K. V., Ermolenko N. A., Lebedeva D. I., Petrukhin A. S. Treatment of epilepsy in patients of “vulnerable” age: the adolescents and the elderly. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (3): 32-38 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.032-038.

Corresponding author

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

E-mail address: kiravoronkova@yandex.ru (Voronkova K. V.).

Введение

Эпилепсия представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему, требующую не менее 14 млрд руб. в год затрат общественного здравоохранения. Лечение эпилепсии у детей – задача более сложная, чем лечение ее у взрослых, что связано с большим разнообразием форм эпилепсии и эпилептических синдромов [1]. Эффективная противозепилептическая фармакотерапия, улучшающая качество жизни пациентов, предупреждающая развитие ментальных нарушений, особенно у детей и подростков, снижающая необходимость ухода за больным со стороны родителей или опекунов, является приоритетной задачей здравоохранения.

Если говорить о детях, Aicardi J. (1994) [2], выделяет четыре периода по степени риска возникнове-

ния и клиническим проявлениям эпилепсии в процессе созревания мозга у детей и подростков: неонатальный период, период от трех месяцев до трех лет, период от трех лет до подросткового возраста и юношеский период. В целом половое созревание представляет собой переход к взрослому состоянию. А сам подростковый возраст отличают как повышенный риск дебюта ряда заболеваний, так и особенности их проявления. Это касается и форм эпилепсии. С позиции возраста пубертатный период можно рассматривать от 11 до 20 лет (Смирнов В. М., 1993) [3] с определенными гендерными особенностями: возрастной интервал у девочек составляет от 13-14 до 18 лет, у мальчиков – от 15-16 до 19-20 лет. Итак, оправданно называть «первым переходным периодом» вторую декаду жизни от 11 до 20 лет [4].

Подростковый и юношеский возраст характеризуется проявлением особых форм генетических эпилепсий, «досозреванием мозга» и угасанием таких форм, как роландическая эпилепсия и т.п. Существуют также формы симптоматических эпилепсий, дебютирующих в околоподростковом и подростковом возрастах: подострый склерозирующий панэнцефалит, эпилепсии с прогрессирующим миоклонусом и другие. Кроме форм, дебютирующих во второй декаде жизни, у подростков могут встречаться формы эпилепсии, персистирующие из детского возраста, или может отмечаться рецидив форм, которые «разрешились» в более раннем возрасте [1]. У девочек все формы эпилепсий могут приобретать черты катамениальности при появлении месячных в связи с гормональными изменениями. Еще необходимо отметить факт, что в целом эпилепсии, начавшиеся после детского возраста, в основном – пожизненно текущие и квалифицируются уже как «эпилепсии взрослых», если говорить, например, об идиопатических генерализованных эпилепсиях (ИГЭ). Поэтому и терапию нужно подбирать с учетом факта, как минимум, многолетнего ведения или пожизненного течения. Особенности ИГЭ являются и проблемы их диагностики. Это может быть следствием как особой речевой коммуникации подростков с окружающим миром, так и с тем, что зачастую на такие проявления болезни, как миоклонус или абсансы долгое время не обращают внимание. Кроме того, существуют проблемы так называемых «фокальных черт» ИГЭ. Не только фокальные формы эпилепсии могут «маскироваться» под генерализованные, но и идиопатические генерализованные эпилепсии в ряде клинических случаев имеют фокальные черты в кинематике приступов и на ЭЭГ [5]. Поэтому диагностика часто встречающихся в подростковом возрасте форм эпилепсии – ИГЭ – может быть неправильной в 90% случаев, а средняя задержка с постановкой диагноза может составлять 6,8-14,5 лет (Panayiotopoulos C.P., 2010) [6]. По данным ретроспективного исследования 71 пациента в возрасте от 5 до 18 лет с ИГЭ (Ермоленко Н.А. с соавт., 2012), ошибочная диагностика симптоматических и, вероятно, симптоматических эпилепсий отмечалась у 12,3% (n=9) пациентов в связи с фокальными чертами генерализованных эпилептических приступов и изменениями на ЭЭГ. Все пациенты были рефрактерны к назначенному карбамазепину. После перевода на антиэпилептическую терапию, применяемую для лечения ИГЭ, у всех пациентов наступила ремиссия [7].

Особенности диагностики и лечения эпилепсий в пубертатном возрасте, кроме обозначенных проблем, могут быть связаны и с нарушениями приверженности к терапии подростка. Особенно важным является факт переносимости антиэпилептической терапии. Гендерные аспекты терапии эпилепсии у подростков учитывают возможность негативного влияния на формирующуюся репродуктивную сферу

у девушек [8-10]. Такие социальные аспекты, как учеба и поиск своего жизненного пути с одной стороны, особенности формирующейся личности – с другой, могут приводить к тому, что при появлении побочных эффектов терапии, например, нейротоксических явлений, подросток начинает самостоятельно варьировать дозы принимаемой терапии в сторону снижения суточной дозировки, а иногда и вовсе бросать прием антиэпилептического препарата. Речь идет, прежде всего, о приеме препаратов с выраженными нейротоксическими эффектами – барбитуратов, бензодиазепинов и карбамазепинов [11]. Поэтому, несомненно, при лечении подростка необходимо отдавать предпочтение препаратам с лучшей переносимостью для повышения, в т.ч. и приверженности к терапии.

Приверженность к терапии может определять в целом качество жизни у пациентов с эпилепсией, принимающих АЭП годами [12]. Низкая приверженность влияет на учащение приступов, повышение травматизма, появление эпистатусов, нарушение высших психических функций, нарушение социального функционирования, и, в конечном итоге, смертности [13]. Причинами низкой приверженности к терапии у подростков могут быть: отсутствие коммуникации между врачом и пациентом и, как следствие, отсутствие взаимопонимания; низкий уровень интеллекта пациента и родственников; побочные эффекты терапии; нарушения памяти и внимания; аффективно-личностные расстройства; доступность лекарств и их стоимость; режим приема. При этом положительную роль могут играть мотивация подростков на будущее и поддержка близких и друзей.

Нарушения приверженности к терапии могут резко возрастать при передаче из детской сети во взрослую. В частности, из-за смены врача и отношения к подростку, а также из-за смены терапии в целом. По данным консультативного эпилептологического кабинета, в г. Воронеже с 2004 по 2012 г. наблюдались 2576 детей и подростков с эпилепсией. АЭП широкого спектра действия: вальпроаты и АЭП группы «новые» (леветирацетам, ламотриджин, топирамат) получали 89% детей и подростков с эпилепсией, а карбамазепин и «старые» АЭП, соответственно, 11% пациентов. Однако во взрослой противосудорожной службе Воронежской обл. при наблюдении 5675 пациентов с 2004 по 2012 г. соотношение приведенных АЭП значительно отличается. По данным Областного эпилептологического центра г. Воронежа, наиболее часто назначаемыми АЭП у взрослых пациентов, страдающих эпилепсией, являются карбамазепины и барбитураты (фенобарбитал и бензонал), которые получают 30 и 21% пациентов соответственно. На долю остальных АЭП приходится всего 49%. То есть речь идет о массовом изменении схем лечения при передаче подростков во взрослую сеть, что чревато срывами ремиссии у пациентов [14].

Известно, что для прогноза эффективности терапии эпилепсии наиболее значим эффект первой – стартовой терапии. Каждая последующая смена АЭП дает меньший прирост эффективности лечения [15]. В связи с этим возникает вопрос: какой АЭП лучший в первичной монотерапии? Не существует универсального противосудорожного препарата, одинаково эффективного при всех эпилептических синдромах. В последнее время в связи с возросшим пониманием проблемы «неклассифицированных» эпилепсий все чаще рекомендуется врачам отдавать предпочтение антиэпилептическим препаратам широкого спектра действия. S. Benbadis (2005) [16] отметил, что первично-генерализованные или неклассифицированные эпилепсии (которые составляют примерно 20% практики эпилептолога) должны лечиться пятью препаратами: вальпроевой кислотой, леветирацетамом, топираматом, ламотриджином и зонисамидом. Что касается лечения фокальных приступов, то рекомендации по их лечению хорошо известны. Но интересными представляются результаты мета-анализа новых АЭП, применимых для их лечения, итоги которого были подведены в 2011 г. В анализ было включено 70 рандомизированных клинических исследований, в которых наблюдались в общей сложности 14272 пациента, более двух лет принимавших антиэпилептические препараты: окскарбазепин, ламотриджин, топирамат, габапентин, прегабалин, леветирацетам, тиагабин, зонисамид, эсикарбазепин и лакосамид. Топирамат и леветирацетам по итогам анализа были расценены как наиболее эффективные АЭП, габапентин и тиагабин – наименее эффективные. Отмена АЭП чаще производилась у пациентов, получавших окскарбазепин и топирамат, реже – габапентин и леветирацетам. Таким образом, было показано, что лучшим профилем эффективности и переносимости обладает леветирацетам [17].

Как уже было сказано выше, при лечении подростковой эпилепсии необходимо принимать решение о назначении АЭП с учетом многих факторов. И наиболее частым назначением в нашей клинической практике у девушек-подростков становится леветирацетам по совокупности всех «за» и «против», у юношей – леветирацетам и вальпроевая кислота. Несомненно, в лекарственной палитре назначений присутствуют и другие АЭП широкого спектра действия (топирамат, зонисамид, перампанел, ламотриджин) и узкого спектра (модификации молекулы карбамазепина и лакосамид). В целом в настоящее время предпочтительно искать альтернативы применению карбамазепина в схемах лечения пациентов, поскольку карбамазепин – АЭП с наиболее выраженными межлекарственными взаимодействиями со всеми совместно назначаемыми с ним препаратами (не только АЭП). Кроме того, как обсуждалось выше, у него наиболее выражены нейротоксические побочные эффекты (что пациенты «чувствуют» в первую очередь). Наи-

более выражен кардиотоксический эффект: показано, что SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy – неожиданная внезапная смерть при эпилепсии) наиболее часто имеет связь как с неконтролируемой эпилепсией, так и с приемом карбамазепина. У карбамазепина также выражен спермотоксический эффект и агgravация эпилепсии [5].

К сожалению, многочисленные факторы провокации могут дискредитировать назначение любых АЭП, особенно у подростков с юношеской миоклонической эпилепсией: депривация сна, алкоголь, фотосенситивность, эмоциональный стресс (позитивный – восторг или негативный – неоправданные ожидания), интеллектуальный (концентрация внимания, мышление, чтение, письмо), менструация, гипервентиляция и даже проприорецептивное раздражение. В целом же все подростки подвержены и недосыпанию, и приему алкоголя, и пропуску приема АЭП, что негативно влияет на качество их лечения.

Среди взрослых пациентов с эпилепсией особую группу представляет контингент пожилых больных. У пожилых пациентов (ПП) первичная заболеваемость эпилепсией в 2,5–3 раза выше, чем в других возрастных группах, включая детей и молодых взрослых. Это связано и с тем, что ПП имеют большее число факторов риска эпилептических приступов по сравнению с другими возрастными группами за счет сопутствующей церебральной и соматической патологии. У пожилых пациентов чаще других цереброваскулярных заболеваний отмечаются: хроническая ишемия мозга и последствия острых нарушений мозгового кровообращения. Интересен факт, что пациенты, у которых эпилептические приступы развились в пожилом возрасте, имеют повышенный риск развития инсульта [18]. Необходимо подчеркнуть сложности диагностики пароксизмальных расстройств эпилептического и неэпилептического генеза у ПП, поскольку у них преобладают фокальные компоненты приступов (автоматизмы, атипичные абсансы, речевой арест, односторонние приступы с развитием постприступного паралича Тодда и др.), которые могут расцениваться практическими врачами как состояния неэпилептического генеза, например, как психомоторное возбуждение, корковые и полушарные инфаркты. Особую трудность диагностики вызывают бессудорожные формы эпилептического статуса [19,20]. С другой стороны, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринная патология могут маскироваться под эпилептические приступы. При этом больным могут ошибочно назначаться противосудорожные препараты и врачи ошибочно делают заключение о фармакорезистентности приступов на фоне проводимой терапии. Поэтому рекомендуется проводить комплексное кардиологическое обследование, обследование эндокринной системы, видео-ЭЭГ-мониторинг с полиграфической регистрацией и другие дополнительные исследова-

ния. Не только соматическая патология, но также и деменция могут осложнять диагностику и наблюдение пожилого пациента с пароксизмальными расстройствами, включая эпилепсию.

Трудности фармакотерапии эпилепсии у ПП связаны с возрастными физиологическими изменениями организма с нарушением абсорбции лекарств, со специфической фармакокинетикой и измененной чувствительностью к АЭП. У ПП отмечаются изменения в следующих сферах: связывание АЭП белками плазмы, метаболизм в печени, активности ферментов, почечной экскреции.

В целом основные принципы лечения эпилепсии у ПП остаются стандартными для фокальной эпилепсии. Основные принципы лечения ПП сформулировал А.И. Федин, 2015 г. [22]: ПП требуются более низкие дозы АЭП; профили побочных эффектов различны у пожилых в сравнении со средней возрастной группой; при лечении больных эпилепсией в пожилом возрасте особенно должны учитываться взаимодействия АЭП между собой и с другими лекарствами при наличии соматических заболеваний; среди базисных препаратов наиболее распространены взаимодействия у карбамазепина и фенитоина, в меньшей степени – у вальпроата. Международными экспертами в настоящее время карбамазепин не рекомендован как препарат 1-й линии у пациентов старше 60 лет [21]. А.И. Фединым (2015) сформулированы ошибки ведения ПП, что согласуется с современными мировыми данными [21]. Зачастую производится назначение блокаторов натриевых каналов – карбамазепина и его модифицированных молекул (обычно в стационарах в дебюте эпилепсии после перенесенной сосудистой катастрофы или на фоне хронической ишемии головного мозга) ПП с кардиопатологией, с другими соматическими заболеваниями, что может приводить даже к развитию угрозы жизни. Также может резко снижаться качество жизни в целом, ведь нейротоксические эффекты, которые в большинстве случаев практически сразу обнаруживают карбамазепин и его производные, ощущаются ПП особенно остро. Например, может усиливаться уже имеющаяся атаксия, что вкупе с диплопией приводит даже к падениям и травмам. Седация и сонливость, которая может развиваться практически с первых дней приема обсуждаемых АЭП, может ошибочно приниматься за иные состояния. Ну, и важный аспект, который необходимо затронуть в части обсуждения применения карбамазепина – это межлекарственные взаимодействия. Ведь карбамазепин может значительно ускорять метаболизм совместно назначаемых с ним препаратов (не только АЭП, но и препаратов других групп), что приводит к снижению их концентрации в крови и декомпенсации сопутствующей патологии. В целом же, важно подбирать АЭП, исходя из имеющихся соматических проблем ПП, а также профилактически учитывая, например, риск развития остеопороза или сердечно-сосудистой патологии

в данном возрасте и не назначать АЭП, потенцирующие данные состояния. Следует подбирать ПЭП, которые не ухудшают когнитивные функции, зачастую итак сниженные у ПП [21]. К таким препаратам относятся леветирацетам, бриварацетам, вальпроаты, ламотриджин, габапентин, лакозамид.

Собственные данные

Ранее мы приводили краткий анализ собственных данных курации 141 пациента, наблюдавшихся с 2010 по 2015 г. Среди них преобладали взрослые пациенты (включая также и пожилых пациентов), однако наблюдались и дети (преимущественно, подросткового возраста). У 80% пациентов была установлена форма эпилепсии. У 20% пациентов форма эпилепсии установлена не была. Однако подтверждение диагноза «эпилепсия», как такового, требовало немедленного назначения антиэпилептической терапии. В подобных случаях, как сказано выше, препараты с узким спектром действия не должны назначаться и нами отдавались предпочтения препаратам широкого спектра действия. После оптимизации терапии пациентам описываемой группы в палитре назначений преобладали леветирацетам и вальпроаты в комбинациях с лакозамидом, ламотриджином, карбамазепином (у части больных были произведены его замены на препараты группы «новые АЭП» в связи с неэффективностью, нейротоксическими, кардиотоксическими и другими побочными эффектами) и другими АЭП. В целом нами применялись все зарегистрированные на территории РФ АЭП. Необходимо отметить, что подавляющему большинству подростков и пожилых пациентов назначался леветирацетам. Полный контроль над приступами в описываемой группе пациентов с эпилепсией достигнут в 48% случаев.

В другом нашем исследовании с 2010 по 2017 г. наблюдались 420 пациентов от трех до 79 лет с различными формами эпилепсии. Нас интересовала представленность пациентов с недифференцированными (неустановленными) формами эпилепсии и терапевтические подходы к их лечению. У 67% пациентов из описываемой группы наблюдались симптоматические фокальные эпилепсии, у 8% были диагностированы идиопатические генерализованные эпилепсии и у 8% – другие установленные формы эпилепсии (роландические эпилепсии, ESES и другие). В 17% случаев форму эпилепсии идентифицировать было невозможно. Это происходило как по причине недообследованности обращавшихся пациентов, так и в связи с наличием в кинематике приступов и в результатах электроэнцефалографического обследования черт, характерных для различных групп форм эпилепсии. Тем не менее, терапия назначалась или подвергалась оптимизации. Наиболее часто в терапии эпилепсии этих пациентов использовались леветирацетам и вальпроат, после оптимизации терапии снижалось число назначений карбамазепина. Также

применялись топирамат, зонисамид, ламотриджин и лакосамид. Контроль приступов у пациентов с неустановленными формами эпилепсии при применении препаратов широкого спектра действия достигался в 75% случаев, что свидетельствовало о правильной тактике выбора терапии.

Отдельно необходимо остановиться на проблеме применения дженериков. Недопустимым является переключения между препаратами различных фирм производителей, особенно при лечении пациентов таких «уязвимых» возрастных групп как подростки и ПП. Однако допустимыми являются ситуации, когда моно- или комбинированная терапия эпилепсии начинается с назначения качественного дженерического препарата, когда применение оригинального препарата затруднено и пациент «фиксируется» на одном производителе в случае достижения положительного эффекта и хорошей переносимости АЭП. В случаях, когда лечение пациента начинается с дженерического препарата, врач должен быть уверен в стабильности поступления этого АЭП в аптечную сеть и его доступности в любое время лечения. Например, препарат леветирацетам (Леветинол), производимый на территории Российской Федерации вполне удовлетворяет данному условию. Кроме того, препарат производится по всем канонам GMP (надлежащая практика производства) в дозировках 250, 500 и 1000 мг (таблетки) и раствор для внутреннего применения 100 мг/мл. Назначается леветирацетам в монотерапии при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без у взрослых и подростков старше 16 лет с вновь диагностированной эпилепсией; в составе комплексной

терапии парциальных припадков с вторичной генерализацией или без у взрослых и детей старше 6 лет (в форме раствора – с 1 месяца), страдающих эпилепсией; миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих юношеской миоклонической эпилепсией; первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих ИГЭ.

Заключение

Терапия эпилепсии начинается при установленном диагнозе «эпилепсия», даже без точной верификации формы. По данным мировой статистики, в клинической практике эксперта в области эпилептологии около 20% случаев – это диагнозы эпилепсии без уточнения формы. Однако диагноз может уточняться со временем. Современными подходами к лечению эпилепсии являются: дихотомический (если возможно определить тип приступов) и индивидуальный (по форме эпилепсии и при отсутствии установленной формы эпилепсии). При дихотомическом назначении терапии очень приблизительно можно сказать, что фокальные приступы лечатся препаратами «узкого» и «широкого» спектра действия, а генерализованные – в основном «широкого». Также некоторые формы имеют свой индивидуальный подход. Например, синдром Ландау-Клеффнера не является ни очаговой, ни генерализованной формой эпилепсии. Такие формы эпилепсии, а также «неклассифицированные» формы лечатся АЭП «широкого» спектра, что дает наилучшие результаты в лечении этого заболевания.

Литература:

- Петрухин А. С. Эпилептология детского возраста. М. 2000; 622 с.
- Aicardi J. Epilepsy in children. New York 1994; 555 p.
- Смирнов В. М. Особенности физиологии у детей. М. 1993.
- Обреимова Н. И., Петрухин А. С. Основы анатомии, физиологии и гигиены детей и подростков. М. 2007; 384 с.
- Воронкова К. В., Холин А. А., Пылаева О. А., Ахмедов Т. М., Петрухин А. С. Идиопатические генерализованные эпилепсии: современный взгляд. Фокальные черты идиопатических генерализованных эпилепсий. Эпилепсия. Меди.ру. 2010; 1: 3-8.
- Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer. 2010; 654 p.
- Ермоленко Н. А., Бучнева И. А., Ермаков А. Ю., Воронкова К. В., Захарова Е. И., Калинин Т. А. Фокальные характеристики в клинике и ЭЭГ у детей с идиопатической генерализованной формой эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. 2012; 6 (2): 12-17.
- Genton P. et al. Valproic acid. Adverse effect in Antiepileptic Drugs. Fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2002; 837-851.
- Morrell MJ, Montouris GD. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. Cleve Clin J Med. 2004 Feb; 71 (2): 19-24.
- Isojarvi J. I., Tapanainen J. S. Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovaries: a report of 3 cases. Arch Neurol. 2000 Jul; 57(7): 1064-8.
- Воронкова К. В., Петрухин А. С., Пылаева О. А., Холин А. С. Рациональная антиэпилептическая фармакология. Руководство для врачей. М. 2008; 192 с.
- Sauro K. M., Perucca E. Developing clinical practice guidelines for epilepsy: A report from the ILAE Epilepsy Guidelines Working Group. Epilepsia. 2015 Dec; 56 (12): 1859-69.
- Malek N. et al. A review of medication adherence in people with epilepsy. Acta Neurol Scand. 2017; 135: 507-515.
- Ермоленко Н. А., Бучнева И. А. Выбор первичной антиэпилептической терапии у подростков. Эпилепсия. Меди.ру. 2013; 2 (10): 3-8.
- Kwan P., Brodie M. J. Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia. 2001; 42: 1255-60.
- Benbadis S. R. The management of idiopathic generalized epilepsies. Acta Neurologica Scandinavica. 2005; 112: 63-67.
- Vaz-Carneiro A. et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2011; 52 (7): 1528-1167.
- Hendry J. Seizure onset after age 60 years associated with increased risk of stroke. Lancet. 2004; 363: 1184-1186.
- Карлов В. А. Эпилептический статус. Автореф.... докт. дисс. М. 1969.
- Карлов В. А. Судорожный и бессудорожный эпилептический статус. М. 2007; 81.
- Benbadis Selim R. et al. Epilepsy and Seizures Treatment & Management. 2016.
- Федин А. И. Сосудистая эпилепсия. Эпилепсия. Меди.ру. М. 2015; 3 (18): 2-6.

References:

- Petrukhin A. S. Epileptology of childhood [Epileptologiya detskogo vozrasta (in Russian)]. Moscow. 2000; 622 s.
- Aicardi J. Epilepsy in children. New York 1994; 555 p.
- Smirnov V. M. Features of physiology in children [Osobennosti fiziologii u detei (in Russian)]. Moscow. 1993.
- Obreimova N. I., Petrukhin A. S. Fundamentals of anatomy, physiology and hygiene of children and adolescents [Osnovy anatomii, fiziologii i gigieny detei i podrostkov (in Russian)]. Moscow. 2007; 384 s.
- Voronkova K. V., Kholin A. A., Pylaeva O. A., Akhmedov T. M., Petrukhin A. S. Epilepsiya. Medi.ru (in Russian). 2010; 1: 3-8.
- Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer. 2010; 654 p.
- Ermolenko N. A., Buchneva I. A., Ermakov A. Yu., Voronkova K. V., Zakharova E. I., Kalinkina T. A. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S. S. Korsakova (in Russian). 2012; 6 (2): 12-17.
- Genton P. et al. Valproic acid. Adverse effect in Antiepileptic Drugs. Fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2002; 837-851.
- Morrell MJ, Montouris GD. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. Cleve Clin J Med. 2004 Feb; 71 (2): 19-24.
- Isojarvi J. I., Tapanainen J. S. Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovaries: a report of 3 cases. Arch Neurol. 2000 Jul; 57(7): 1064-8.
- Voronkova K. V., Petrukhin A. S., Pylaeva O. A., Kholin A. S. Rational antiepileptic pharmacology. A guide for doctors [Ratsional'naya antiepilepticheskaya farmakologiya. Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2008; 192 s.
- Sauro K. M., Perucca E. Developing clinical practice guidelines for epilepsy: A report from the ILAE Epilepsy Guidelines Working Group. Epilepsia. 2015 Dec; 56 (12): 1859-69.
- Malek N. et al. A review of medication adherence in people with epilepsy. Acta Neurol Scand. 2017; 135: 507-515.
- Ermolenko N. A. Buchneva I. A. Epilepsiya. Medi.ru (in Russian). 2013; 2 (10): 3-8.
- Kwan P., Brodie M. J. Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia. 2001; 42: 1255-60.
- Benbadis S. R. The management of idiopathic generalized epilepsies. Acta Neurologica Scandinavica. 2005; 112: 63-67.
- Vaz-Carneiro A. et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2011; 52 (7): 1528-1167.
- Hendry J. Seizure onset after age 60 years associated with increased risk of stroke. Lancet. 2004; 363: 1184-1186.
- Karlov V. A. Epileptic status. Avtoref MD. diss [Epilepticheskii status. Avtoref dokt. diss. (in Russian)]. Moscow. 1969.
- Karlov V. A. Convulsive and non-convulsive status epilepticus [Sudorozhnyi i bessudorozhnyi epilepticheskii status (in Russian)]. Moscow. 2007; 81.
- Benbadis Selim R. et al. Epilepsy and Seizures Treatment & Management. 2016.
- Fedin A. I. Epilepsiya. Medi.ru (in Russian). 2015; 3 (18): 2-6.

Сведения об авторах:

Воронкова Кира Владимировна – д.м.н., профессор кафедры неврологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru.

Ермоленко Наталья Александровна – д.м.н., главный детский невролог Воронежской области, заведующий неврологическим отделением № 2 БУЗ ВО «ВОДКБ №1». Адрес: ул. Бурденко, д. 1, г. Воронеж, Россия, 394024. E-mail: naermolenko@yandex.ru.

Лебедева Джинна Ивановна – к.м.н., доцент кафедры амбулаторно-поликлинической и профилактической медицины института НПР ФГБОУ УВО ТГМУ. Адрес: ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, Россия, 625023; главный врач ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр». Адрес: ул. Щорса, д. 11/2, Тюмень, Россия, 625048. E-mail: j.lebedeva1965@mail.ru.

Петрухин Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: epineuro@yandex.ru.

About the authors:

Voronkova Kira Vladimirovna – MD, Professor of neurology, the Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru.

Ermolenko Natalia Alexandrovna – MD, Chief pediatric neurologist, the region of Voronezh, Head of the Department of neurology, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital №1. Address: ul. Burdenko, 1, Voronezh, Russia, 394024. E-mail: naermolenko@yandex.ru.

Lebedeva Dzhinna Ivanovna – PhD, Associate professor at the Department of outpatient and preventive medicine, the Tyumen State Medical University. Address: ul. Odesskaja, 54, Tyuman, Russia, 625023; Chief Physician at the Regional Treatment and Rehabilitation Center of Tyumen. Address: ul. Shchorsa, 11/2, Tyuman, Russia, 625048. E-mail: j.lebedeva1965@mail.ru.

Petrukhin Andrey Sergeevich – MD, PhD, Professor of neurology, neurosurgery and medical genetics, the Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: epineuro@yandex.ru.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА С ПРОТИВОСУДОРОЖНЫМИ И ПСИХОТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Пароникян Р. Г.

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армении, Ереван, Армения

Резюме

Цель исследования – изучение противосудорожного и психотропного действия новых производных бензотиенопиримидинов, что даст возможность получения и внедрения их в медицинскую практику. **Материалы и методы.** Противосудорожное действие изучали на мышах по тестам: коразоловые, камфорные, тиосемикарбазидные, пикротоксиновые, стрихнинные судороги и максимальный электрошок, а психотропные свойства соединений исследовали на моделях: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «принудительное плавание», «электрошоковая ретроградная амнезия», «вращающегося стержень» у мышей и крыс. **Результаты.** У производных бензотиенопиримидинов выявлена высокая противосудорожная активность, особенно по тесту коразоловых судорог. **Заключение.** Исследуемые соединения превосходят известные, используемые в медицинской практике, препараты 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид. Отобранное среди них соединение может найти применение как противосудорожный препарат с психотропными свойствами.

Ключевые слова

Бензотиенопиримидины, противосудорожная, психотропная, исследовательская активность.

Статья поступила: 19.05.2017 г.; в доработанном виде: 25.07.2017 г.; принята к печати: 03.10.2017 г.

Конфликт интересов

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

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Пароникян Р. Г. Новые производные пириимидина с противосудорожными и психотропными свойствами. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 40-46. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.

NOVEL PYRIMIDINE DERIVATIVES WITH ANTICONVULSANT AND PSYCHOTROPIC EFFECTS

Paronikyan R. G.

The Institute of fine organic chemistry named after A. L. Mnjoyan scientific-technological center of organic and pharmaceutical chemistry of NAS of Republic of Armenia, Yerevan, Armenia

Summary

Objective: to study the anticonvulsant and psychotropic effects of novel benzothienopyrimidine derivatives and rationalize their use for medical practice. **Materials and methods.** The anticonvulsant effects were studied by using the models of murine seizure induced with corazole, camphor, thiosemicarbazide, picrotoxin, or strychnine as well as the maximal electroshock. The psychotropic properties of the compounds were studied using the “open field”, “elevated cross-shaped maze”, “forced swimming”, “electroshock retrograde amnesia”, or “rotating rod” models in mice and rats.

Results. The benzothienopyrimidine derivatives showed high anticonvulsant activities, especially against the corazole-induced seizures. **Conclusion.** The tested compounds surpass the well-known clinically used anticonvulsants 3-(p-Isopropoxyphenyl)succinimide and ethosuximide. One of the tested compounds is selected and recommended for further development as an anticonvulsant with psychotropic properties.

Key words

Benzothienopyrimidines, anticonvulsant, psychotropic, searching activity.

Received: 19.05.2017; in the revised form: 25.07.2017; accepted: 03.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Paronikyan R. G. Novel pyrimidine derivatives with anticonvulsant and psychotropic effects. Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 2017; 9 (3): 40-46 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.

Corresponding author

Address: pr. Azatutyan, 26, Erevan, Armeniya, 0014.

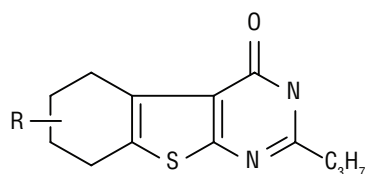
E-mail address: paronikyan.ruzanna@mail.ru (Paronikyan R. G.).

Введение

Известно, что противосудорожные средства – это класс лекарственных средств, применяемых для предупреждения и прекращения припадков, главным образом при эпилепсии [1]. Эпилепсия – хроническое заболевание деятельности мозга, сопровождаемое судорожными повторными приступами. По данным ВОЗ, сейчас в мире около пятидесяти миллионов человек страдают этим заболеванием. Эпилепсии подвержены все возрастные категории. Однако в последнее время при терапии противоэпилептическими препаратами, в основном II поколения, намечается тенденция оптимизации лечения, направленная на использование антиконвульсантов с расширенными комбинированными свойствами [2]. Так, известны эпилептические расстройства настроения, сумеречное помрачение сознания, эпилептические психозы, эпилептические изменения личности, нарушения эмоциональной сферы. Новое направление в лечении позволяет подобные препараты применять в разных смежных областях неврологии и психиатрии, когда становится необходимо смягчать эмоциональное напряжение, вызывать успокоение и седацию, стабилизировать или предотвращать колебания настроения при биполярных расстройствах маниакально-депрессивных состояний.

Производные пиримидина играют важную роль во многих биологически важных процессах, а синтетические конденсированные производные пиримидина проявляют широкий спектр фармакологического действия [3-8]. В настоящей работе сообщается об изучении противосудорожной и психотропной активности новых трех производных бензотиенопиримидинов, отобранные среди изученных большого количества замещенных производных пиримидинов. Соединения представляют белые кристаллические ве-

щества, не растворимые в воде. Соединения имеют следующую общую формулу:



где R= H (№ 1);

R= 6-CH₃ (№ 2);

R=7-CH₃ (№ 3).

Целью настоящего исследования было изучение противосудорожного и психотропного действий производных бензотиенопиримидинов с использованием экспериментальных моделей и судорожных тестов для получения и внедрения в медицинскую практику нового противосудорожного средства с психотропным действием.

Материалы и методы

Все эксперименты с лабораторными животными проводились в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [9]. На проведение данного исследования было получено разрешение локального Комитета по биоэтике.

Противосудорожный спектр действия соединений исследовали по тестам: коразоловые (пентилентразол, ПТЗ) судороги, максимальный электрошок (МЭШ), камфорные, тиосемикарбазидные (ТСК), пикротоксиновые, стрихнинные судороги [1]. Тест ПТЗ – экспериментальная модель для получения абсансов и миоклонических припадков, а также для прогнозирования анксиолитических свойств соединений. Испытание ПТЗ осуществляли на мышах путем подкожного введения аналептика в дозе 90 мг/кг,

эффективность препаратов определяется предупреждением клонических судорог.

Противосудорожную активность соединений определяли также по предупреждению тонико-экстензорной фазы судорожного припадка МЭШ. Параметры максимального электрошока – 50 мА, длительность – 0,2 сек., частота колебаний – 50 имп./сек., критерием оценки является предупреждение тонико-экстензорной фазы судорожного припадка. Камфорные клонические конвульсии получали внутрибрюшинным введением камфоры в дозе 1 г/кг и оценивали альтернативным методом интенсивность судорог, а также жизнеспособность животных. ТСК вводили в дозе 18 мг/кг подкожно, а пикротоксин – в дозе 5 мг/кг. Эффективность соединений определяется по латентному периоду возникновения судорог, а также их предупреждением и интенсивностью.

Стрихнинные тетанические судороги получали введением стрихнин нитрата в дозе 1,5-2 мг/кг. Оценивали наличие и латентный период возникновения судорог.

Вещества вводили внутрибрюшинно в дозах 10, 25, 50, 75, 100, 200, 300 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой («Виادي – Ингредиенты») с твин-80 («Ferak Berlin») за 45 мин. до введения судорожных агентов и нанесения электрического раздражения. Контрольным животным вводили эмульгатор. Каждую дозу соединений по каждому тесту изучали на пяти животных. Аналогами сравнения служили противосудорожные препараты из группы сукцинимидов этосуксимид и 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид.

Психотропные свойства соединений изучали по тестам: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт – ПЛ», «принудительное плавание», «электрошоковая ретроградная амнезия».

Исследовательско-двигательное поведение крыс изучали на модифицированной модели «открытое поле» [10-12]. Для этого использовалась установка, дно которой разделено на квадраты с отверстиями (ячейками). Опыты проводили в дневное время при естественном освещении. В течение 5 мин. эксперимента определяем показатели седативного и активирующего поведения – количество горизонтальных перемещений, вставания на задние лапки (вертикальные перемещения), обнюхивания ячеек. Количество животных на этой модели составляло восемь для каждого соединения, контроля и аналогов сравнения. Исследуемые соединения вводили крысам в наиболее эффективной дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно в виде суспензии с метилкарбоксиметилцеллюлозой с твин-80. В этом тесте для сравнения было проведено исследование и сравнение также с транквилизатором диазепамом.

Антитревожное, седативное и антидепрессивное действие изучали на модели «приподнятый крестообразный лабиринт» на мышах, разработанной

S. Pellow с соавт. (1986) [13]. Модифицированный нами лабиринт – приподнятая над полом крестообразная установка, имеющая по паре расположенных друг против друга открытых и закрытых рукавов. Нормальные животные предпочитают большую часть времени проводить в закрытых (темных) рукавах лабиринта. Анксиолитический эффект препарата оценивается по увеличению числа заходов в открытые (светлые) рукава и времени нахождения в них, без увеличения общей двигательной активности. При этом фиксируется время, проведенное в закрытом рукаве, количество попыток зайти в центр установки. В вышеуказанной модели исследуемые соединения и сравниваемые препараты вводили внутрибрюшинно до проведения экспериментов. Контрольным животным вводили эмульгатор. Результаты обрабатывались статистически ($P=0,05$).

Для оценки «отчаяния и депрессии» использовали модель «принудительное плавание» [14]. Экспериментальные животные были вынуждены плавать в стеклянном контейнере (высота – 22 см, диаметр – 14 см), наполненном на 1/3 водой. Интактные мыши очень активно плавают, но через некоторое время они устают и иммобилизируются. Латентный период иммобилизации, общая продолжительность активного плавания, иммобилизация фиксируется в течение 6 мин. Эксперименты проводились в условиях естественного освещения. Сравнение проводили также с антиманиакальным препаратом – хлоридом лития.

Антиамнестическое действие соединений проводили на крысах в модели «электрошоковой ретроградной амнезии». У крыс вырабатывается условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) с использованием электрошока как амнестического фактора модифицированным методом Буреша и Бурешовой [15-17]. Препараты вводятся внутрибрюшинно в виде суспензии с твин-80 за 45 мин. перед тестированием модели. Контрольным животным вводили эмульгатор. Результаты испытаний обрабатываются статистически.

Изучено побочное нейротоксическое (миорелаксантное) действие соединений и аналогов в дозах от 50 до 1000 мг/кг, а также острая суточная токсичность в дозах от 500 до 2000 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Миорелаксацию исследовали по тесту «вращающегося стержня» у мышей [1,18]. С этой целью мышей сажали на металлический стержень с гофрированным резиновым покрытием, который вращался со скоростью 5 об./мин. Определяли число животных, не способных удерживаться на нем в течение 2 мин.

Для определения 50%-ных эффективных доз – $ЭД_{50}$ (вызывающий противосудорожный эффект у 50% животных), а также 50%-ных нейротоксичных – $ТД_{50}$ и 50%-ных летальных доз – $ЛД_{50}$ использовали статистический метод пробит-анализа по Литчфильду и Уилкоксона [19]. Определяли терапевтические ($ТИ=ЛД_{50}/ЭД_{50}$) и защитные ($ЗИ=ТД_{50}/ЭД_{50}$) индексы.

Соединение	Антагонизм по коразолу, ЭД ₅₀ , мг/кг*	ЛД ₅₀ , мг/кг*	ТД ₅₀ , мг/кг*	ТИ	ЗИ
№1	35 (28÷43,75)	1350 (900÷2025)	480 (369÷624)	8,57	13,7
№2	16 (10,32÷24,8)	2300 (2000÷2645)	660 (528÷825)	143,75	41,25
№3	28 (16÷49)	1150 (718,7÷1840)	785 (628÷981)	41	28
Этосуксимид	155 (117,5÷204,5)	1325 (1200÷1462)	520 (412,6÷655,2)	8,55	3,35
3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид	86 (58,1÷127,3)	2150 (1930÷2390)	450 (365,8÷553,5)	25	5,25

Таблица 1. Антагонизм по коразолу и токсичность соединений №1, 2, 3, 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид.

Примечание. ЭД₅₀ – 50% эффективная доза; ЛД₅₀ – 50% летальная доза; ТД₅₀ – 50% нейротоксичная доза; ТИ – терапевтический индекс; ЗИ – защитный индекс.

* P=0,05.

Table 1. The anti-corazole effects and toxicity of compounds No.1, No.2, No.3, ethosuximide and 3- (p-isopropoxyphenyl) succinimide.

Note. ЭД₅₀ – 50% effective dose; ЛД₅₀ – 50% lethal dose; ТД₅₀ – 50% neurotoxic dose; ТИ – therapeutic index; ЗИ – protection index.

* P = 0.05

Результаты и их обсуждение

Как показано в **таблице 1**, соединения №1, №2 и №3 имеют выраженный антикоразоловый эффект и превосходят функциональные аналоги в несколько раз; имеют низкую токсичность и высокие терапевтические и защитные индексы. Соединение №2 наиболее активно, ЭД₅₀ = 16 мг/кг по антагонизму с коразолом. Соединение статистически достоверно превосходит этосуксимид в 10 и 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид в 5 раз; является наименее токсичным (ЛД₅₀ = 2300 мг/кг) и наименее нейротоксичным (ТД₅₀ = 660 мг/кг). Терапевтические и защитные индексы соединения превосходят этосуксимид 17 и 13 и 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид – в 6 и 8 раз соответственно. В связи с этим данное соединение было углубленно и всесторонне изучено.

Использовали следующие дополнительные тесты: антагонизм с МЭШ, камфарой, ТСК, пикротоксином, стрихнином (**табл. 2**). Исследуемое соединение по антагонизму с камфорой превосходит 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид в 2,8 и 4 раза соответственно (ЭД₅₀ = 32 мг/кг). По тесту максимального электрошока соединение уступает 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимиду, а этосуксимид не обладает активностью. По антагонизму с ТСК и пикротоксином соединение №2 предупреждает клонические конвульсии в следующих дозах: ЭД₅₀ = 84 мг/кг и 190 мг/кг соответственно, тогда как 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид только увеличивают латентный период наступления конвульсий. Соединение №2 в дозе 150-300 мг/кг увеличивает латентный период стрихниновых судорог.

Соединение	Антагонизм				
	Камфора	Максимальный электрошок	Пикротоксин	Тиосемикарбазидные судороги	Стрихнин
№2	32 (21÷49,8)	Увеличение латентного периода в 3 раза	190 (108,6÷333)	84 (65,6÷108)	Увеличение латентного периода в 1,5 раза
Этосуксимид	131 (100÷171)	152 (109÷213)	Увеличение латентного периода в 1,5 раза	–	152 (109÷213)
3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид	90 (57,0÷142)	110 (80,4÷159)	Увеличение латентного периода в 2 раза	Увеличение латентного периода в 2,3 раза	110 (80,4÷151)

Таблица 2. Сравнительная противосудорожная активность соединения №2 и аналогов по различным судорожным тестам.

Примечание. В таблице представлены ЭД₅₀ – 50% эффективная доза.

Table 2. Comparative anticonvulsant activities of compound No. 2 and its analogs as determined using various seizure tests.

Note. The table shows the ЭД₅₀ – 50% effective dose.

Соединение (доза, мг/кг)	Количество (в течение 5 мин.)		
	Количество горизонтальных перемещений	Количество вертикальных перемещений	Количество обнюхивания ячеек
Контроль	24,2 (15,7÷32,7)	8,5 (4,6÷12,4)	2,0 (1,2÷2,8)
№2 (100)	21,6 (4,1÷39,1)	—	—
№2 (50)	14,2 (5,8÷22,6)	2,8 (1,0÷4,6)	1,6 (0,5÷2,7)
№2 (25)	24,8 (4,8÷41,2)	4,8 (1,1÷8,5)	1,8 (0,2÷3,4)
3-(п-изопропоксифенил) сукцинимид (100)	12,0 (6,2÷17,8)	2,6 (1,6÷3,6)	1,5 (0,6÷2,4)
Этосуксимид (150)	26,8 (15,5÷38,1)	5,6 (2,1÷9,1)	1,6 (0,7÷2,5)
Диазепам (2)	33,6 (29,4÷37,8)	6,4 (5,4÷7,4)	5,0 (3,7÷6,3)

Таблица 3. Влияние соединения № 2 на исследовательскую активность в тесте «открытое поле».

Table 3. Effect of compound No.2 on searching activity in the «open field» test.

рог (3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид более активны по этому тесту). В общем, по спектру противосудорожной активности соединения больше похоже на (3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид, чем на этосуксимид.

Выявленный потенциальный противэпилептический препарат был исследован на психотропную активность. Опыты проводились по разным тестам на мышах и крысах.

В открытом поле (табл. 3) соединение №2 в дозе 50 мг/кг способствует снижению активности горизонтального перемещения животных по сравнению с контрольной группой с 24,2 до 14,2, вертикального перемещения – с 8,5 до 2,8, а обнюхивания ячеек – от 2,0 до 1,6. Аналогичный эффект дает 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид в дозе 100 мг/кг. В этих же условиях диазепам в дозе 2 мг/кг приводит к увеличению активности горизонтальных перемещений и обнюхивания ячеек, а этосуксимид в дозе 150 мг/кг дает эффект, похожий на контроль.

Таким образом, изучение исследовательской активности указывает на то, что соединение №2 вызывает седативный эффект и уменьшает двигательную активность животных, в отличие от диазепама, кото-

рый оказывает активирующее действие. Можно сделать вывод, что модель «открытого поля» указывает на то, что соединение №2 проявляет себя в качестве седативного препарата.

На экспериментальной модели «приподнятый крестообразный лабиринт» введение соединения №2 (табл. 4) в дозах 25 и 50 мг/кг сопровождается отсутствием эффекта, то есть у животных, как и в контроле, присутствует феномен страха. Аналогичная картина наблюдается и с препаратами 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид, этосуксимид и диазепам. Соединение №2 в дозе 100 мг/кг способствует уменьшению времени нахождения мышей в темных рукавах от 257 до 5,6 сек. Число входов в темные рукава не изменяется по сравнению с контролем после введения этосуксимида, 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид, диазепама (2, 10 мг/кг). Однако в дозе 5 мг/кг диазепам увеличивает этот показатель от 6,2 до 11,0.

Соединение №2 в дозах 100 мг/кг и 50 мг/кг способствует уменьшению числа входов в темные рукава. В дозах 50 и 25 мг/кг соединение приводит к уменьшению времени нахождения в центре. Интересно, что доза соединения №2 (100 мг/кг) вызывает

Препарат (доза, мг/кг)	Время нахождения в закрытых рукавах (сек.)	Число входов в закрытые рукава	Время нахождения в центре (сек.)
Контроль	257,4 (224,3÷290,5)	6,2 (3,0÷9,4)	42,6 (8,4÷76,8)
№2 (100)	5,6 (0,6÷10,6)	3,0 (2,2÷3,8)	262,8 (119,8÷326,7)
№2 (50)	244,6 (112,7÷376,5)	2,8 (1,0÷4,6)	9 (3,4÷14,6)
№2 (25)	283,4 (263,2÷303,6)	4,6 (2,5÷8,7)	12,6 (3,0÷22,2)
3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид (200)	272,0 (256,1÷287,8)	8,6 (3,3÷13,9)	28 (12,1÷43,9)
Этосуксимид (200)	245,2 (212,9÷277,5)	8,1 (5,6÷10,6)	52,8 (19,7÷85,9)
Диазепам (10)	291,6 (282,1÷300)	5,8 (3,5÷8,1)	6,8 (4,4÷9,2)
Диазепам (5)	272,2 (250,7÷293,7)	11 (6,1÷15,9)	25,4 (18,0÷32,8)
Диазепам (2)	257,5 (226,2÷288,8)	5,5 (2,7÷8,9)	42,5 (11,2÷73,8)

Таблица 4. Влияние соединения №2 и сравниваемых препаратов на модели «приподнятый крестообразный лабиринт – ПКЛ» (5 мин. исследований).

Table 4. Effects of compound No. 2 and the compared agents on animal behavior in the “elevated cross-shaped maze” model (5 minute run).

Соединение (доза, мг/кг)	Время активного плавания (сек.), латентный период I иммобилизации	Суммарная время иммобилизации (сек.)	Суммарное время активного плавания (сек.)
Контроль	147,5 (116,7÷178,3)	42,8 (28,4÷57,2)	317,2 (302,8÷331,6)
№2 (100)	48 (20÷76)	250 (207,2÷292,8)	110 (67,2÷152,8)
№2 (50)	108 (60,5÷155,5)	147 (100,1÷193,3)	213 (166,1÷259,9)
№2 (25)	162 (112,7÷211,3)	59,6 (36,1÷83,1)	300,4 (277÷323,8)
3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид (200)	45 (14,6÷75,4)	223 (169,5÷276,5)	137 (83,5÷190,5)
Этосуксимид (200)	163 (106,1÷219,9)	98 (25,3÷170,7)	262 (199,9÷324,1)
Хлорид лития (200)	79 (69,8÷88,2)	204,8 (179,9÷229,7)	155,2 (130,3÷180,1)
Хлорид лития (100)	88 (71,8÷104,2)	166,8 (121,6÷212,0)	93,2 (148÷238,4)

Таблица 5. Влияние соединения №2 и контрольных препаратов на «принудительное плавание» (6 мин. исследований).

Table 5. Effect of compound No.2 and the reference agents on «forced swimming» (6 minute run).

Препарат (доза, мг/кг)	Нахождение в светлой камере в течение 1-го дня (сек.)	Нахождение в светлой камере в течение 2-го дня (сек.)
Контроль	3,7 (2,6÷5,0)	4,2 (2,4÷5,0)
№ 2 (50)	4,5 (2,6÷6,4)	48,4 (26,2÷70,0)
Диазепам (2)	3,7 (3,0÷4,5)	2,6 (1,9÷3,8)

Таблица 6. Антиамнестическая активность соединения № 2 и диазепама (P=0,05).

Table 6. Antiamnesic activities of compound No.2 and diazepam (P = 0.05).

эффект, когда животные долго остаются на центральной площади (262,8 вместо 42,6 сек.) и очень мало – в закрытых руках (5,6 сек.). Это может свидетельствовать о некой защитной реакции у соединения «против страха и безысходности».

На модели «принудительного плавания» (табл. 5) у контрольных мышей первая иммобилизация наступает через 147,5 сек. Соединение №2 в дозе 50 мг/кг и особенно 100 мг/кг снижает латентное время иммобилизации до 108 и 48 сек. соответственно. Доза 25 мг/кг соизмерима с контрольными данными. Контрольный препарат 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид действует как соединение №2. Хлорид лития вызывает аналогичные изменения в поведении, в дозах 200 и 100 мг/кг способствует уменьшению времени активного плавания.

Таким образом, после введения исследованных соединений интенсификация спонтанной активности поведения животных приводит к укорочению времени первой иммобилизации и увеличению суммарного времени иммобилизации. Вполне возможно, что действие антиманиакальных препаратов (в частности солей лития), применяемых в клинике при биполярных расстройствах, можно моделировать в эксперименте вышеуказанными явлениями [15].

На модели электрошоковой ретроградной амнезии (табл. 6) контрольные крысы в 1-й и 2-й день экс-

перимента почти весь период сидят в темном отделении (176,3 сек.) и всего 4,2 сек. в светлом отделении. Однако соединение №2 на второй день эксперимента приводит к увеличению времени воспроизводства рефлекса у животных, которое рассматривается как проявление антиамнестического явления. Фактически, после введения соединения №2 у крыс через один день время нахождения в светлом отсеке возрастает до 48,4 сек. вместо 4,2 сек. в контроле. Эти значения статистически достоверно отличаются от контрольных показателей и могут указывать на активацию функции амнезии животных. В отличие от нового соединения, диазепам в таких же условиях даже приводит к снижению поведенческих показателей по сравнению с контролем (см. табл. 6). В связи с этим соединение №2 отличается от известного соединения диазепама по антиамнестическому эффекту.

Таким образом, у вновь синтезированных 3-замещенных производных бензотиенопиримидинов выявлена высокая противосудорожная активность, особенно по тесту коразоловых судорог. Соединения превосходят известные, используемые в медицинской практике препараты 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид. Отобранное среди них соединение №2 может найти применение как противосудорожный препарат с психотропными свойствами.

Литература:

- Vogel H. G., Vogel W. H. Psychotropic and neurotropic activity. In: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Ed. H. E. Vogel. Springer. Berlin and N.Y. 2008; 569-874.
- Robert M. A. Hirschfeld: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, 2nd Edition, in American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders 2004. 2011; 82.
- Shnute M. E., Brideau R. J., Collier S. A., Cudahy M. M., Hopkins T. A., Knechtel M. L., Oien N. L., Sackett R. S., Scott A., Stephan M. L., Wathen, M. W., Wriefer J. Med. Chem Lett. 2008; 18: 3856-3859.
- Gineinah M. M., Nasr M. N. A., Badr S. M. I., El-Husseiny W. M. Med. Chem. Res. 2013; 22: 3943-3942.
- Jiang N., Deng X. K., Li F. N., Quan Z. Sh., Iranian J. Pharm. Res. 2012; 11: 799-806.
- Baraladi P. G., Cacciari B., Moro S., Spalluto G., Pastorin G., Da Ros T., Klotz K. N., Varani K., Gessi S., Borea P. A. J. Med. Chem. 2002; 45: 770-780.
- Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Акопян А. Ш., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Пароникян Р. Г. Химико-фармацевтический журнал. 2007; 41 (9): 14-16.
- Пароникян Е. Г., Акопян А. Ш., Норавян А. С., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Акопян А. Г. Химико-фармацевтический журнал. 2010; 44 (4): 19-21.
- Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание (пер. с англ. под ред. И. В. Белозерцовой, Д. В. Блинова, М. С. Красильниковой. М.: ИРБИС. 2017; 336 с.
- Джагацпаян И. А., Пароникян Р. Г., Назарян И. М., Акопян А. Г. Медицинская наука в Армении. 2006; 4: 14-19.
- Behavioral and Cognitive Effects of anticonvulsant Therapy (RE 9537). Polrey statement. 1995; 96 (3): 538-540.
- Болдырев А. И. Журнал неврологии и психиатрии. 1998; 7: 9-11.
- Pelow S., File S. E. Pharmacol. Biochem. and Behav. 1986; 24 (3): 525-529.
- Porsolt R. D. et al. Eur. J. Pharmacol. 1978; 47: 379-391.
- Martindal: The Complete Drug Reference. 36 edition, 2009. N.Y.: The Pharmaceutical Press. 3694 p.
- Buresh J., Bureshova O. J. compphysiol. psychol. 1963; 756: 286-272.
- Covanis A., Gupta A., Jeavons P. Epilepsia. 1982; 23: 693-720.
- Dunham N. W., Miya T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. 1957; 46 (3): 208-209.
- Беленький М. Л. Количественная оценка фармакологического эффекта. М. 1961; 152 с.

References:

- Vogel H. G., Vogel W. H. Psychotropic and neurotropic activity. In: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Ed. H. E. Vogel. Springer. Berlin and N.Y. 2008; 569-874.
- Robert M. A. Hirschfeld: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, 2nd Edition, in American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders 2004. 2011; 82.
- Shnute M. E., Brideau R. J., Collier S. A., Cudahy M. M., Hopkins T. A., Knechtel M. L., Oien N. L., Sackett R. S., Scott A., Stephan M. L., Wathen, M. W., Wriefer J. Med. Chem Lett. 2008; 18: 3856-3859.
- Gineinah M. M., Nasr M. N. A., Badr S. M. I., El-Husseiny W. M. Med. Chem. Res. 2013; 22: 3943-3942.
- Jiang N., Deng X. K., Li F. N., Quan Z. Sh., Iranian J. Pharm. Res. 2012; 11: 799-806.
- Baraladi P. G., Cacciari B., Moro S., Spalluto G., Pastorin G., Da Ros T., Klotz K. N., Varani K., Gessi S., Borea P. A. J. Med. Chem. 2002; 45: 770-780.
- Paronikyan E. G., Noravyan A. S., Akopyan A. Sh., Dzhagatspanyan I. A., Nazaryan I. M., Paronikyan R. G. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* (in Russian). 2007; 41 (9): 14-16.
- Paronikyan E. G., Akopyan A. Sh., Noravyan A. S., Dzhagatspanyan I. A., Nazaryan I. M., Akopyan A. G. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* (in Russian). 2010; 44 (4): 19-21.
- Guidelines for the content and use of laboratory animals. The eighth edition (translated from English, edited by IV Belozertsova, DV Blinov, MS Krasil'shchikova [*Rukovodstvo po soderzhaniiyu i ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh. Vos'moe izdanie* (per. s angl. pod red. I. V. Belozertsovoi, D. V. Blinova, M. S. Krasil'shchikovoi) (in Russian)]. Moscow: IRBIS. 2017; 336 s.
- Dzhagatspanyan I. A., Paronikyan R. G., Nazaryan I. M., Akopyan A. G. *Meditsinskaya nauka v Armenii*. 2006; 4: 14-19.
- Behavioral and Cognitive Effects of anticonvulsant Therapy (RE 9537). Polrey statement. 1995; 96 (3): 538-540.
- Boldyrev A. I. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* (in Russian). 1998; 7: 9-11.
- Pelow S., File S. E. *Pharmacol. Biochem. and Behav.* 1986; 24 (3): 525-529.
- Porsolt R. D. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1978; 47: 379-391.
- Martindal: The Complete Drug Reference. 36 edition, 2009. N.Y.: The Pharmaceutical Press. 3694 p.
- Buresh J., Bureshova O. J. *compphysiol. psychol.* 1963; 756: 286-272.
- Covanis A., Gupta A., Jeavons P. *Epilepsia*. 1982; 23: 693-720.
- Dunham N. W., Miya T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* 1957; 46 (3): 208-209.
- Belen'kii M. L. Quantitative assessment of the pharmacological effect [*Kolichestvennaya otsenka farmakologicheskogo effekta* (in Russian)]. Moscow. 1961; 152 s.

Сведения об авторе:

Пароникян Рузанна Гарниковна – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник Института тонкой органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. Адрес: пр. Азатутян, д. 26, г. Ереван, Армения, 0014. E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru.

About the author:

Paronikyan Ruzanna Garnikovna – PhD, Associate Professor, Senior researcher, Institute of fine organic chemistry named after A. L. Mnjoyan, Scientific technological center of organic and pharmaceutical chemistry of NAS of the Republic of Armenia. Address: pr. Azatutyan, 26, Erevan, Armeniya, 0014. E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru.

ДЕПРЕССИИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА, СИМПТОМАТИКА И ТЕРАПИЯ

Калинин В. В., Железнова Е. В., Земляная А. А., Соколова Л. В.,
Субботин К. Ю.

ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Резюме

В работе излагаются современные данные по факторам риска, патогенезу, психопатологической симптоматике и терапии депрессий у больных эпилепсией. Депрессии преимущественно возникают у больных височной эпилепсией. Латерализация фокуса не имеет однозначного значения, хотя литературные данные говорят, что депрессия чаще возникает при левосторонних фокусах. Депрессивные эпизоды при эпилепсии по своим внешним проявлениям могут быть совершенно аналогичны любому аффективному расстройству. Лечение депрессии проводят, не отменяя терапии противоэпилептическими препаратами, которые различаются между собой влиянием на течение депрессии. При этом вальпроаты, карбамазепин, окскарбазапепин и ламотрижин не усугубляют депрессию. Все они, несмотря на различия в механизмах действия, имеют общий компонент – в виде повышения концентрации серотонина в ЦНС. Особыми преимуществами среди перечисленных выше препаратов обладают вальпроаты.

Ключевые слова

Эпилепсия, депрессии, факторы риска, психопатологическая картина, терапия депрессий.

Статья поступила: 23.06.2017 г.; в доработанном виде: 17.08.2017 г.; принята к печати: 04.10.2017 г.

Конфликт интересов

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

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Калинин В. В., Железнова Е. В., Земляная А. А., Соколова Л. В., Субботин К. Ю. Депрессии при эпилепсии: распространенность, факторы риска, симптоматика и терапия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 47-53. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.047-053.

DEPRESSIONS IN EPILEPSIA: PREVALENCE, RISK FACTORS, SYMPTOMS AND THERAPY

Kalinin V. V., Zheleznova E. V., Zemlyanaya A. A., Sokolova L. V., Subbotin K. Yu.

Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

The paper reviews the current data on the risk factors, pathogenesis, psychopathological symptoms and therapy of depression in patients with epilepsy. Depression predominantly occurs in patients with temporal epilepsy. The lateralization of the focus cannot be readily interpreted, although the literature indicates that depression occurs more often with left-sided foci. In their external manifestations, the episodes of depression in epilepsy can be fully the same as in any affective disorder. Treatment of depression is carried out without canceling therapy with antiepileptic drugs; the latter may have different impacts on the course of depression. In this respect, valproate, carbamazepine, oxcarbazepine, and lamotrigine do not exacerbate depression. All of them, despite the differences in their mechanisms of action, have a common component – an increase in the serotonin level in the central nervous system. Among the drugs listed above, valproate is especially beneficial.

Key words*Epilepsy, depression, risk factors, psychopathology, depression therapy.***Received:** 23.06.2017; **in the revised form:** 17.08.2017; **accepted:** 04.10.2017.**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citationKalinin V. V., Zheleznova E. V., Zemlyanaya A. A., Sokolova L. V., Subbotin K. Yu. Depressions in epilepsy: prevalence, risk factors, symptoms and therapy. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (3): 47-53 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.047-053.**Corresponding author**

Address: ul. Poteshnaya, 3, Moscow, Russia, 107076.

E-mail address: doct.kalinin@mail.ru (Kalinin V. V.).

Психиатрическая коморбидность преимущественно в форме аффективных и тревожных расстройств считается одним из наиболее частых осложнений эпилепсии. Это касается большей части больных с парциальными формами эпилепсии и особенно больных с височной эпилепсией (ВЭ).

Распространенность

Данные некоторых эпидемиологических исследований показывают, что распространенность аффективных расстройств и депрессий, в частности, среди больных эпилепсией достигает 22-64%, тогда как в общей популяции она составляет всего лишь 12-16%. На пониженное настроение жалуется около 80% больных эпилепсией [1,2].

Следует отметить, что между депрессией и эпилепсией существуют двусторонние связи. Это означает, что не только у больных эпилепсией существует повышенный риск развития депрессии, но и, наоборот, у лиц с первичным диагнозом депрессии высок риск развития эпилепсии [3,4]. Так, в исследовании Forsgren L. с соавт. [3] наличие депрессии в анамнезе в 6 раз повышало риск появления эпилепсии по сравнению с контрольными лицами. В исследовании Hesdorffer D. C. с соавт. [4] с дизайном «случай-контроль» в выборке больных не моложе 55 лет частота депрессии, предшествующей эпилепсии, была в 3,7 раза выше, чем в контрольной группе лиц, не страдающих эпилепсией. На основании этих данных можно сделать предположение, что депрессия и эпилепсия имеют некоторые общие механизмы в их развитии.

Факторы риска**Типы припадков и формы эпилепсии**

Данные о возможном взаимоотношении между формами эпилепсии и развитием депрессии остаются,

как правило, недостаточно ясными и даже противоречивыми. Ни один специфический подтип эпилепсии не показал большей частоты преобладания депрессии по сравнению с другими, и существует тенденция к преобладанию депрессий у больных с височной эпилепсией (ВЭ). Так, Perini и соавт. [5] показали, что больные с ВЭ характеризуются более высокой частотой аффективных и личностных расстройств по сравнению с лицами, страдающими юношеской миоклонической эпилепсией.

Полагают, что парциальные формы эпилепсии и ВЭ, в частности, представляют группу факторов риска для развития депрессии. Так, Quiske и соавт. [6] обнаружили, что больные ВЭ с медиотемпоральным склерозом в большей степени предрасположены к развитию депрессии. В целом, можно считать, что больные со сложными парциальными припадками склонны в наибольшей мере к развитию депрессии [5,6].

Депрессия может возникнуть во время длительного периода контроля над приступами (при их отсутствии), что объясняется сниженной возбудимостью мозговых нейронов при продолжающейся терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП). Аналогично, возникновение постиктальной депрессии, описанной Blumer [7], объясняется тормозными механизмами, которые постепенно развиваются в ответ на сохраняющееся нейрональное возбуждение, вызванное припадками [8,9]. Немаловажно, что больные эпилепсией обычно совершают суицидальные попытки во время депрессивного или дисфорического состояния в постиктальном или интериктальном периоде [8,9].

Сторона фокуса

Считается, что левосторонняя локализация фокуса, при ВЭ особенно, представляет фактор риска для развития депрессии, поскольку в этих случаях может

возникать так называемый феномен гипофронтальности [10,11]. С другой стороны, полагают, что так называемая эндогенная (рекуррентная) депрессия связана со сниженным функциональным состоянием лобных отделов мозга. Поэтому гипофронтальность может рассматриваться как необходимое условие для развития депрессии у больных ВЭ с левосторонним фокусом [10,11]. Эти данные снова позволяют предположить, что депрессивное расстройство у больных эпилепсией обусловлено дисфункцией фронтальных отделов мозга в связи с фокусом эпилептической активности в левой височной доле, и данные из нейропсихологических исследований подтверждают это предположение [10,11]. Все эти данные раскрывают значение стороны фокуса в происхождении депрессии при эпилепсии, и левосторонний фокус при ВЭ является особым фактором риска для развития депрессии.

Тем не менее, депрессия может возникать и при правосторонних фокусах [12,13]. Очевидно, что психопатологические проявления депрессии у больных с левосторонней и правосторонней локализацией фокуса могут иметь различия, хотя специальных исследований по этой проблеме еще выполнено не было.

Интересно, что частота левосторонних фокусов при ВЭ выше правосторонних в 2-3 раза [15,16]. Это означает, что депрессивные расстройства при ВЭ могут возникнуть с большей вероятностью, что может повлечь за собой суицидальное поведение.

Напротив, еще Flor-Henry [12] показал, что депрессивные расстройства при эпилепсии выявляются более часто при правосторонних фокусах, тогда как психозы шизоформной структуры – при левосторонних фокусах. Эти находки были подтверждены и другими авторами. Так, в одной из наших предыдущих работ мы показали, что больные ВЭ с правосторонними фокусами более склонны к развитию депрессии, тогда как у больных с левосторонними фокусами чаще диагностируется тревожное расстройство [13].

С другой стороны, Kanner [1] и Manchanda и соавт. [14] вообще отрицают какую-либо связь между стороной фокуса и развитием депрессии.

Основываясь на приведенных выше данных, можно прийти к заключению, что роль латерализации фокуса как фактора риска в развитии депрессии у больных эпилепсией не должна преувеличиваться и при этом должны приниматься в расчет некоторые другие факторы. Так, отдельные личностные особенности, такие как алекситимия и моторная латерализация (рукость) также имеют значения для развития депрессии [15].

Общие нейрохимические механизмы при депрессии и эпилепсии

Считается, что метаболизм серотонина вовлечен не только в патогенез депрессии, но и тревожных

расстройств, навязчивостей, агрессии и эпилепсии [15-24]. Имеющие отношение к этой проблеме данные показывают, что у больных депрессией, особенно с суицидальным поведением, наблюдается снижение концентрации главного метаболита серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости.

Общее признание роли серотонина в патогенезе эпилепсии основано на данных экспериментальных исследований в лабораторных условиях и клинических наблюдениях. Так, у генетически чувствительных к судорогам мышей, служащих экспериментальной моделью генерализованных припадков, отмечается снижение концентрации серотонина в мозге и снижение активности триптофан-гидроксилазы [21,22]. Более того, препараты, облегчающие передачу серотонина, тормозят развитие судорог на животных моделях эпилепсии [22]. Напротив, снижение концентрации серотонина в мозге приводит к повышению судорожной готовности как в экспериментальных моделях на животных, так и человека [21,22].

Полагают, что истощение запасов серотонина приводит к снижению нейрогенеза, тогда как применение антидепрессантов (главным образом СИОЗС), напротив, повышает уровень серотонина в мозге и тем самым облегчает процессы нейропластичности и нейрогенеза [20]. Это можно было наблюдать в исследованиях с применением ПЭТ, в которых использовался аналог аминокислоты триптофана – α -[11C]метил-L-триптофан (АМТ). При этом повышение процессов нейрогенеза у больных эпилепсией, с повышением захвата АМТ в гиппокампе может объяснить его нормальный уровень у этих больных [20].

Важно, что сниженный объем гиппокампа и сниженное связывание рецепторами 5-HT_{1A} в медиотемпоральной коре и области шва также было установлено у больных депрессиями [20,24].

Серотонинергические механизмы, очевидно, представляют общее патогенетическое звено между эпилепсией и депрессией. Исследование Gilliam и соавт. [25] в целом подтверждают это. Авторы исследовали эпилепсию и тяжесть депрессии у 62 больных с резистентной височной эпилепсией и обнаружили, что среди больных с аномальными картинами ПЭТ (55 человек) тяжесть депрессии по шкале Beck Depression Inventory была выше, чем в группе больных с нормальными результатами ПЭТ (9,7+ -8,5 vs. 1,8+ -2,6; $p < 0,01$).

Очевидно, что депрессия и эпилепсия у некоторых больных могут рассматриваться как одна болезнь, и серотонин, вероятно, является общим звеном между этими двумя диагностическими категориями.

Помимо серотонина некоторые другие нейротрансмиттеры, такие как норадреналин, дофамин, ГАМК и глутаминовая кислота, могут принимать участие в патогенезе эпилепсии и депрессии [1,2].

Конструкт (шкала)	Соматизация	Обсессии	Чувствительность	Депрессия	Тревога	Враждебность	Фобии	Параноидные переживания	Психотическая симптоматика
Соматизация	—	0,68	0,40	0,39	0,78	0,51	0,44	0,49	0,62
Обсессии		—	0,81	0,84	0,78	0,74	0,71	0,68	0,65
Чувствительность			—	0,80	0,67	0,62	0,72	0,77	0,43
Депрессия				—	0,60	0,79	0,53	0,52	0,65
Тревога					—	0,74	0,62	0,77	0,68
Враждебность						—	0,34	0,64	0,78
Фобии							—	0,55	0,34
Параноидные переживания								—	0,51
Психотическая симптоматика									—

Таблица 1. Корреляции конструктов (шкал) SCL-90 у больных височной эпилепсией с левосторонним фокусом.

Примечание. Статистически значимые значения коэффициентов корреляции; ($p < 0,05$) отмечены жирным шрифтом.

Table 1. Correlations of constructs (scores) of SCL-90 in patients with temporal epilepsy with the left-sided focus.

Note. Statistically significant values of correlation coefficients; ($p < 0.05$) are marked in bold.

Психопатологическая симптоматика

Аффективные расстройства при эпилепсии, как правило, своевременно не распознаются и больные не получают адекватной терапии [1,2,7]. Одна из причин такой недостаточной диагностики, как указывает Kanner [1,2,25], заключается в неадекватной оценке клиницистами и больными депрессивного состояния, которое трактуется в качестве «нормальной реакции» на эпилепсию как болезнь и на стигматизацию, вызванную эпилепсией. Тем не менее, результаты недавно опубликованного исследования, проведенного Attarian с соавт. [27], показывают, что частота припадков не коррелирует с тяжестью депрессии, и отсутствие приступов не может защитить больных эпилепсией от развития депрессии и, следовательно, суицидальности.

Полагают, что так называемая интериктальная депрессия является наиболее частым проявлением аффективных нарушений при эпилепсии. Важно, что депрессивные эпизоды при эпилепсии по своим внешним проявлениям могут быть совершенно аналогичны любому аффективному расстройству, представленному в МКБ-10 и DSM-IV. Тем не менее, как указывает Kanner (2005) [1], многие случаи интериктальной депрессии не удовлетворяют ни одному из критериев для аффективной патологии в DSM-IV, и не менее 50% депрессивных эпизодов при эпилепсии должны расцениваться как атипичная депрессия [9].

Многие авторы однозначно сходно описывают общие психопатологические характеристики интериктальной депрессии как множественные сложные сочетания признаков депрессии, тревоги, раздражительности и вегетативной симптоматики. У некото-

рых больных клинические проявления интериктальной депрессии включают характеристики, типичные для так называемых эндогенных депрессий. Эта симптоматика включает чувство малоценности, так называемую витальную тоску, самоупреки, идеи самоуничижения и самообвинения и суицидальные мысли. В подобных тяжелых случаях депрессии часто факт заболевания эпилепсией больше не имеет значения для самого больного по сравнению с другими переживаниями. Такие депрессии часто приобретают хроническое течение и могут перемежаться с улучшением настроения (светлые периоды настроения) длительно до нескольких дней [1,2,26]. Общий стереотип развития депрессии в этих случаях весьма напоминает дистимию.

Результаты нашего собственного исследования [28] показывают, что у депрессивной симптоматики имеются множественные связи с другими психопатологическими признаками у больных эпилепсией. При этом возникают различные в своих феноменологических проявлениях картины в зависимости от стороны фокуса эпилептической активности (табл. 1-3). Так, при правосторонних фокусах (см. табл. 2) имеются более тесные связи между депрессией и тревогой, соматизацией и чувствительностью по шкале SCL-90, тогда как при левосторонних фокусах (см. табл. 1) связи между этими признаками менее выражены, то есть они более разобщены между собой и возникают как бы независимо друг от друга. Напротив, связь между депрессией и навязчивостями более сильно выражена при левосторонних фокусах.

Иными словами, правополушарные фокусы обуславливают менее дифференцированную картину депрессивно-тревожных синдромов с выраженным

Конструкт (шкала)	Соматизация	Обсессии	Чувствительность	Депрессия	Тревога	Враждебность	Фобии	Параноидные переживания	Психотическая симптоматика
Соматизация	—	0,80	0,73	0,77	0,85	0,62	0,58	0,73	0,86
Обсессии		—	0,69	0,69	0,77	0,59	0,65	0,83	0,93
Чувствительность			—	0,75	0,58	0,55	0,49	0,68	0,75
Депрессия				—	0,85	0,80	0,28	0,80	0,66
Тревога					—	0,78	0,51	0,87	0,80
Враждебность						—	0,22	0,71	0,60
Фобии							—	0,59	0,73
Параноидные переживания								—	0,79
Психотическая симптоматика									—

Таблица 2. Корреляции конструктов (шкал) SCL-90 у больных височной эпилепсией с правосторонним фокусом.

Примечание. Статистически значимые значения коэффициентов корреляции; ($p < 0,05$) отмечены жирным шрифтом.

Table 2. Correlations of constructs (scores) of SCL-90 in patients with temporal epilepsy with the right-sided focus.

Note. Statistically significant values of correlation coefficients; ($p < 0.05$) are marked in bold.

соматическим компонентом, тогда как при левополушарных фокусах аффекты депрессии и тревоги возникают в более разобщенном виде с наличием обсессивного компонента [28].

Категория интериктального дисфорического расстройства (ИДР) имеет большое значение, поскольку встречается часто у больных эпилепсией. К сожалению, данная диагностическая категория отсутствует в МКБ-10, хотя характеризуется устойчивым набором признаков, описанных Blumer [7,8,29]. ИДР включает следующие восемь признаков: раздражительность, депрессивное настроение, анергия, бессонница, болевая симптоматика, тревога, фобические опасения и эйфория. Важно отметить, что ИДР переживается больными эпилепсией субъективно как более тяжелое расстройство, чем припадки.

Лечение депрессии при эпилепсии

Для снижения риска развития депрессии, прежде всего, необходимо тщательно рассмотреть психотропные свойства антиэпилептических препаратов (АЭП) в смысле их влияния на настроение у больных эпилепсией.

Существует, по крайней мере, пять АЭП с оптимальной комбинацией психотропных свойств, что позволяет снизить риск развития депрессии при эпилепсии. Эти препараты включают вальпроаты, карбамазепин, окскарбазепин, прегабалин и ламотриджин. Все эти препараты имеют различия в их механизме действия за исключением серотонинергического эффекта, что сближает их с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) [30].

Из названных препаратов особыми преимуществами обладают вальпроаты, поскольку в одной

из выполненных работ ранее было показано, что существует статистически значимая отрицательная корреляция ($r = -0,23$; $p = 0,02$) между уровнем суточной дозы Депакина и суицидальным поведением, которое само по себе свидетельствует о глубокой депрессии [30,31].

В недавно выполненных исследованиях других авторов также подтвержден благоприятный профиль действия вальпроатов на настроение у больных эпилепсией. Так, вальпроаты, в отличие от ламотриджина и леветирацетама, практически не вызывали депрессии, гневливого аффекта, нервозности (ажитации), нарушений сна и трудностей с концентрацией внимания [32].

Аналогично этому в исследовании Wieschmann и Baker [33] было установлено, что вальпроаты, в отличие от леветирацетама, не способствуют развитию гневливого аффекта и практически не вызывают депрессии, которая чаще наблюдалась при применении монотерапии карбамазепином.

В целом можно считать, что следует избегать назначения препаратов, которые нарушают настроение и за счет этого запускают депрессию и тревогу. Среди них следует назвать фенобарбитал, фенитоин, топирамат, тиагабин, вигабатрин и леветирацетам, хотя, все они различаются между собой по способности вызывать депрессию [30]. Клиницисты должны быть более внимательны к аффективным нарушениям различной модальности у больных эпилепсией во время применения новых АЭП.

Если наличие сопутствующей депрессии у больных эпилепсией становится очевидным, тогда необходимо включить в терапевтическую программу антидепрессанты. Стандартных и единых критериев

Конструкт (шкала)	Соматизация	Обсессии	Чувствительность	Депрессия	Тревога	Враждебность	Фобии	Параноидные переживания	Психотическая симптоматика
Соматизация	—	0,46*	0,58	0,72**	0,78	0,52	0,6	0,30*	0,53*
Обсессии		—	0,58**	0,54**	0,47**	0,41**	0,47	0,41*	0,50*
Чувствительность			—	0,77	0,73	0,79	0,77	0,66	0,75
Депрессия				—	0,82	0,71	0,7	0,59	0,83
Тревога					—	0,64	0,7	0,46*	0,64
Враждебность						—	0,8	0,71	0,83
Фобии							—	0,74	0,77
Параноидные переживания								—	0,76
Психотическая симптоматика									—

Таблица 3. Корреляции конструктов (шкал) SCL-90 у больных височной эпилепсией с билатеральными фокусами.

Примечание. Статистически значимые значения коэффициентов корреляции; ($p < 0,05$) отмечены жирным шрифтом.

* Статистически значимые различия в корреляциях между группой с двусторонними фокусами и группой с правосторонним фокусом.

** Статистически значимые различия в корреляциях между группой с двусторонними фокусами и группой с левосторонним фокусом.

Table 3. Correlations of constructs (scores) of SCL-90 in patients with temporal epilepsy with bilateral foci.

Note. Statistically significant values of correlation coefficients; ($p < 0.05$) are marked in bold.

* Statistically significant differences in the correlations between the bilateral foci group and the right-sided focus group.

** Statistically significant differences in the correlations between the bilateral foci group and the left-sided focus group.

по выбору антидепрессантов в этих случаях не существует, за исключением того, что выбираемый препарат не должен снижать порога судорожной готовности. В связи с этим не следует назначать такой антидепрессант, как мапротилин.

Среди других антидепрессантов более предпочтительной является группа СИОЗС, поскольку их антиэпилептические свойства были доказаны в некоторых экспериментальных исследованиях на животных. В этой связи данная группа антидепрессантов рассматривается в качестве первой линии выбора у больных эпилепсией [1,2]. Среди этой группы такие

препараты как пароксетин (10-60 мг/сут.), сертралин (25-200 мг/сут.), циталопрам (10-60 мг/сут.) и эсциталопрам (5-30 мг/сут.) обладают достаточной эффективностью.

Следует избегать назначения циталопрама в чрезмерно высоких дозах, поскольку описано развитие судорожных состояний при дозах, превышающих 600 мг/сут. [34,35].

Группа трициклических антидепрессантов (АТС) может вызывать холинолитические побочные эффекты и это ограничивает применение АТС у больных пожилого и старческого возраста [1,2,5-8].

Литература/References:

- Kanner A. Depression in neurological disorders. Lundbeck Institute, Cambridge Medical Communication Ltd. 2005; 161 p.
- Kanner A. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis, and aggression in epilepsy. *Epilepsia*. 2004; 45 (2): 22-27.
- Forsgren L., Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Research*. 1990; 6: 66-81.
- Hesdorffer D. C., Hauser W. A., Annegers J. F. et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurology*. 2000; 47: 246-249.
- 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.
- Quiske A., Helmstaedter C., Lux S. et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Research*. 2000; 39: 121-125.
- Blumer D. Postictal depression: significance for the neurobehavioral disorder of epilepsy. *Epilepsy*. 1992; 5: 214-219.
- Blumer D. P. Interictal Dysphoric Disorder In: Behavioral aspects of epilepsy. Principles and practice (Eds. S. C. Schachter, G. L. Holmes, D. G. A. Kasteleijn-Nolst Trenite). New York. 2008; 209-217.
- Mendez M. F., Cummings J. L., Benson D. F. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurology*. 1986; 43: 766-770.
- Victoroff J. I., Benson F., Grafton S. T. et al. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol*. 1994; 51: 155-163.
- Flor-Henry P. Psychosis and temporal lobe epilepsy: a controlled investigation. *Epilepsia*. 1969; 10: 363-395.
- Kalinin V. V., Polyanskiy D. A. Focus laterality and interictal psychiatric disorder

- in temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2009; 18 (3): 176-179.
13. Manchanda R., Schaefer B., McLachlan et al. Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 61 (1): 82-89.
 14. Kalinin V.V., Zemlyanaya A.A., Krylov O.E., Zhelezнова E.V. Handedness, alexithymia, and focus laterality as risk factors for psychiatric comorbidity in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2010; 17 (3): 389-394.
 15. Asberg M., Thoren P., Traskman L. et al. "Serotonin depression" – a biochemical subgroup within the affective disorder? *Science*. 1976; 191: 478-480.
 16. Asberg M., Traskman L., Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33: 1193-1197.
 17. Brown G.L., Ebert M.E., Goyer P.F. et al. Aggression, suicide and serotonin: Relationships to CSF amine metabolites. *Am.J.Psychiatry*. 1982; 139: 741-746.
 18. Brown G.L., Goodwin F.K., Ballenger J.C. et al. Aggression in human correlates with cerebrospinal fluid metabolites. *Psychiatry Res*. 1979; 1: 131-139.
 19. Maynert E., Marczyński T., Browning R. The role of neurotransmitters in the epilepsies. *Adv Neurology*. 1975; 13: 79-1147.
 20. Chugani H.T., Chugani D.C. Imaging of serotonin mechanisms in epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2005; 5 (6): 201-206.
 21. Dailey J.W., Reigel C.E., Mishra P.K. et al. Neurobiology of seizure predisposition in the genetically epilepsy-prone rat. *Epilepsy Research*. 1989; 3: 317-320.
 22. Statnick M.A., Daile J.W., Jobe P.C. et al. Abnormalities in brain serotonin concentration, high-affinity uptake, and tryptophan hydroxylase activity in severe-seizure genetically epilepsy-prone rats. *Epilepsia*. 1996; 37: 311-321.
 23. Louw D., Sutherland G.B., Glavin G.B. et al. A study of monoamine metabolism in human epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 1989; 16: 394-397.
 24. Drevets W.C., Frank E., Price J.C. et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological Psychiatry*. 1999; 46: 1375-1387.
 25. Gilliam F., Santos J., Vahle V. et al. Depression in Epilepsy: Ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia*. 2004; 45 (2): 28-33.
 26. Kanner A., Nieto J. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology*. 1999; 53 (2): 26-32.
 27. Attarian H., Vahle V., Carter J., Hykes E., Gilliam F. Relation between Depression and Intractability of Seizures. *Epilepsy & Behav*. 2003; 4: 298-301.
 28. Kalinin V.V., Zhelezнова E.V., Sokolova L.V., Zemlyanaya A.A., Subbotin K.Y. Focus laterality and interface between depression and anxiety in patients with temporal lobe epilepsy. *Epileptology. The modern state of science*. 2016; 145-155.
 29. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harvard Rev Psychiatry*. 2000; 8 (1): 8-17.
 30. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? *Drug Safety*. 2007; 30 (2): 123-142.
 31. Kalinin V., Polyanskiy D. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005; 6: 424-429.
 32. Kowski A.B., Weissinger F., Gaus V., Fidzinski P., Losch F., Holtkamp M. Specific adverse effects of antiepileptic drugs – A true-to-life monotherapy study. *Epilepsy & Behavior*. 2016; 54: 150-157.
 33. Wiesmann U.C., Baker G. Efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs- an internet study. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135: 533-539.

Сведения об авторах:

Калинин Владимир Вениаминович – д.м.н., профессор, руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «МНИИП» Минздрава России – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. Адрес: ул. Потешная, д. 3, Москва, Россия, 107076. E-mail: doct.kalinin@mail.ru.

Железнова Елена Валерьевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «МНИИП» Минздрава России – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. Адрес: ул. Потешная, д. 3, Москва, Россия, 107076. E-mail: e_zheleznova@mail.ru.

Земляная Анна Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «МНИИП» Минздрава России – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. Адрес: ул. Потешная, д. 3, Москва, Россия, 107076. E-mail: a_zemlyanaya@mail.ru.

Соколова Людмила Васильевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «МНИИП» Минздрава России – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. Адрес: ул. Потешная, д. 3, Москва, Россия, 107076.

Субботин Кирилл Юрьевич – младший научный сотрудник отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «МНИИП» Минздрава России – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. Адрес: ул. Потешная, д. 3, Москва, Россия, 107076. E-mail: katatonik@list.ru.

About the authors:

Kalinin Vladimir Veniaminovich – MD, Professor, Head of the Department of exogenous-organic disorders and epilepsy, the Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky. Address: ul. Poteshnaya, 3, Moscow, Russia, 107076. E-mail: doct.kalinin@mail.ru.

Zheleznova Elena Valer'evna – MD, Leading Researcher at the Department of exogenous-organic disorders and epilepsy, the Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky. Address: ul. Poteshnaya, 3, Moscow, Russia, 107076. E-mail: e_zheleznova@mail.ru.

Zemlyanaya Anna Aleksandrovna – PhD, Senior Researcher at the Department of exogenous-organic disorders and epilepsy, the Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky. Address: ul. Poteshnaya, 3, Moscow, Russia, 107076. E-mail: a_zemlyanaya@mail.ru.

Sokolova Lyudmila Vasil'evna – PhD, Senior Researcher at the Department of exogenous-organic disorders and epilepsy, the Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky. Address: ul. Poteshnaya, 3, Moscow, Russia, 107076.

Subbotin Kirill Yur'evich – Junior Researcher at the Department of exogenous-organic disorders and epilepsy, the Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky. Address: ul. Poteshnaya, 3, Moscow, Russia, 107076. E-mail: a_zemlyanaya@mail.ru.

СВЯЗЬ ЭПИЛЕПСИИ И РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Маслова Н. Н., Скоробогатова В. А., Юрьева Н. В., Маслов Н. Е.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

Резюме

Роль эпилепсии в развитии расстройств аутистического спектра (РАС) не до конца изучена, но эпилепсия детского возраста часто выявляется у пациентов с ранним детским аутизмом и может прогрессировать в дальнейшем. Одновременное наличие двух заболеваний у ребенка изменяет клиническую картину и требует особых подходов к лечению. Дискутабельными остаются этиология аутизма и его возможные связи с эпилепсией и другими патологическими состояниями. В статье представлен обзор и обобщены результаты недавних исследований по данной проблеме.

Ключевые слова

Расстройства аутистического спектра, эпилепсия, генетические заболевания, ЭЭГ, туберозный склероз.

Статья поступила: 04.08.2017 г.; в доработанном виде: 29.09.2017 г.; принята к печати: 05.10.2017 г.

Конфликт интересов

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

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Маслова Н. Н., Скоробогатова В. А., Юрьева Н. В., Маслов Н. Е. Связь эпилепсии и расстройств аутистического спектра. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 54-63. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.054-063.

CONNECTION BETWEEN EPILEPSY AND AUTISM SPECTRUM DISORDER

Maslova N. N., Skorobogatova V. A., Yur'eva N. V., Maslov N. E.

FSBEI HE "Smolensk State Medical University" of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk

Summary

The role of epilepsy in developing autism spectrum disorders (ASD) is not well understood. According to some reports, epilepsy of early childhood is often found in patients with autism of early childhood. In such children, epilepsy can progress at later periods, while the presence of both disorders in one child has a specific clinical pattern and requires specific treatment. The question whether suppression of epileptic discharges on the EEG could lead to cognitive improvement in children with ASD remains open. Likewise, the etiology of autism and its possible links to epilepsy and other pediatric disorders need more research. Here we present an overview of recent clinical studies on the proposed connection between epilepsy and ASD.

Key words

Autism spectrum disorders, epilepsy, genetic diseases, EEG, tuberous sclerosis.

Received: 04.08.2017; in the revised form: 29.09.2017; accepted: 05.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Maslova N.N., Skorobogatova V.A., Yur'eva N.V., Maslov N.E. Connection between epilepsy and autism spectrum disorder. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (3): 54-63 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.054-063.

Corresponding author

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

E-mail address: maslovasm@yahoo.com (Maslova N.N.).

Введение

Проблема аутизма является, несомненно, актуальной для современного общества. Расстройства аутистического спектра – это этиологически и клинически гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний, патофизиология которых до конца не изучена. Заболевание характеризуется нарушением социального взаимодействия и стереотипными формами поведения. Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 5, DSM-5), интеллектуальная неполноценность и аутизм часто являются коморбидными состояниями, но при аутизме социальные навыки резко не соответствуют общему уровню развития ребенка. Нарушения социального взаимодействия проявляются в дефиците социально-эмоциональной взаимности (в частности, невозможность поддерживать разговор и соотносить свое поведение с общепринятыми социальными нормами), невербальном коммуникативном дефиците (не связанная с происходящим речь, невозможность зрительного контакта, бедность мимики), дефиците развития, понимания и поддержания отношений с другими людьми. Следует отметить, что степень выраженности этих нарушений различна для разных форм аутизма и определяет тяжесть заболевания наряду со стереотипными формами поведения [1].

Степень выраженности неврологических расстройств зависит от формы заболевания и чаще проявляется диспраксией – нарушением последовательности координированных движений. В результате страдают мелкая моторика, пространственные представления ребенка, равновесие. При корковой атаксии формируется шаткая походка.

Целью настоящего обзора современных научных исследований является изучение возможной генетической, патогенетической и клинической связей между эпилепсией и расстройствами аутистического спектра.

Современный взгляд на этиологию и патогенез аутизма

Взгляды на этиологию аутизма неоднозначны, но основную роль, видимо, играет генетическая предрасположенность. Расстройства аутистического спектра часто выявляются как в самостоятельной форме, так и при других генетических заболеваниях

(синдром Дауна, синдром ломкой X-хромосомы). Большое значение в развитии аутизма играют органическое поражение мозга, травмы различного генеза, нарушения закладки и созревания мозговых структур в ходе эмбриогенеза [2,3].

Так, в 2016 г. в Кембриджском университете на предварительном нейрорадиологическом обследовании взрослых мужчин с генетическим синдромом, вызванным сцепленной с X-хромосомой мутацией в гене ZDHC9, ассоциированной с аутизмом и эпилепсией, уже были выявлены гипоплазия мозолистого тела и уменьшенный объем субкортикальных структур – таламуса и стриатума, что, вероятно, может свидетельствовать о нарушении созревания мозга у обследуемых в эмбриогенезе [4].

В группу входили семеро взрослых мужчин (средний возраст – 29 лет) с легкой степенью умственной отсталости (IQ составлял от 50 до 73) и диагностированным расстройством аутистического спектра, у пяти из которых также наблюдалась развернутая клиническая картина эпилепсии с явно выраженными электрофизиологическими изменениями на ЭЭГ. В продолжение исследования использовались различные методы нейровизуализации (МРТ, МРТ-трактография) для уточнения специфики нейроанатомии обследуемых. В результате были обнаружены билатеральные истончения коры в области височного стыка, теменной доли, нижней лобной доли, а также микроструктурные нарушения целостности кортикальных, субкортико-кортикальных и межполушарных белых проекционных волокон, не наблюдаемые в контрольной группе здоровых обследуемых. Примечательно, что большое количество испытуемых страдали в детстве роландической эпилепсией (РЕ).

Предыдущие исследования пациентов с РЕ и попытки выяснить возможную связь с языковыми и когнитивными расстройствами выявили уменьшенную толщину коры в зонах мозга, граничащих с Sylvian бороздой, отделяющей лобную и теменную доли от височной, а также изменения белого вещества в теменной и височной долях. Однако точной связи с когнитивными расстройствами ввиду этиологической гетерогенности РЕ установлено не было [4].

Важность методов нейровизуализации в постановке диагноза РАС подтверждает исследование, проведенное в университете Северной Каролины в 2017 г. Ранее считалось, что диагноз РАС можно по-

ставить не ранее 2-3 лет, когда у ребенка появляется явная клиническая симптоматика заболевания. Но в ходе анализа результатов МРТ-сканирования 106 младенцев в 6 и 12 мес. жизни с семейным риском развития РАС было выявлено увеличение кортикальной поверхности мозга, предшествующее увеличению объема мозга. На последующих МРТ-снимках тех же детей, сделанных в возрасте одного года и двух лет, определялось увеличение объема мозга, предшествовавшее развитию аутистической симптоматики, манифестировавшей к двум годам. Следует отметить, что клиническая тяжесть аутизма находилась в прямой зависимости от степени морфологических изменений, выявленных на МРТ [5].

Лекарственные средства как возможные факторы риска развития аутизма

Несмотря на то, что ведущую роль в патогенезе аутизма играет генетическая предрасположенность, внешние факторы, вероятно, также увеличивают риск развития аутизма. К одним из них можно отнести прием противосудорожных препаратов (ПЭП). Датские ученые J. Christensen с соавт. в своем когортном исследовании 2013 г. установили, что прием вальпроатов беременными женщинами резко повышает риск рождения ребенка с РАС [6]. Исследование было одобрено Датским региональным этическим комитетом. В нем анализировались клинические случаи детей, рожденных между 1996 и 2013 гг., чьи матери лечились вальпроатами во время беременности. Для сравнения определялся риск развития РАС у детей женщин, принимавших во время беременности другие распространенные антиэпилептические препараты: клоназепам, карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин. Для каждого препарата была высчитана определенная ежедневная доза (англ. — DDD — предполагаемая средняя поддерживающая доза препарата за день). Основываясь на DDD, прогнозируемая ежедневная доза приема препарата была разделена на две группы: высокую (>50% DDD) и низкую (≤50% DDD). Задачей исследования было выявить, связан ли повышенный риск развития РАС непосредственно с приемом беременными женщинами вальпроовой кислоты и ее тератогенным воздействием на мозг ребенка, или на него повлияло наличие эпилепсии у матери [6].

В ходе исследования доказано, что дети женщин, принимавших вальпроаты во время беременности, имели повышенный риск развития РАС по сравнению с детьми женщин, которые прекратили прием вальпроатов как минимум за 30 дней до наступления беременности или не лечившиеся вообще. Данные совпали с результатами предыдущих исследований на эту тему [7-9]. Несмотря на то, что абсолютный риск рождения ребенка с аутизмом не превышал 5%, даже незначительное его повышение играет существенную роль для здоровья ребенка, так как РАС относится к заболеваниям, не поддающимся лечению,

серьезно влияющим как на качество жизни самого ребенка, так и членов его семьи. Это следует учитывать при назначении ПЭП беременным и всем женщинам фертильного возраста еще и потому, что вальпроаты рекомендуются при мигренях и биполярном расстройстве [10].

Монотерапия карбамазепином, ламотриджином, окскарбазепином и клоназепамом не ассоциировалась с развитием РАС у детей. Возможно, тератогенное действие вальпроатов на развивающийся мозг ребенка связано с угнетением или изменением функции нейротрансмиттеров, принимающих участие в дифференцировке и миграции нервных клеток, нейрональном апоптозе, синаптической пластичности, истощением запасов фолиевой кислоты, ингибированием ферментов диацетилаз гистонов и развитием оксидативного стресса [8,11-13].

Однако не только антиконвульсанты с не изученным до конца спектром воздействия на нейроны могут оказывать негативное влияние на закладку мозговых структур. Фолиевая кислота традиционно рассматривается как безопасный препарат, который снижает риск развития дефектов дифференцировки нервной трубки. Рекомендуется к приему беременным женщинам с 1980-х гг., так как способствует нормальному развитию мозга ребенка и формированию интегративных связей между различными отделами мозга, чего не происходит у детей с РАС. Истощение запасов фолиевой кислоты рассматривается многими учеными как патогенетический фактор, приводящий к нарушению связей между нейронами мозга и нарушению синаптической пластичности [14,15].

Парадоксально то, что согласно исследованию 2016 г., которое проводилось на базе школы Блумберг университета Джонса Хопкинса, избыточный прием фолиевой кислоты беременными женщинами способствует развитию у детей аутизма [16]. Исследователи пришли к выводу, что если у женщин уровень фолиевой кислоты в крови сразу после родов превышал норму в 4 раза, риск развития РАС у ребенка повышается вдвое. В исследовании принимали участие 1391 женщины, родившие между 1998 и 2013 гг., и их дети, которым был поставлен диагноз РАС. Все пары «мать — ребенок» наблюдались в течение нескольких лет, в ходе чего у каждой десятой женщины в крови был выявлен повышенный уровень витамина B9 (фолиевой кислоты), соответствовавший 59 нмоль/л и более при норме ВОЗ до 45,3 нмоль/л. Столь сильное повышение уровня фолиевой кислоты в крови беременных женщин, вероятно, свидетельствует о том, что женщины также принимали продукты, обогащенные фолиевой кислотой, или же имели генетическую предрасположенность к накоплению фолиевой кислоты, как предполагают исследователи [16].

Несмотря на это, авторы утверждают, что адекватный потребностям организма прием фолиевой кислоты необходим для нормального развития мозга

ребенка. Однако у этих же женщин определялся повышенный уровень витамина B12 (более чем 600 пмоль/л при неизвестной норме), указывавший на прием поливитаминов. Большинство обследованных подтвердили, что принимали поливитаминные препараты во время беременности.

Следовательно, необходимо акцентировать внимание врачей на правильном подборе дозировки не только препаратов фолиевой кислоты, но также витамина B12 и поливитаминов, несмотря на то, что у ВОЗ нет четких рекомендаций по их дозированию.

Этиологическая связь эпилепсии, аутизма и туберозного склероза

Существует определенная связь между эпилепсией, аутизмом и патологией височной доли. Эту связь подтверждает развитие эпилепсии и формирование аутистического фенотипа у детей с хроническим генетическим мультисистемным заболеванием – туберозным склерозом (ТС), характеризующимся множественным ростом доброкачественных опухолей (туберсов) в головном мозге. Эпилепсия развивается у 90% пациентов с туберозным склерозом, а РАС диагностируют у 61% [16,17]. Авторы исследования, проводимого на базе университета Джонса Хопкинса в 2015 г., приводят результаты обследования трех пациентов с ТС, чтобы проиллюстрировать специфику течения РАС и эпилепсии у этих больных [14].

У пациента 1 – мальчика семи лет – была диагностирована задержка речи в возрасте двух лет. Генетическое обследование установило мутацию сдвига рамки считывания в гене TSC1. К трем годам жизни у него были диагностированы фокальные судорожные приступы, а позже – генерализованные тонико-клонические приступы, которые купировались левитирацетамом. Окскарбазепин был добавлен в качестве терапии в том же году ввиду увеличения частоты судорог. Результатом терапии стало отсутствие приступов на протяжении четырех лет. В три года мальчику был выставлен диагноз аутизм и расстройство экспрессивной речи. На момент обследования он не говорил, но общий уровень интеллекта и навыки решения практических задач, не связанных с речью, оценивались как «ниже среднего», адаптация к окружающим условиям была на среднем уровне. Пациент 1 демонстрировал агрессивное поведение по отношению к членам семьи, часто пытался их ударить.

Пациент 2 – мальчик 13 лет с клинически выраженным туберозным склерозом без генетического подтверждения диагноза. В два года на ЭЭГ была обнаружена эпилептиформная активность. По данным МРТ, в коре были выявлены множественные туберсы. В качестве монотерапии назначен фенобарбитал, но в четыре года на фоне учащения приступов был добавлен ламотриджин. С шести лет у пациента не наблюдалось приступов эпилепсии. Диагноз «РАС и тревожное расстройство» выставлен в возрасте девяти лет. На момент обследования пациент 2 во-

обще не говорил, общий уровень его интеллекта находился на умеренно низком уровне. При этом пациент 2 особенно отставал в речевом развитии, имея чрезвычайно низкий уровень речевых навыков.

Пациент 3 – молодой мужчина 18 лет с диагнозом туберозный склероз, установленным в возрасте 2 мес. на основании субэпендимальных узлов в головном мозге и рабдомиомы сердца. В течение двух месяцев диагноз был окончательно подтвержден при установлении мутации в гене TSC1. Первые эпилептические приступы были зарегистрированы в 6 мес. Лечение вигабатрином успешно проводилось в течение 12 мес. до момента перехода простых фокальных приступов в сложные фокальные, которые купировались карбамазепином до 14 лет, когда была назначена комбинированная монотерапия ламотриджином и окскарбазепином с целью купирования ночных приступов. В три года выставлен диагноз синдром гиперактивности и дефицита внимания. У пациента 3 отмечаются средние показатели когнитивного развития [14].

Анализируя результаты обследования троих пациентов, авторы отмечают основные общие черты, присущие течению РАС у пациентов с ТС: типичное когнитивное развитие, сочетающееся с отставанием в речевом развитии, вплоть до полной неспособности к вербальному общению (у пациентов 1 и 2), тревожные расстройства. По данным нейровизуализации, кортикальные туберсы, нарушающие целостность волокон белого вещества, обуславливают развитие наблюдаемого фенотипа [15]. На отставание детей с туберозным склерозом в когнитивном развитии, как показали различные исследования, влияют тип судорог и их продолжительность [15,18].

Так, у пациента 3 с фокальными приступами отмечаются средние показатели когнитивного развития со средней же способностью к обучению при сохраненной речевой функции. У пациента 1 с генерализованными тонико-клоническими приступами показатели когнитивного развития ниже среднего отмечаются немотивированные приступы агрессии, полностью утрачена способность к вербальному общению. У детей с нормальным интеллектуальным развитием при появлении первых приступов судорог в раннем детском возрасте, как правило, развивалась когнитивная неполноценность при отсутствии своевременного купирования этих приступов [19]. В данном исследовании ранний контроль над эпилептическими приступами был достигнут у всех троих пациентов, что, возможно, и обусловило их удовлетворительное когнитивное развитие.

ЭЭГ-исследования у детей с расстройствами аутистического спектра

Первые электроэнцефалографические исследования детей с аутизмом проводились в 1964 г., и сразу же были выявлены определенные эпилептиформные изменения. В исследовании 2012 г. на базе

Второй медицинской школы г. Праги установлено, что приоритет в диагностике электрофизиологических аномалий у детей принадлежит регистрации ЭЭГ сна, тогда как ЭЭГ бодрствования не всегда отражает наличие изменений. ЭЭГ сна также используется для дифференциальной диагностики между РАС и синдромом Ландау-Клеффнера – приобретенной эпилептической афазией с прогрессирующей потерей речи. В исследовании принимали участие дети с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ как с аутистическим регрессом, так и без него. Зависимости между патологической активностью на ЭЭГ и аутистическим регрессом выявлено не было [20].

Такие же результаты получены и в ходе исследования, проведенного в университете Майами в 2010 г., когда не было выявлено четкой взаимосвязи между аутистическим регрессом и эпилепсией или эпилептиформными аномалиями на ЭЭГ, которые определялись у 60% исследуемых с РАС. Однако данное исследование показало, что судороги чаще выявлялись у детей с аутистическим регрессом, наступившим после трехлетнего возраста, что не совсем типично для РАС. У детей с изолированным регрессом речи без выраженного аутистического регресса наблюдались признаки эпилептической активности на ЭЭГ. У них же отмечался электрический эпилептический статус медленного сна, который часто встречается при синдроме Ландау-Клеффнера, и отмечалась тенденция к фокальным приступам. Исследователи предполагают, что дифференциальная диагностика РАС и синдрома Ландау-Клеффнера должна основываться на более раннем манифестировании расстройства экспрессивной речи в случае РАС (как правило, всегда до трех лет), а также изолированном регрессе речевого развития (вербальной агнозии) и преимущественном обнаружении эпилептиформных аномалий на ЭЭГ сна (электрический эпилептический статус медленного сна) у детей с синдромом Ландау-Клеффнера [21].

Однако, как показывают отечественные исследования, эпилептиформные изменения на ЭЭГ как при РАС, так и при синдроме Ландау-Клеффнера, как правило, схожи и носят характер доброкачественных эпилептиформных изменений. На ЭЭГ при обоих заболеваниях могут регистрироваться комплексы острая-медленная волна. По результатам магнитной энцефалографии (МЭГ) эпилептиформная активность при синдроме Ландау-Клеффнера выявлялась в интра/пересильвиарной области, тогда как при РАС эпилептиформная активность в 75% случаев выходила за пределы этой области. Следовательно, ЭЭГ не является специфичным методом диагностики, и в данном случае лучше полагаться на МЭГ [22,23].

Абсансная эпилепсия (АЭ) была выбрана для исследования, проводившегося на базе Бостонской детской больницы в 2016 г., так как для РАС не характерны какие-либо определенные формы эпилепсии, а АЭ достаточно тяжело диагностируется при аутиз-

ме ввиду кратковременности приступов и отсутствия выраженного моторного компонента [24].

Детская абсансная эпилепсия – это разновидность генерализованной идиопатической эпилепсии, как правило, без выраженного моторного компонента, характеризующаяся внезапной утратой сознания длительностью не более 30 сек. Ввиду отсутствия клинической симптоматики судорог при данной форме эпилепсии диагностика часто бывает затруднена, и временные выключения сознания могут интерпретироваться как проявления синдрома гиперактивности и дефицита внимания. У детей с РАС клиническая картина абсансов часто может не замечаться на фоне общей симптоматики заболевания.

В обследовании принимали участие четыре группы пациентов: с типичными абсансами в анамнезе; пациенты, направленные на ЭЭГ по причинам, не связанным с эпилепсией (контрольная группа 1); пациенты детского возраста с диагнозом РАС, подтвержденным клинически; пациенты детского возраста без отклонений в нейropsychическом развитии (контрольная группа 2) [24].

Использовалась следующая методика: фрагменты ЭЭГ каждой группы обследуемых длительностью не менее 6000 эпох были обработаны на компьютере с помощью крупнозернистой технологии (Costa с соавт., 2005). Метод рекуррентного количественного анализа (RQA) применяли для создания кривой ЭЭГ от каждой группы обследуемых с вычислением индекса сложности (прогнозируемости) и нелинейных показателей: детерминизма, ламинарности, энтропии, максимальной длины линий (L_{max}), времени захвата (TT) и др. показателей [24,25].

По результатам обследования установлено, что показатели группы пациентов с абсансами отличались от показателей контрольной группы 1 по всем нелинейным RQA-показателям, в т.ч. по L_{max} и TT, во всех отведениях. Следует отметить, что интериктальная ЭЭГ не регистрировала эпилептиформной активности. У пациентов с РАС изменения были идентичны, но при этом более узко локализованы: снижение нелинейных показателей отмечалось в отведениях O1-O2 (затылочные), T7 (левое височное) и Fp1-Fp2 (орбитофронтальные), в центральных же отведениях показатели были выше, чем у группы обследуемых с абсансами.

Таким образом, существенные различия между ЭЭГ пациентов с абсансами и РАС заключались только в степени снижения L_{max} в центральных и теменных отведениях: у обследуемых с АЭ значения L_{max} в центральных (Fz, Cz, Pz, C3, C4) и теменных (P3-P4) отведениях были ниже, чем у обследуемых с РАС. В то же время в ключевых отведениях (Fp1, Fp2, T7, P8, O1, O2) показатели пациентов с РАС все же ниже, чем у обследуемых из контрольной группы 2, но при этом выше, чем у обследуемых из АЭ-группы. Следовательно, эпилептиформная активность при РАС выражена меньше, чем при АЭ, так как более вы-

сокая степень снижения показателя L_{max} свидетельствует о большей динамической неустойчивости системы и ее склонности к генерации эпилептиформных разрядов. Нелинейный анализ интериктальной ЭЭГ пациентов с абсансной эпилепсией также указывает на то, что мозг человека с эпилепсией отличается от мозга здорового человека даже вне приступов, а на интериктальной ЭЭГ можно заметить фазу трансформации, предшествующую возникновению эпилептиформной активности [26].

Определенный интерес представляет генетическое исследование, проводившееся на базе университета Бари (Италия) [27]. В исследовании принимали участие единокровные члены семьи, некоторые из которой имели мутацию (делецию), связанную с кодирующим участком гена CNTNAP2, который отвечает за транскрипцию белка, принимающего участие в межсинаптической передаче.

У наблюдаемых сестер (пациентка 1 и пациентка 2) были диагностированы РАС, эпилепсия и нарушения речи. До трех лет пациентка 1 и до полутора лет пациентка 2 имели нормальное психомоторное развитие, однако позже у них диагностировались комплексные фокальные приступы и характерная раскачивающаяся походка (формирование определенного моторного стереотипа). С течением времени судороги становились все более частыми, к ним присоединились дополнительные симптомы: дыхание с хрипами, потеря сознания, иногда – генерализованные тонико-клонические приступы с падением на пол. У пациентки 1 судороги полностью купировались карбамазепином (КМЗ) – 1000 мг/сут. Однако у пациентки 2 лечение КМЗ не привело к длительному улучшению состояния, снизить частоту приступов удалось временно. В дальнейшем оказалось, что пациентка не отвечает и на терапию другими антиконвульсантами (вальпроат, ламотриджин, фенобарбитал, вигабатрин, топирамат), приступы лишь урежались. У пациентки 1 была зарегистрирована ЭЭГ с нарушениями фоновой активности мозга без эпилептиформных аномалий. У пациентки же 2, наоборот, на ЭЭГ фиксировались вспышки тета-активности – впервые эти изменения были выявлены в 1 год и 8 мес. Во время сна вспышки тета-активности в основном регистрировались в области левого полушария в средней височной извилине. В 4 года пациентке проводилась еще одна ЭЭГ: в этот раз регистрировалась хорошо организованная фоновая активность с вспышками медленных волн (4–5 Гц), которым иногда предшествовали малые по амплитуде спайки в правых височных отведениях. В 14 лет у пациентки 2 были записаны две ЭЭГ сна с диффузными эпилептиформными изменениями в передних билатеральных отведениях. МРТ-сканирование пациентки 1 не зарегистрировало морфологических аномалий. Напротив, у пациентки 2 определялись гипоплазия червя мозжечка и его полушарий. У обеих пациенток диагностированы интеллектуальные расстройства

по шкале Векслера, а также расстройства аутистического спектра (DSM-5) [28].

Во всех случаях РАС, обусловленного мутацией в гене CNTNAP2, у членов семьи были выявлены серьезные интеллектуальные нарушения с ранним развитием судорог (13–36 мес.) и последующее прогрессирование речевых и поведенческих расстройств. У большинства пациентов были выявлены судороги, с трудом поддающиеся медикаментозному лечению. Не совсем ясно, являются ли нарушения речи и интеллектуального развития прямым следствием генетической мутации или же вторичным последствием симптоматической эпилепсии. Например, у одного из пациентов не было проблем с восприятием речи до того, как были зарегистрированы первые приступы в 20 мес. Однако в обследуемой семье мальчик не говорил еще до появления судорог, что все-таки свидетельствует в пользу общей генетической этиологии судорог и расстройств речи. У сестер из описанного исследования дефекты речи были зафиксированы в одно время с судорогами и прогрессировали вплоть до редкого использования отдельных слов. Следовательно, мутация гена CNTNAP2, вероятно, приводит к нарушению развития отделов мозга, отвечающих за речь и ее восприятие [28].

У больных с аутизмом на ЭЭГ были выявлены определенные изменения при всех его формах: синдроме Каннера, синдроме Аспергера, синдроме Ретта, атипичных формах (детском атипичном психозе, детском инфантильном психозе) [29]. При этом необходимо отметить, что степень выраженности изменений при разных формах аутизма была различной. При самых тяжелых формах аутизма – синдроме Каннера и атипичном психозе – наблюдались задержка в формировании основного альфа-ритма и аномальное усиление спектральной активности тета-ритма соответственно. Следует отметить, что тета-ритм не является аномалией на ЭЭГ для детей и регистрируется практически у всех здоровых, достигая своего максимума в 4–6 лет. Особое внимание следует обратить именно на аномалии этого ритма при атипичном психозе: усиление спектральной активности тета-ритма, преобладание тета-активности на фоне ослабления альфа-ритма в затылочных отведениях. При этом ослабление альфа-ритма и усиление спектральной активности тета-ритма свидетельствовало об обострении психоза, а более выраженный альфа-ритм, наоборот, – о благоприятном течении заболевания. При высокофункциональном синдроме Аспергера, который не характеризуется отставанием в интеллектуальном развитии детей (напротив, IQ может быть даже выше функциональной нормы), ЭЭГ была близка к норме: отмечалось лишь спектральное усиление высокочастотных компонентов альфа-ритма. При инфантильном психозе, который имеет относительно благоприятное течение, ЭЭГ также была близка к норме: на ней никогда не регистрировалась усиленная тета-активность и всегда

прослеживался регулярный альфа-ритм в основном в затылочных отведениях. Это говорит о четко прослеживаемой прямой зависимости между степенью тяжести аутизма по шкале CARS и выраженностью тета-ритма на ЭЭГ [3,29,30].

Медикаментозная терапия при эпилептиформных аномалиях на ЭЭГ

Таким образом, не представляет сомнений, что при аутизме выявляются разнообразные эпилептиформные аномалии, при этом между эпилептиформными признаками на ЭЭГ и эпилепсией нельзя ставить знак равенства. Развернутая картина эпилепсии отмечалась только у 30% исследуемых, тогда как эпилептиформные аномалии на ЭЭГ – у 80%. Так, еще в 1979 г. F. Findi и соавт. опубликовали исследование, в котором описывался клинический случай 8-летнего мальчика, чье поведение не укладывалось в рамки классического аутизма или гиперактивности, а варьировало между этими двумя состояниями [31]. На ЭЭГ отображался паттерн пяти изолированных разрядов острых волн длительностью от 1 сек. до 20 мин. преимущественно в височных и теменных отведениях. При этом эпилепсия клинически не проявлялась. Примечательно, что данные разряды регистрировались на ЭЭГ особенно часто в те периоды, когда мальчика подолгу оставляли одного, и их частота уменьшалась, когда мальчик контактировал с другими детьми. Уже в 2014 г. было высказано предположение о том, что изолированные эпилептиформные разряды могут быть связаны с локальной гиперактивностью коры. В 2006 г. итальянский психиатр Roberto Canitano и детский нейропсихиатр Michelle Zappella предложили термин «аутистический эпилептиформный регресс» для детей с РАС, не страдающих эпилепсией, но имеющих эпилептиформные аномалии на ЭЭГ. В ходе их исследования 176 из 889 детей с эпилептиформными аномалиями получали классическую терапию эпилепсии вальпроевой кислотой. Как показали последующие нейрофизиологические исследования, в результате этого лечения 46,6% ЭЭГ полностью нормализовались, а на 17% были заметны улучшения. Ни одного ухудшения в ответ на применение вальпроевой кислоты выявлено не было. Стоит отметить, что положительная динамика выявлялась только на ЭЭГ и нет достоверных данных о клинических улучшениях [32]. В 2010 г. R. E. Fry и соавт. проводили исследование, в котором принимали участие 22 ребенка с атипичным когнитивным развитием, не реагировавших на стандартную образовательную терапию, у которых отмечались мультифокальные разряды на ЭЭГ. Из 20 пациентов, которым проводилась терапия антиконвульсантами, у 70% было зафиксировано значительное улучшение ЭЭГ в ходе клинических наблюдений [33].

Несмотря на это, дискуссионным остается вопрос, стоит ли проводить терапию антиконвульсантами

при выявлении эпилептиформных разрядов (ЭР) на ЭЭГ, если они не проявляются приступами, но, возможно, связаны с нарушением когнитивных функций [34]. Частые ЭР на протяжении длительного времени способны оказывать негативное влияние на когнитивные способности человека. Однако существует и альтернативная точка зрения: ухудшение когнитивных функций зависит также от этиологии ЭР, наличия судорог и возможных негативных эффектов лечения антиконвульсантами. Лечение пациентов с ЭР на ЭЭГ, не имеющих приступов, практически оправдано только в том случае, если когнитивную дисфункцию и неврологический регресс нельзя объяснить коморбидными состояниями, тяжестью судорожных эпизодов или другими этиологическими факторами. Таким образом, наличие ЭР на ЭЭГ рассматривается в качестве основного этиологического фактора лишь при отсутствии иных причин когнитивных нарушений [34].

Большинство методов количественной оценки ЭЭГ были разработаны специально для оценки электрического эпилептического статуса сна [35,36]. Для этого используются специальные показатели: процент спайк-волны (англ. spike-wave percentage – SWP) и частота спайков (англ. – spike frequency – SF). Принципиальное отличие методов заключается в том, что SF оценивает точное количество разрядов за определенный промежуток времени, чаще 100 сек., а SWP оценивает процент фрагментов записи ЭЭГ, содержащих хотя бы один эпилептиформный разряд. Следовательно, на практике два этих показателя существенно отличаются и дают разную оценку различным ЭЭГ, так как один фрагмент ЭЭГ может содержать две и более спайк-волны, что не будет учитываться в показателе SWP [37]. У пациентов с ЭР на ЭЭГ и когнитивным регрессом без клинически проявляемой эпилепсии различные противоэпилептические препараты показали неодинаковую эффективность в отношении когнитивной симптоматики. Так, применение вальпроатов у группы детей с проблемами в обучении, поведенческими расстройствами и эпилептиформными разрядами на ЭЭГ не дало какого-либо клинического улучшения. Напротив, в ответ на прием препарата были зарегистрированы снижение концентрации внимания и более низкие показатели памяти [38,39]. В другом исследовании дети с ЭР и проблемами в обучении на протяжении 10 недель принимали другой противоэпилептический препарат принципиально иного механизма действия – леветирацетам. У четырех из шести детей отмечалось клиническое улучшение в виде повышения показателей памяти согласно тесту WRAML2, но не отмечалось улучшений согласно тесту Векслера [40,41].

Таким образом, можно предполагать, что и в отношении когнитивной дисфункции у детей с РАС при зарегистрированных эпилептиформных изменениях на ЭЭГ прием противоэпилептических препаратов не всегда может быть эффективен, так как регресс

клинической симптоматики вполне может быть обусловлен естественным течением заболевания, а не связан с применением антиконвульсантов и улучшениями на ЭЭГ.

Заключение

Аберрантные паттерны, свидетельствующие о нарушениях связанной работы различных отделов мозга (и возможной гиперреактивностью коры) могут рассматриваться как главный нейрональный механизм, который лежит в основе социальных взаимодействий при аутизме. Так как эффективная интеграция информации между различными отделами мозга критически необходима для его нормального функционирования, и она затруднена при РАС, нарушения данной связанности впоследствии приводят к когнитивным и поведенческим расстройствам. Ввиду гетерогенности РАС

и многообразие современных методик исследования, множество клинических находок ассоциируются с РАС. Частая встречаемость эпилепсии при РАС (ни при одном другом психиатрическом расстройстве эпилептиформная активность не выявляется настолько часто) позволяет предположить общие патофизиологические механизмы этих двух заболеваний – в частности, наличие гипервозбудимых участков коры. Таким образом, на сегодняшний день по-прежнему неизвестно, достаточно ли эффективна современная терапия антиконвульсантами в отношении гипервозбудимости нейронов коры, которая клинически проявляется не судорогами, а лишь изменениями на ЭЭГ, а также способна ли она нормализовать деятельность этих гипервозбудимых нейронов или вызвать положительный эффект в виде уменьшения числа эпилептиформных разрядов на ЭЭГ.

Литература:

1. Diagnostic and statistical manual of psychiatric disorders (DSM-5.) American psychiatric association. 2013.
2. Малинина Е. В., Сунрун С. А., Забозлаева И. В. Аутизм, эпилептиформная активность и эпилепсия. Доктор.Ру. 2012; 5: 70-74.
3. Симашкова Н. В., Ключник Т. П. Клико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра. М. 2016; 50-62.
4. Bathelt J., Astle D. E., Barnes J., Baker K., Raymond L. Structural brain abnormalities in a single gene disorder associated with epilepsy, language impairment and intellectual disability. Elsevier. 2016; 12: 655-665.
5. Hazlett H. C., Gu H., Munsell B. C., Kim S. H. et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. Nature. 2017; 542: 348-351.
6. Christensen J., Grønberg T. K., Vestergaard M. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013; 309 (16): 1696-1703.
7. Bromley R. L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G. A. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. Neurology. 2008; 71 (23): 1923-1924.
8. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? Reproductive Toxicology. 2009; 28 (1): 1-10.
9. Rasalam A. D., Hailey H., Williams J. H. et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. Developmental Medical Child Neurology. 2005; 47 (8): 551-555.
10. Bromley R. L., Mawer G. E. et al. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. Journal of Neurology
11. Bittigau P., Siffringer M., Genz K. et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002; 99 (23): 15089-15094.
12. Sui L., Chen M. Prenatal exposure to valproic acid enhances synaptic plasticity in the medial prefrontal cortex and fear memories. Brain Research Bulletin. 2012; 87 (6): 556-563.
13. Walsh C. A., Morrow E. M., Rubenstein J. L. Autism and brain development. Cell. 2008; 135 (3): 396-400.
14. Gibson T. T., Poretti A. et al. Autism phenotypes in Tuberous Sclerosis Complex: diagnostic and treatment consideration. Journal of Child Neurology. 2015; 1-6.
15. Jansen F. E., Vincken K. L., Algra A. et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. Neurology. 2008; 70: 916-923.
16. Fallin M. D. Wang P. Autism Speaks; presentation, International Meeting for Autism Research. Baltimore. 2016.
17. Gomez M., Sampson J. R., Whittemore V. H., eds. Tuberous Sclerosis Complex. 3rd ed. Oxford. 1999.
18. Kaczorowska M., Jurkiewicz E., Domanska-Pakiela D. et al. Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. Epilepsia. 2011; 52: 22-27.
19. Humphrey A., MacLean C., Ploubidis G. B. et al. Intellectual development before and after the onset of infantile spasms: a controlled prospective longitudinal study in tuberous sclerosis. Epilepsia. 2014; 55:108-116.
20. Hrdlicka M. EEG abnormalities, epilepsy and regression in autism: a review. Neuroendocrinol. Lett. 2008; 29 (4): 405-409.
21. Tuchman R., Cuccaro M., Alessandri M. Autism and epilepsy: Historical perspective. Elsevier Brain&Development. 2010; 32: 709-718.
22. Воронкова К. В., Пылаева О. А., Холлин А. А. Эпилепсия и аутизм. Вестник эпилептологии. 2012; 12: 12-21.
23. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю. Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики. М. 2004; 337-340.
24. Bosl W. J., Loddenkemper T., Nelson C. A. Nonlinear EEG biomarker profiles for autism and absence epilepsy. Neuropsychiatric Electrophysiology. 2017; 3: 2-22.
25. Bosl W., Tierney A., Tager-Flusberg H., Nelson C. EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. BMC Medicine. 2011; 9: 18.
26. Lehnertz K., Andrzejak R. G. et al. Nonlinear EEG analysis in epilepsy: its possible use for interictal focus localization, seizure anticipation, and prevention. Journal of clinical neurology. 2001; 18 (3): 209-222.
27. Rodenas-Cuadrano P., Joses H., Vernes S. C. Shining a light on CNTNAP2: complex functions to complex disorders. European journal of human genetics. 2013; 22 (2): 1-8.
28. Rodenas-Cuadrano P., Petrafusa N., Francavilla T., La Neve A. et al. Characterisation of CASPR2 deficiency disorder – a syndrome involving autism, epilepsy and language impairment. BMC Medical Genetics 2016; 17: 1-6.
29. Якупова Л. П., Симашкова Н. В. Связь нарушений ЭЭГ с клиническими особенностями расстройств аутистического спектра. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016; 2: 134-137.
30. Schopler E., Reichler R., De Vellis R., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). J. Autism Devel. Dis. 1980; 10: 91-103.
31. Findji F., Harrison-Covello A., Lairy G. C. Long duration EEG studies in the case of a psychotic child. Electroencephalogr Clin

- Neurophysiol. 1979; 46 (5): 592-600.
32. Boutros Nash N., Renee Lajiness-O'Neill, Zillgitt Andrew et al. EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatric Electrophysiology*. 2015; 3: 8-20.
 33. Frye R. E., Butler I., Strickland D. et al. Electroencephalogram discharges in atypical cognitive development. *Journal of Child Neurology*. 2010; 5: 556-566.
 34. Sanchez Fernandez I., Loddenkemper T., Galanopoulou A. S., Moshe S. L. Should epileptiform discharges be treated? *Epilepsia*. 2015; 56 (10): 1492-504.
 35. Galanopoulou A. S., Bojko A., Lado F. et al. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev*. 2000; 22: 279-295.
 36. 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; 24: 242-252.
 37. Sánchez Fernández I., Peters J. M., Hadjiloizou S. et al. Clinical staging and electroencephalographic evolution of continuous spikes and waves during sleep. *Epilepsia*. 2012; 53: 1185-1195.
 38. Ronen G. M., Richards J. E., Cunningham C. et al. Can sodium valproate improve learning in children with epileptiform bursts but without clinical seizures? *Dev Med Child Neurol*. 2000; 42: 751-755.
 39. Catarino A., Churches O., Baron-Cohen S., Andrade A. Atypical EEG complexity in autism spectrum conditions: a multiscale entropy analysis. *Clin Neurophysiol*. 2011; 122 (12): 75-83.
 40. Chu-Shore C. J., Major P., Camposano S. et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010; 51: 1236-1241.
 41. Mintz M., Legoff D., Scornaienchi J. et al. The underrecognized epilepsy spectrum: the effects of levetiracetam on neuropsychological functioning in relation to subclinical spike production. *J Child Neurol*. 2009; 24: 807-815.
- ## References:
1. Diagnostic and statistical manual of psychiatric disorders (DSM-5.) American psychiatric association. 2013.
 2. Malinina E. V., Suprun S. A., Zaboziava I. V. *Doktor.Ru* (In Russian). 2012; 5: 70-74.
 3. Simashkova N. V., Klyushnik T. P. Clinical and biological aspects of autism spectrum disorders [*Kliniko-biologicheskie aspekty rasstroystv av-tisticheskogo spectra* (In Russian)]. Moscow. 2016; 50-62.
 4. Bathelt J., Astle D. E., Barnes J., Baker K., Raymond L. Structural brain abnormalities in a single gene disorder associated with epilepsy, language impairment and intellectual disability. *Elsevier*. 2016; 12: 655-665.
 5. Hazlett H. C., Gu H., Munsell B. C., Kim S. H. et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*. 2017; 542: 348-351.
 6. Christensen J., Grønborg T. K., Vestergaard M. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309 (16): 1696-1703.
 7. Bromley R. L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G. A. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008; 71 (23): 1923-1924.
 8. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reproductive Toxicology*. 2009; 28 (1): 1-10.
 9. Rasalam A. D., Hailey H., Williams J. H. et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Developmental Medical Child Neurology*. 2005; 47 (8): 551-555.
 10. Bromley R. L., Mawer G. E. et al. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2013; 84 (6): 637-643.
 11. Bittigau P., Siffringer M., Genz K. et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002; 99 (23): 15089-15094.
 12. Sui L., Chen M. Prenatal exposure to valproic acid enhances synaptic plasticity in the me-dial prefrontal cortex and fear memories. *Brain Research Bulletin*. 2012; 87 (6): 556-563.
 13. Walsh C. A., Morrow E. M., Rubenstein J. L. Autism and brain development. *Cell*. 2008; 135 (3): 396-400.
 14. Gibson T. T., Poretti A. et al. Autism phenotypes in Tuberous Sclerosis Complex: diagnostic and treatment consideration. *Journal of Child Neurology*. 2015; 1-6.
 15. Jansen F. E., Vincken K. L., Algra A. et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*. 2008; 70: 916-923.
 16. Fallin M. D., Wang P. Autism Speaks; presentation, International Meeting for Autism Research. Baltimore. 2016.
 17. Gomez M., Sampson J. R., Whittemore V. H., eds. Tuberous Sclerosis Complex. 3rd ed. Oxford. 1999.
 18. Kaczorowska M., Jurkiewicz E., Domanska-Pakiela D. et al. Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2011; 52: 22-27.
 19. Humphrey A., MacLean C., Ploubidis G. B. et al. Intellectual development before and after the onset of infantile spasms: a controlled prospective longitudinal study in tuberous sclerosis. *Epilepsia*. 2014; 55:108-116.
 20. Hrdlicka M. EEG abnormalities, epilepsy and regression in autism: a review. *Neuroendocrinol. Lett*. 2008; 29 (4): 405-409.
 21. Tuchman R., Cuccaro M., Alessandri M. Autism and epilepsy: Historical perspective. *Elsevier Brain&Development*. 2010; 32: 709-718.
 22. Voronkova K. V., Pylaeva O. A., Kholin A. A. *Vestnik epileptologii* (in Russian). 2012; 12: 12-21.
 23. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Glukhova L. Yu. Epilepsy: atlas of electro-clinical diagnosis [*Epilepsiya: atlas elektro-klinicheskoi diagnostiki* (in Russian)]. Moscow. 2004; 337-340.
 24. Bosl W. J., Loddenkemper T., Nelson C. A. Nonlinear EEG biomarker profiles for autism and absence epilepsy. *Neuropsychiatric Electrophysiology*. 2017; 3: 2-22.
 25. Bosl W., Tierney A., Tager-Flusberg H., Nelson C. EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC Medicine*. 2011; 9: 18.
 26. Lehnertz K., Andrzejak R. G. et al. Nonlinear EEG analysis in epilepsy: its possible use for interictal focus localization, seizure anticipation, and prevention. *Journal of clinical neurology*. 2001; 18 (3): 209-222.
 27. Rodenas-Cuadrano P., Jose H., Vernes S. C. Shining a light on CNTNAP2: complex functions to complex disorders. *European journal of human genetics*. 2013; 22 (2): 1-8.
 28. Rodenas-Cuadrano P., Petrafusa N., Francavilla T., La Neve A. et al. Characterisation of CASPR2 deficiency disorder – a syndrome involving autism, epilepsy and language impairment. *BMC Medical Genetics*. 2016; 17: 1-6.
 29. Yakupova L. P., Simashkova N. V. *Vestnik Soveta molodykh ucheynykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti* (in Russian). 2016; 2: 134-137.
 30. Schopler E., Reichler R., De Vellis R., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J. Autism Devel. Dis*. 1980; 10: 91-103.
 31. Findji F., Harrison-Covello A., Lairy G. C. Long duration EEG studies in the case of a psychotic child. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1979; 46 (5): 592-600.
 32. Boutros Nash N., Renee Lajiness-O'Neill, Zillgitt Andrew et al. EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatric Electrophysiology*. 2015; 3: 8-20.
 33. Frye R. E., Butler I., Strickland D. et al. Electroencephalogram discharges in atypical cognitive development. *Journal of Child Neurology*. 2010; 5: 556-566.
 34. Sanchez Fernandez I., Loddenkemper T., Galanopoulou A. S., Moshe S. L. Should

- epileptiform discharges be treated? *Epilepsia*. 2015; 56 (10): 1492-504.
35. Galanopoulou A. S., Bojko A., Lado F. et al. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev.* 2000; 22: 279-295.
36. 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; 24: 242-252.
37. Sánchez Fernández I., Peters J. M., Hadjiloizou S. et al. Clinical staging and electroen-cephalographic evolution of continuous spikes and waves during sleep. *Epilepsia*. 2012; 53: 1185-1195.
38. Ronen G. M., Richards J. E., Cunningham C. et al. Can sodium valproate improve learning in children with epileptiform bursts but without clinical seizures? *Dev Med Child Neurol*. 2000; 42: 751-755.
39. Catarino A., Churches O., Baron-Cohen S., Andrade A. Atypical EEG complexity in autism spectrum conditions: a multiscale entropy analysis. *Clin Neurophysiol*. 2011; 122 (12): 75-83.
40. Chu-Shore C.J., Major P., Camposano S. et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010; 51: 1236-1241.
41. Mintz M., Legoff D., Scornaienchi J. et al. The underrecognized epilepsy spectrum: the effects of levetiracetam on neuropsychological functioning in relation to subclinical spike production. *J Child Neurol*. 2009; 24: 807-815.

Сведения об авторах:

Маслова Наталья Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии Смоленского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия, 214019. E-mail: maslovasm@yahoo.com.

Скоробогатова Виктория Анатольевна – студентка 5-го курса лечебного факультета Смоленского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия, 214019. E-mail: barabulatina@gmail.com.

Юрьева Наталья Вячеславовна – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Смоленского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия, 214019. E-mail: yustra@mail.ru.

Маслов Никита Евгеньевич – студент 4-го курса лечебного факультета Смоленского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия, 214019. E-mail: atickinwallsome@gmail.com.

About the authors:

Maslova Natal'ya Nikolaevna – MD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, the Smolensk State Medical University. Address: ul. Krupskoy, 28, Smolensk, Russia, 214019. E-mail: maslovasm@yahoo.com.

Skorobogatova Viktoriya Anatol'evna – medical undergraduate, Faculty of General Medicine, the Smolensk State Medical University. Address: ul. Krupskoy, 28, Smolensk, Russia, 214019. E-mail: barabulatina@gmail.com.

Yur'eva Natal'ya Vyacheslavovna – PhD, Assistant Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, the Smolensk State Medical University. Address: ul. Krupskoy, 28, Smolensk, Russia, 214019. E-mail: yustra@mail.ru.

Maslov Nikita Evgen'evich – medical undergraduate, Faculty of General Medicine, the Smolensk State Medical University. Address: ul. Krupskoy, 28, Smolensk, Russia, 214019. E-mail: atickinwallsome@gmail.com.

ЭПИЛЕПСИЯ С ГЕЛАСТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ И ГАМАРТОМА ГИПОТАЛАМУСА (ОПИСАНИЕ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

Михайлов В. А., Дружинин А. К., Шова Н. И., Корсакова Е. А.

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

Резюме

Среди различных типов эпилептических синдромов наиболее редкими являются геластические приступы, характеризующиеся насильственным смехом, в сочетании с наличием гамартоты гипоталамуса. Геластические приступы могут быть связаны с височными и лобными фокальными очагами эпилепсии, опухолями, туберозным склерозом, гемангиомами, очагами инфекционного поражения, в том числе с гамартотой гипоталамуса. Ткань гамартоты гипоталамуса по своей природе является эпилептогенной зоной. В результате наличия гамартоты гипоталамуса нарушается гормональная экспрессия нейропептидов, которые могут способствовать развитию судорожного приступа. Приступы насильственного смеха при гамартоте гипоталамуса могут сочетаться с различными вегетативными проявлениями, моторными и психическими симптомами. Представлено собственное наблюдение геластических приступов у взрослого мужчины с гамартотой гипоталамуса, этапы диагностики и лечения, в том числе с использованием транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). После проведенного курса восстановительной терапии удалось достигнуть положительной динамики в контроле над эпилептическими приступами.

Ключевые слова

Эпилепсия, геластические приступы, гамартома гипоталамуса, транскраниальная магнитная стимуляция, видео-ЭЭГ.

Статья поступила: 30.06.2017 г.; в доработанном виде: 25.08.2017 г.; принята к печати: 06.10.2017 г.

Конфликт интересов

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

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Михайлов В. А., Дружинин А. К., Шова Н. И., Корсакова Е. А. Эпилепсия с геластическими приступами и гамартома гипоталамуса. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 64-72. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.064-072.

EPILEPSY WITH GELASTIC SEIZURES AND HYPOTHALAMIC HAMARTOMA: A RARE CLINICAL CASE

Mikhailov V. A., Druzhinin A. K., Shova N. A., Korsakova E. A.

St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint Petersburg

Summary

Among the various types of epileptic syndromes, gelastic seizures are considered the rarest one. The condition is characterized by forced laughter and the finding of hypothalamic hamartoma. Gelastic seizures may be associated with temporal or frontal foci of epilepsy, tumors, tuberous sclerosis, hemangiomas, and infectious lesions, including hypothalamic hamartoma. The tissue of a

hypothalamic hamartoma is, by its nature, an epileptogenic zone. In the presence of a hypothalamic hamartoma, the expression of neuropeptides is often disturbed, which can contribute to the development of a seizure attack. Episodes of forced laughter in patients with hypothalamic hamartomas can be combined with various vegetative manifestations, motoric and mental symptoms. The report presents a clinical case of gelastic seizures in an adult male with hypothalamic hamartoma; the report includes the stepwise diagnosis and the treatment with transcranial magnetic stimulation (TMS). After a course of restorative therapy, control of epileptic seizures has been improved.

Key words

Epilepsy, gelastic seizures, hypothalamic hamartoma, transcranial magnetic stimulation, video EEG.

Received: 30.06.2017; **in the revised form:** 25.08.2017; **accepted:** 06.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mikhailov V.A., Druzhinin A.K., Shova N.I., Korsakova E.A. Epilepsy with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma: a rare clinical case. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (3): 64-72 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.064-072.

Corresponding author

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

E-mail address: ankod63@mail.ru (Druzhinin A.K.).

Введение

Среди различных видов эпилептических приступов наиболее редкими являются геластические приступы (ГП), характеризующиеся насильственным смехом (0,1% среди всех пациентов с эпилепсией). Впервые заболевание было описано А. Trousseau еще в 1873 г. [1]. Данное заболевание может быть связано с различными причинами, такими как височные и лобные фокальные очаги, опухоли, туберозный склероз, гемангиомы, очаги инфекционного поражения, в т.ч. с гамартомой гипоталамуса. Связь эпилептических приступов смеха с гипоталамической гамартомой впервые была диагностирована и описана С. F. List и G. G. Gascon в 1958 г. [2,3]. Авторы предположили, что причиной ГП во многих случаях являются опухоли в области промежуточного мозга. Эти публикации, посвященные случаям насильственного смеха в сочетании с гипоталамической гамартомой положили начало более детальному описанию данного эпилептического синдрома.

В настоящее время различными авторами выделяется несколько видов эпилепсии, ассоциированной с приступами смеха [9]. В зависимости от локализации патологического процесса выделяют эпилепсии, связанные с новообразованиями гипоталамической локализации (обычно гамартомами) и не связанные с гипоталамическими новообразованиями [4-8].

В зависимости от этиологии и локализации поражений головного мозга имеются различия в течении эпилепсии, ассоциированной с геластическими приступами. При гамартоме гипоталамуса характерен более ранний дебют приступов, которые длительное время могут являться единствен-

ным клиническим симптомом эпилепсии. Приступы короткие по длительности; на первый план выходит непроизвольный эпизод смеха, без отчетливого снижения уровня сознания. Другие типы приступов, как правило, присоединяются позднее. С течением времени к ним присоединяются когнитивные и выраженные поведенческие нарушения [9]. Геластические приступы при височной и лобной формах эпилепсии имеют свои особенности течения заболевания [10].

Гамартома гипоталамуса (ГГ) по классификации опухолей ЦНС относится к виду «кисты и опухолевидные образования». Это объемное образование шаровидной формы, не склонное к экспансивному росту, доброкачественного характера, представляющее собой очаг эктопии различных непропорционально развитых, малодифференцированных элементов ткани. По морфологической классификации ГГ соответствует ганглиоцитомам (доброкачественная опухоль из элементов симпатических нервных ганглиев, G I, низкий пролиферативный потенциал, минимальная ядерная атипия) [11,12].

На данный момент активно изучается эпилептогенный потенциал ГГ и ее влияние на патогенез ГП. Классическое учение об эпилепсии подразумевает происхождение фокальных припадков исключительно в коре головного мозга, при этом только тормозные эффекты обусловлены влиянием подкорковых структур. Однако многие электрофизиологические и нейровизуализационные исследования за последние десятилетия свидетельствуют о значительной роли подкорковых образований в начале эпилептического приступа [13]. Основываясь на недавних ис-

следованиях, можно полагать, что сам процесс смеха, по-видимому, зависит от двух частично независимых нейронных путей. Первый из них, «непроизвольный» или «эмоционально обусловленный» путь, включает в себя миндалевидное тело, таламическую, гипо- и субталамическую области и тегментальный отдел ствола мозга. Второй путь, «добровольная» система, возникает в покрывной части премоторной, фронтальной области, ведет через моторную кору и пирамидный тракт к вентральной части ствола головного мозга. По-видимому, эти системы и реакция смеха координируются «центром смеха» (координация в верхних дорсальных ядрах шва) [14].

Гамартомы гипоталамуса, особенно крупных размеров, механически воздействуют и искажают местную анатомию, включая мамиллярное тело, которое, в свою очередь, может изменить возбудимость гипоталамических сетей. Анатомический анализ показал, что поражения ГГ в области третьего желудочка часто связаны с геластическими приступами [15], а более крупные поражения характеризуются симптоматической генерализованной эпилепсией [16]. Однако наличие эпилепсии у пациентов с ГГ, по-видимому, скорее всего взаимосвязано с областью начала поражения (задний гипоталамус в области мамиллярного тела), чем с площадью [17].

Нарушения гормональной экспрессии также имеют место в патогенезе: клетки ГГ экспрессируют нейропептиды, которые могут способствовать судорогам [18]. Ткань гамартомы гипоталамуса по своей природе является эпилептогенной, это доказывает ряд опытов. Прямая электростимуляция в зоне ГГ может вызывать типичные геластические припадки [19,20]. Припадки насильственного смеха при гамартоме гипоталамуса могут сочетаться с вегетативными проявлениями (мидриаз, гиперемия лица, дискомфорт в эпигастрии, недержание мочи), моторными и психическими симптомами.

В настоящее время основными методами диагностики ГГ являются компьютерная и магнитно-резонансная томография. На МРТ гамартома определяется как гипоинтенсивный очаг поражения в T1-режиме и переменный гиперинтенсивный в T2-режиме [21].

Препаратами первого ряда при геластической эпилепсии являются вальпроаты и карбамазепин. Хирургическое лечение при гамартоме гипоталамуса показано в случае больших размеров опухоли (более 1,5 см), тяжелого течения эпилепсии с развитием эпилептической энцефалопатии или выраженных эндокринных нарушений [22]. Появление бескаркасной радиохирургии на основе линейного ускорителя позволяет использовать мультифракционный подход вместо однократной обработки, который применялся на старых радиохирургических системах, что позволяет сберечь интактные ткани от высоких эффективных доз.

Одним из способов нелекарственного лечения эпилепсии в настоящее время является метод транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), основанный на использовании низкочастотного ритмического воздействия магнитного поля на эпилептогенные зоны головного мозга. ТМС предусматривает применение электромагнитных катушек с повторяющимися импульсами на низкой частоте для возбуждения или ингибирования нейронов. При этом создается эффект торможения в коре головного мозга, повышается уровень гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), что способствует предотвращению эпилептического приступа [23].

Другим методом нелекарственного лечения эпилепсий является нейромодуляционная методика с использованием постоянного тока с малыми значениями, так называемая транскраниальная микрополяризация (ТКМП). ТКМП проводится с установкой пластинчатых электродов на кожную поверхность головы, в точках проекции областей головного мозга.

По данным последних исследований, сочетание в лечении у больных эпилепсией транскраниальной микрополяризации (ТКМП) и ТМС показало свою эффективность в коррекции проявлений психопатологических синдромов у пациентов с эпилепсией. Положительный результат достигается за счет распада ранее сформированных внутри- и межполушарных нейронных взаимодействий в эпилептическом очаге и формирования новых нейронных сетей [24].

Клинический случай

Пациент О., 34 года, находился на реабилитационном лечении в НМИЦПН им. В. М. Бехтерева в марте 2017 г. Диагноз при поступлении: «идиопатическая эпилепсия с частыми сложными фонаторными и адверсионными приступами, с вторичной генерализацией в тонико-клонические приступы, умеренным когнитивным снижением».

При поступлении: жалобы на частые потери сознания (10-15 раз в месяц), сопровождающиеся фонаторными приступами (в виде непроизвольного, насильственного смеха), с последующим поворотом и запрокидыванием головы вправо и вверх, с дальнейшим переходом во вторично генерализованные тонико-клонические судороги. Со слов пациента, приступам могли предшествовать чувство тревоги и внутреннего дискомфорта, иногда выраженное снижение настроения, слабость, повышенная утомляемость. Анамнез заболевания: со слов родственников, болеет с 3 лет, первоначально заболевание проявляло себя только в виде приступов непроизвольного смеха. С 10 лет впервые были зарегистрированы эпилептические приступы (сложные парциальные припадки, с вторичной генерализацией). Проходил обследование и лечение по месту жительства в г. Ереван, Армения. Причина заболевания неизвестна. В течение длительного времени принимал различные противосудорожные препараты (ПЭП) (бензобарбитал, карбамазепин, вальпроевая кисло-

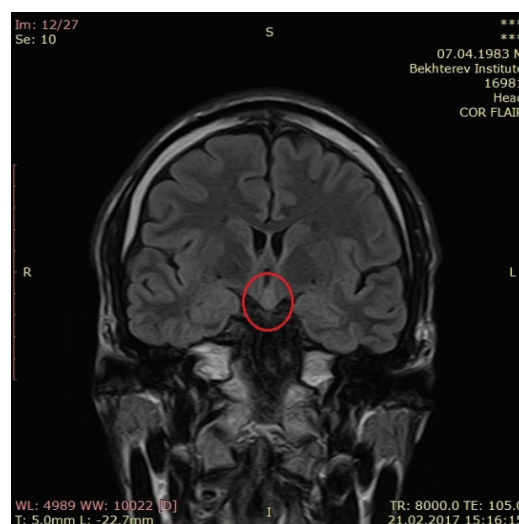
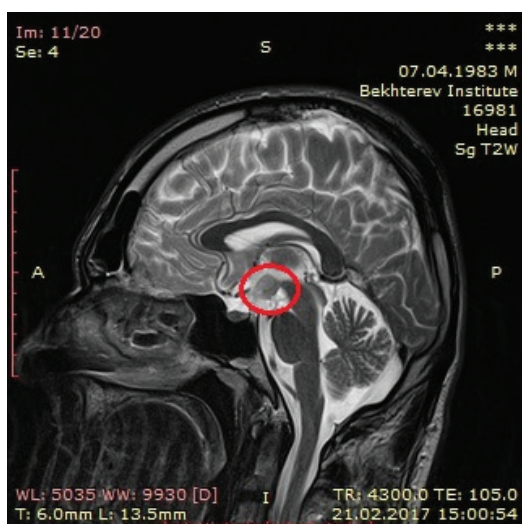


Рисунок 1. МРТ пациента с гипоталамической гамартомой.

Примечание. В гипоталамической области между столбами свода и мамиллярными телами выявляется образование овальной формы, изоинтенсивное с серым веществом на всех импульсных последовательностях, размерами 9 x 11 x 6 мм. Перифокальных изменений, масс-эффекта на прилежащие структуры нет.

Figure 1. Brain MRI scan in the patient with hypothalamic hamartoma.

Note. Around the hypothalamus, between the columns of the arch and the mamillary bodies, there is an oval formation, iso-intensive with the gray matter. The formation sized at 9 x 11 x 6 mm appears with all pulse sequences. No perifocal changes or mass effects in the adjacent structures were seen.

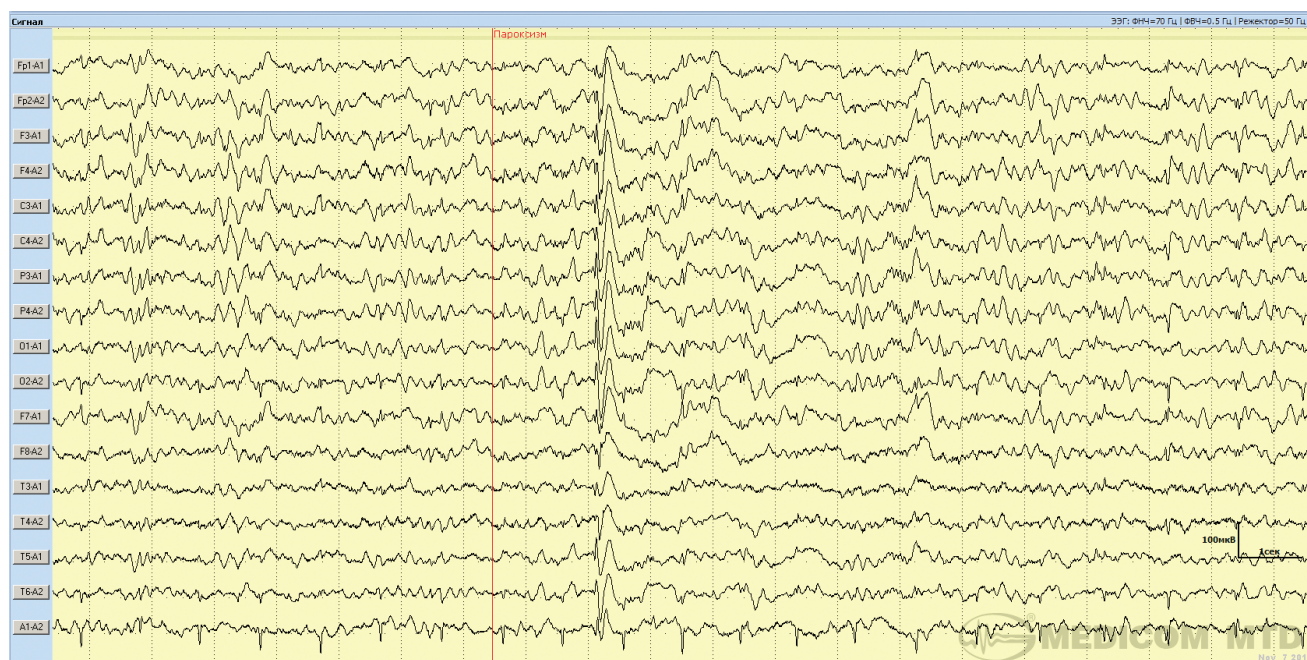


Рисунок 2. ЭЭГ пациента с гипоталамической гамартомой: интериктальная эпилептическая активность.

Примечание. Интериктальная, генерализованная эпилептиформная активность на ЭЭГ в виде комплексов «пик-волна» у пациента с геластическими приступами при гипоталамической гамартоме. На стандартной монополярной схеме отведений виден латеральный акцент пароксизмов.

Figure 2. EEG of the hypothalamic hamartoma patient: interictal epileptic activity.

Note. Interictal, generalized epileptiform activity ("peak-wave" complexes) in the EEG of the patient with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma. A lateral accent of paroxysms can be seen with the standard monopolar leads.

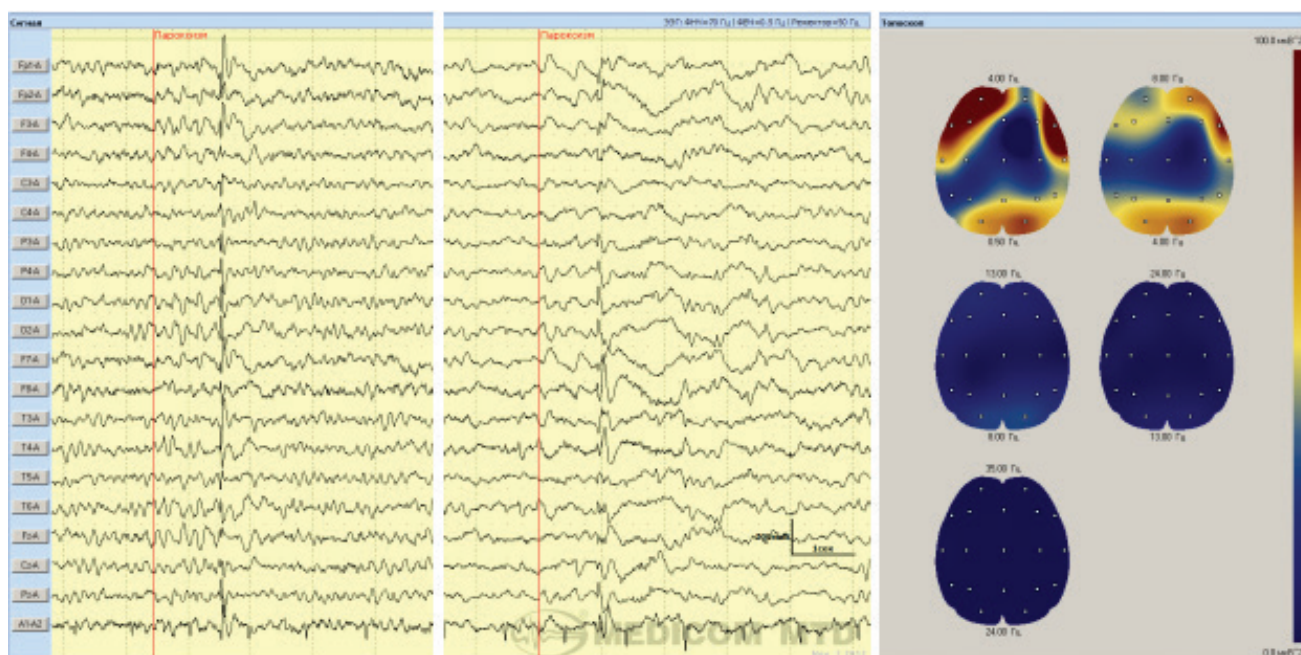


Рисунок 3. ЭЭГ со спектральным анализом у пациента с гипоталамической гамартомой: интериктальная эпилептическая активность.

Примечание. Фокусы эпилептиформной активности на ЭЭГ в виде острых волн в медиобазальных отделах левой лобно-височной области (а), комплексов «острая-медленная волна» в медиобазальных отделах правой височной доли (а) и повышенных значений спектральной мощности в соответствующих отведениях в диапазоне от 0,5 до 8,0 Гц (в) у пациента с геластическими приступами при гипоталамической гамартоме.

Figure 3. EEG with spectral analysis in the hypothalamic hamartoma patient: interictal epileptic activity.

Note. Foci of epileptiform activity in the EEG of the patient with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma: acute waves in the mediobasal areas of the left frontotemporal region (a), acute-slow wave complexes in the mediobasal areas of the right temporal lobe (a) increased spectral signals (with the respective leads) at the range from 0.5 to 8.0 Hz (c).

та, диазепам). С 10 лет на фоне проводимого лечения – уменьшение частоты приступов до 5-10 в месяц. Неоднократно получал травмы в момент приступов. В 18 лет при обследовании была выявлена супратенториальная ретроцеребеллярная киста. На момент обращения больной принимал карбамазепин 600 мг/сут. На фоне проводимой терапии сохранялись частые сложные моторные парциальные приступы, со вторичной генерализацией, до 10-12 раз в месяц, с наличием практически ежедневных геластических припадков, до 3-4 раз в день. Анамнез жизни: беременность матери протекала на фоне стресса (переживания по поводу смерти старшего сына). В школу пошел по возрасту, учился хорошо, однако из-за частых приступов был вынужден прервать обучение. Образование неоконченное начальное (6 классов). Женат. Имеет двоих детей – сына семи лет и дочь четырех лет. Не работает, инвалид I группы. Неоднократно получал ЗЧМТ при падении во время приступов с потерей сознания.

Неврологический статус: черепные нервы без грубой патологии. Парезов нет. Мышечный тонус по нор-

мальному типу. Глубокие рефлексy повышены, больше на ногах, D<S. Координаторные пробы выполняет с легким промахиванием слева. Дисметрия. В позе Ромберга устойчив. Чувствительных нарушений нет. Функция тазовых органов – без нарушений.

Психический статус: на первый план выступают признаки изменений в личностно-поведенческой сфере на фоне длительно протекающего органического заболевания. Данные изменения проявляются в виде инфантильности личности; критика к своему состоянию и поведению недостаточна. Когнитивные процессы снижены, темп речи замедленный. При общении пациент упрям, капризен, безынициативен, пассивен. На вопросы отвечает только в контексте заданного. Данные наблюдения и заключение о признаках изменений в личностно-поведенческой сфере подтверждены клиническим психологом отделения.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга в динамике от 21.02.2017 г. в стандартных импульсных последовательностях SE, FSE и FLAIR в T1- и T2-взвешенном изображении в ак-

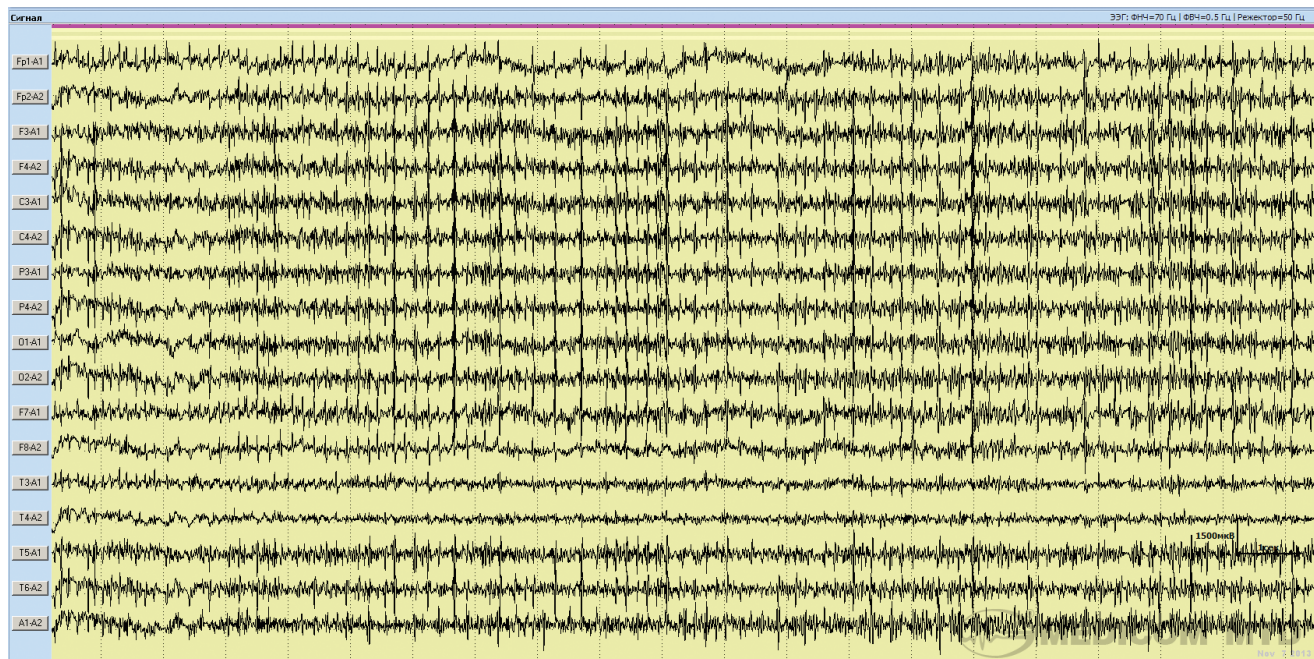


Рисунок 4. ЭЭГ пациента с гипоталамической гамартомой: иктальная эпилептическая активность.

Примечание. Иктальная, эпилептическая активность в виде генерализованных пиков, сопровождавшая генерализованный тонико-клонический судорожный приступ у пациента с гипоталамической гамартомой. Запись искажена артефактами от мышечной активности.

Figure 4. EEG of the hypothalamic hamartoma patient: ictal epileptic activity.

Note. Ictal epileptic activity: generalized peaks developing simultaneously with a generalized tonic-clonic seizure. The record is distorted by artifacts from muscle activity.

сиальной, коронарной и сагиттальной проекциях отмечаются: МР-признаки гамартмы гипоталамуса (рис. 1), неравномерное расширение щелей субаракноидального пространства конвекситальной поверхности полушарий головного мозга, киста шишковидной железы (3 мм в диаметре).

При проведении телеметрического ЭЭГ-мониторинга (от 21.02.2017 г.) во время сна и бодрствования наблюдались генерализованные, чаще с акцентом в задних отделах, четче то в левой лобно-височной области, то в правой височной доле, пароксизмы комплексов «пик-волна», «острая-медленная волна», острых волн, длительностью до 1,5 с, амплитудой до 240 мкВ. После пробуждения развился судорожный приступ, во время которого регистрировались генерализованные острые волны, затем – пики и комплексы «множественный пик-волна» амплитудой до 1100 мкВ, общей длительностью около 1 мин.

Таким образом, выявлены следующие нарушения биоэлектрической активности головного мозга:

1) частая интериктальная эпилептиформная активность с фокусом в медиобазальных отделах то левой лобно-височной области, то правой височной доли, распространением на соответствующие полушария (больше на их теменно-затылочные зоны)

и вторичным вовлечением ствола мозга, в большей степени на мезэнцефальном уровне (рис. 2, 3);

2) генерализованная иктальная эпилептическая активность с заинтересованностью ствола мозга, сопровождавшая генерализованный тонико-клонический судорожный приступ с потерей сознания, начавшийся с поворота головы вправо, длительностью около 1 мин., развившийся после пробуждения (рис. 4).

Локализация патологической активности уточнена на модифицированной монополярной схеме отведений с применением усредненного электрода. Спектральная мощность представлена в форме топограмм различных частотных диапазонов, выражена в мкВ².

Можно сделать вывод о том, что сформировано два эпилептических фокуса, в равной степени функционально активных. Вторичная билатеральная синхронизация выраженная.

Проведенное лечение: ПЭП (карбамазепин 700 мг/сут., пролонгированная форма вальпроевой кислоты 1500 мг/сут.); нейротрофическая и нейропротективная терапия (в/в: холина альфосцерат; в/м: этилметилгидроксипиридина сукцинат, полипептиды коры головного мозга, депротеинизированный дериват крови телят); противовоспалительная и противоотечная терапия (дексаметазон, инозин, магнелии сульфат).



Рисунок 5. ЭЭГ пациента с гипоталамической гамартомой после проведенного лечения.

Примечание. Ослабление эпилептиформной активности после комплексной терапии у пациента с геластическими приступами при гипоталамической гамартоме. Острые волны становятся стертыми, амплитуда пароксизмов существенно снижается.

Figure 5. EEG of the hypothalamic hamartoma patient after treatment.

Note. The epileptiform activity diminishes following complex therapy: the acute waves smoothen and the amplitudes of paroxysms decrease significantly.

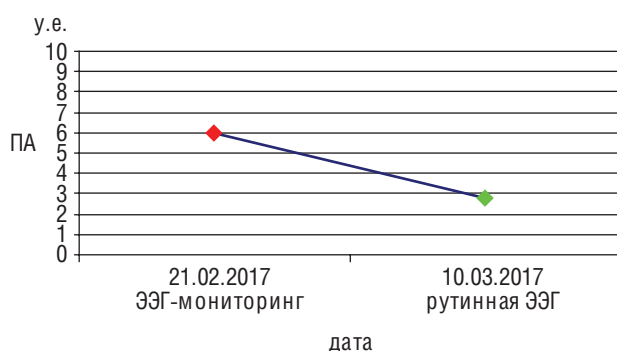


Рисунок 6. Динамика выраженности пароксизмальной активности на ЭЭГ под влиянием комплексной терапии у пациента с геластическими приступами при гипоталамической гамартоме.

Примечание. По оси абсцисс – дата проведения исследований, по оси ординат – интегральный показатель пароксизмальной активности (ПА) в у.е.

Figure 6. Effect of the complex therapy on the severity of paroxysms (per EEG) in the patient with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma.

Note. The abscissa – dates of the tests, the ordinate – the integral index of paroxysmal activity in arbitrary units.

Проводился курс транскраниальной микрополяризации по «дефолтному алгоритму» на стороне очага. Режим процедуры: постоянный ток силой 200 мкА; экспозиция – 30 мин., частота – одна процедура ежедневно, курс – 2-недельный цикл. Расположение электродов: аноды в точках Т3 и О1, катод – РЗ. При данной схеме расположения электродов микрополяризационному воздействию в наибольшей степени подвергаются миндалевидный комплекс и хвостатое ядро (структуры «анти-эпилептической системы» головного мозга). ТМС проводилась на приборе «МС-Нейрософт» со следующими параметрами: точка воздействия Cz, 80% от ВМО, частота воздействия – 1 Гц, ритмический режим, 30 мин., один раз в день, общее количество процедур – 15.

После проведенного лечения выполнена повторная ЭЭГ (от 10.03.2017 г.), на которой выявлена пароксизмальная активность стертого эпилептиформного характера с акцентом то в глубоких отделах левого полушария, то в правой лобно-передневисочной области и эпизодическим, вторичным вовлечением ствола мозга.

По сравнению с ЭЭГ-мониторингом от 21.02.2017 г. – положительная динамика в виде уменьшения выра-

женности пароксизмов по амплитуде и форме волн (рис. 5). Ранее выявлявшиеся фокусы ослабевают до акцентов.

Динамика выраженности пароксизмальной активности представлена на рисунке 6.

При расчете учитывались: максимальная амплитуда пароксизмов, их длительность, частота появления ПА в состоянии покоя и при функциональных нагрузках, волновая структура. Каждому из этих показателей в зависимости от их величин и характера присваивался определенный вес. Значения показателя определялись по 10-бальной шкале в условных единицах, исходя из совокупности весов вышеописанных параметров ПА.

За период госпитализации достигнут медикаментозный контроль над приступами, общее состояние пациента улучшилось. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «гамартома гипоталамуса. Симптоматическая эпилепсия, с частыми геластическими, сложными фонаторными и адверсионными приступами, с вторичной генерализацией в тонико-клонические, с умеренным когнитивным

дефицитом [G40.3]». В результате проведенного первого курса восстановительной терапии достигнута определенная положительная динамика в контроле над эпилептическими приступами.

Заключение

Геластические припадки являются редким видом клинических пароксизмов при эпилепсии и чаще всего ассоциированы с наличием гамартоты гипоталамуса.

На данный момент отсутствуют данные об эффективности применения ТКМП, ТМС и их сочетания в комплексной терапии геластической эпилепсии.

Впервые проведенное комплексное восстановительное лечение с использованием ТМС и ТКМП у больного с гамартотой гипоталамуса и симптоматической эпилепсией сопровождалось отчетливым эффектом: контролем припадков, редукцией эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Целесообразно дальнейшее исследование эффективности ТКМП, ТМС при лечении различных форм эпилепсии.

Литература:

1. Trouseau A. Clinique Medicale de Dieu de Paris. 4th ed. Paris 1873.
2. List C.F., Dowman C.E., Bagchi B.K., Bebin J. Posterior hypothalamic hamartomas and gangliogliomas causing precocious puberty. *Neurology*. 1958; 8 (3): 164-74.
3. Gascon G.G., Lombroso C.T. Epileptic (gelastic) laughter. *Epilepsia*. 1971; 12 (1): 63-76.
4. Brandberg G., Eeg-Olofsson O. Gelastic seizures. ILAE website. Date of submission: 2001 April 19.
5. Карлов В.А., Андреева О.В. Эпилептические припадки смеха и индуцируемые смехом Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 106 (6): 62-69.
6. Усачева Е.Л., Мухин К.Ю., Притыко А.Г. и др. Геластические припадки: этиология, семиология, терапевтические перспективы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003; 103 (1): 10-16.
7. Миронов М.Б., Иванова И.В., Мухин К.Ю. Геластические приступы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (3): 20-29.
8. Kuzniecky R., Guthrie B., Mount J., Bebin M., Faught E., Gilliam F., Liu H.G. Intrinsic epileptogenesis of hypothalamic hamartomas in gelastic epilepsy. *Annals of Neurology*. 1997; 42: 60-67.
9. Beggs J., Nakada S., Fenoglio K., Wu J., Coons S., Kerrigan J.F. Hypothalamic hamartomas associated with epilepsy: ultrastructural features. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2008; 67: 657-668.
10. Богданова Л.Б., Ростовцев М.В., Богданов Н.А., Богданова Е.А. К вопросу о диагностике гамартоты гипоталамуса. Радиология – практика. 2008; 1: 48-49.
11. Susheela S.P., Revannasiddaiah S., Mallarajapadma G.J., Basavalingaiah A. Robotic-arm stereotactic radiosurgery as a definitive treatment for gelastic epilepsy associated with hypothalamic hamartoma. *BMJ Case Reports*. 2013; 9.
12. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Eds.: Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. Lyon. 2007.
13. Foit N.A., van Velthoven, Schulz R., Bl mcke I., Urbach H., Woermann F.G., Bien C.G. Lesional cerebellar epilepsy: a review of the evidence. *Journal of Neurology*. January 2017; 64 (1): 1-10.
14. Wild B., Rodden F.A., Grodd W., Ruch W. Neural correlates of laughter and humour. *Brain*. 2003; 126: 2121-2138.
15. Arita K., Ikawa F., Kurisu K., Sumida M., Harada K., Uozumi T., Monden S., Yoshida J., Nishi Y. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *Journal of Neurosurgery*. August 1999; 91 (2): 212-220.
16. Freeman J.L., Harvey A.S., Rosenfeld J.V., Wrennall J.A., Bailey C.A., Berkovic S.F. Generalized epilepsy in hypothalamic hamartoma: evolution and postoperative resolution. *Neurology*. 2003; 60: 762-767.
17. Castro L.H., Ferreira L.K., Teles L.R., Jorge C.L., Arantes P.R., Ono C.R., Adda C.C., Valerio R.F. Epilepsy syndromes associated with hypothalamic hamartoma. *Seizure*. 2007; 16: 50-58.
18. Parvizi J., Le S., Foster B., Bourgeois B., Rivello J.J., Prenger E., Saper C., Kerrigan J.F. Gelastic epilepsy and hypothalamic hamartomas: neuroanatomical analysis of brain lesions in 100 patients. *Brain*. 2011; 134: 2960-2968.
19. Bajorek J.G., Lee R.J., Lomax P. Neuropeptides: a role as endogenous mediators or modulators of epileptic phenomena. *Annals of Neurology*. 1984; 16: 31-38.
20. Munari C., Kahane P., Francione S., Hoffman D., Tassi L., Cusmai R., Vigeveno F., Pasquier B., Betti O.O. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1995; 95: 154-160.
21. Palmini A., Chandler C., Andermann F., Costa Da Costa J., Paglioli-Neto E., Polkey C., Rosenblatt B., Montes J., Martinez J.V., Farmer J.P., Sinclair B., Aronyk K., Paglioli E., Coutinho L., Raupp S., Portuguese M. Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartoma and catastrophic epilepsy. *Neurology*. 2002; 58: 1338-1347.
22. Mittal S., Mittal M., Montes J.L. Hypothalamic hamartomas. Part 1. Clinical, neuroimaging, and neurophysiological characteristics. *Neurosurgical Focus – Journal of Neurosurgery*. 2013; 34(6): E6.
23. Chen R., Spencer D.C., Weston J., Nolan S.J. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Library*. 11.08.2016.
24. Дружинин А.К., Горелик А.Л., Нарышкин А.Г., Михайлов В.А., Шова Н.И. Нейрореабилитация не психотических психических расстройств у больных эпилепсией с применением методов транскраниальной микрополяризации и магнитной стимуляции. Вестник клинической нейрофизиологии. 2016; 5: 110-111.

References:

1. Trousseau A. Clinique Medicale de Dieu de Paris. 4th ed. Paris 1873.
2. List C. F., Dowman C. E., Bagchi B. K., Bebin J. Posterior hypothalamic hamartomas and gangliogliomas causing precocious puberty. *Neurology*. 1958; 8 (3): 164-74.
3. Gascon G. G., Lombroso C. T. Epileptic (gelastic) laughter. *Epilepsia*. 1971; 12 (1): 63-76.
4. Brandberg G., Eeg-Olofsson O. Gelastic seizures. ILAE website. Date of submission: 2001 April 19.
5. Karlov V. A., Andreeva O. V. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russian). 2006; 106 (6): 62-69.
6. Usacheva E. L., Mukhin K. Yu., Prityko A. G. et al. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russian). 2003; 103 (1): 10-16.
7. Mironov M. B., Ivanova I. V., Mukhin K. Yu. *Epileptsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (3): 20-29.
8. Kuzniecky R., Guthrie B., Mountz J., Bebin M., Faught E., Gilliam F., Liu H. G. Intrinsic epileptogenesis of hypothalamic hamartomas in gelastic epilepsy. *Annals of Neurology*. 1997; 42: 60-67.
9. Beggs J., Nakada S., Fenoglio K., Wu J., Coons S., Kerrigan J. F. Hypothalamic hamartomas associated with epilepsy: ultrastructural features. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2008; 67: 657-668.
10. Bogdanova L. B., Rostovtsev M. V., Bogdanov N. A., Bogdanova E. A. *Radiologiya – praktika* (in Russian). 2008; 1: 48-49.
11. Susheela S. P., Revannasiddaiah S., Mallarajapadma G. J., Basavalingaiah A. Robotic-arm stereotactic radiosurgery as a definitive treatment for gelastic epilepsy associated with hypothalamic hamartoma. *BMJ Case Reports*. 2013; 9.
12. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Eds.: Louis D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D., Cavenee W. K. Lyon. 2007.
13. Foit N. A., van Velthoven, Schulz R., Blümcke I., Urbach H., Woermann F. G., Bien C. G. Lesional cerebellar epilepsy: a review of the evidence. *Journal of Neurology*. January 2017; 64 (1): 1-10.
14. Wild B., Rodden F. A., Grodd W., Ruch W. Neural correlates of laughter and humour. *Brain*. 2003; 126: 2121-2138.
15. Arita K., Ikawa F., Kurisu K., Sumida M., Harada K., Uozumi T., Monden S., Yoshida J., Nishi Y. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *Journal of Neurosurgery*. August 1999; 91 (2): 212-220.
16. Freeman J. L., Harvey A. S., Rosenfeld J. V., Wrennall J. A., Bailey C. A., Berkovic S. F. Generalized epilepsy in hypothalamic hamartoma: evolution and postoperative resolution. *Neurology*. 2003; 60: 762-767.
17. Castro L. H., Ferreira L. K., Teles L. R., Jorge C. L., Arantes P. R., Ono C. R., Adda C. C., Valerio R. F. Epilepsy syndromes associated with hypothalamic hamartoma. *Seizure*. 2007; 16: 50-58.
18. Parvizi J., Le S., Foster B., Bourgeois B., Riviello J. J., Prenger E., Saper C., Kerrigan J. F. Gelastic epilepsy and hypothalamic hamartomas: neuroanatomical analysis of brain lesions in 100 patients. *Brain*. 2011; 134: 2960-2968.
19. Bajorek J. G., Lee R. J., Lomax P. Neuropeptides: a role as endogenous mediators or modulators of epileptic phenomena. *Annals of Neurology*. 1984; 16: 31-38.
20. Munari C., Kahane P., Francione S., Hoffman D., Tassi L., Cusmai R., Vigeveno F., Pasquier B., Betti O. O. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1995; 95: 154-160.
21. Palmieri A., Chandler C., Andermann F., Costa Da Costa J., Paglioli-Neto E., Polkey C., Rosenblatt B., Montes J., Martinez J. V., Farmer J. P., Sinclair B., Aronyk K., Paglioli E., Coutinho L., Raupp S., Portoguez M. Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartoma and catastrophic epilepsy. *Neurology*. 2002; 58: 1338-1347.
22. Mittal S., Mittal M., Montes J. L. Hypothalamic hamartomas. Part 1. Clinical, neuroimaging, and neurophysiological characteristics. *Neurosurgical Focus – Journal of Neurosurgery*. 2013; 34 (6): E6.
23. Chen R., Spencer D. C., Weston J., Nolan S. J. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Library*. 11.08.2016.
24. Druzhinin A. K., Gorelik A. L., Naryshkin A. G., Mikhailov V. A., Shova N. I. *Vestnik klinicheskoi neirofiziologii* (in Russian). 2016; S: 110-111.

Сведения об авторах:

Михайлов Владимир Алексеевич – д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими расстройствами, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. E-mail: vladmikh@yandex.ru.

Дружинин Андрей Константинович – научный сотрудник отделения реабилитации больных с психосоматическими расстройствами, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. E-mail: ankod63@mail.ru.

Шова Наталья Игоревна – клинический ординатор отделения реабилитации больных с психосоматическими расстройствами, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. E-mail: skins_cassi@mail.ru.

Корсакова Екатерина Анатольевна – к.б.н., старший научный сотрудник отдела функциональных исследований, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. E-mail: eakors@yandex.ru.

About the authors:

Mikhailov Vladimir Alekseevich – MD, Deputy Director in charge of innovative research & development, Chief researcher and scientific Head at the Department for rehabilitation of patients with psychosomatic disorders, the St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, Saint Petersburg, Russia, 192019. E-mail: vladmikh@yandex.ru.

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

Shova Natalia Igorevna – Medical resident at the Department for rehabilitation of patients with psychosomatic disorders, the St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, Saint Petersburg, Russia, 192019. E-mail: skins_cassi@mail.ru.

Korsakova Ekaterina Anatolyevna – PhD, Senior researcher, the Department of functional tests, the St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, Saint Petersburg, Russia, 192019. E-mail: eakors@yandex.ru.

РЕЗОЛЮЦИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО НАУЧНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «Определение возможностей повышения уровня ремиссии у пациентов с парциальной формой эпилепсии»

19 мая 2017 г. в Москве состоялся Национальный научный совет экспертов, посвященный определению современных тенденций лечения и значению вальпроевой кислоты в повышении уровня ремиссии у пациентов с парциальной формой эпилепсии.

Во всем мире, по данным различных исследований, эпилепсией страдают от 50 до 70 миллионов человек [1,2]. Эпилепсия считается одним из самых распространенных и перспективных неврологических заболеваний в глобальных масштабах. Доля общего населения с активной формой эпилепсии (то есть с продолжающимися приступами или потребностью в лечении) на данный момент составляет от 4 до 14 на 1000 человек [1]. По официальной статистике, в России зарегистрировано более 350 тысяч пациентов, страдающих эпилепсией [3]. При этом считается, что парциальной формой эпилепсии страдает от 60 до 80% пациентов [4,5].

ВОЗ в 2015 г. была подписана резолюция по снижению бремени эпилепсии с рекомендациями по уменьшению стигматизации пациентов и улучшению результатов лечения [6]. Однако большинство специалистов сходятся во мнении о том, что множество вопросов, касающихся диагностики, лечения и социальной адаптации пациентов с эпилепсией до сих пор не нашли своего решения.

Как известно, при правильном подборе медикаментозной терапии в абсолютном большинстве случаев эпилепсия является заболеванием контролируемым, поэтому целью лечения эпилепсии является достижение ремиссии, то есть полного отсутствия приступов в течение 12 месяцев. Однако, по статистическим данным, в последнее время менее 20% пациентов с эпилепсией в России достигают ремиссии [7]. При этом, по данным ВОЗ, 70% пациентов с эпилепсией могут ее достичь [1].

С целью определения проблем, с которыми связан низкий уровень ремиссии у пациентов с парциальной формой эпилепсии в РФ, способов их решения, а также для определения современных тенденций лечения парциальных эпилепсий был проведен совет экспертов при участии ведущих российских специалистов-эпилептологов.

В первую очередь следует отметить, что ремиссия эпилепсии – особый период лечения этого заболевания, поскольку всегда имеется угроза ее срыва. Этому способствует психологическое расслабление как врача, так и больного и даже «усталость» от лечения. Задача – сохранить комплаентность. Этому способствуют выработка у больного активной копинг-стратегии, официальная приверженность к партнерской и при необходимости договорной модели взаимодействия врача и пациента/представителя [16]. При выборе лекарственного препарата следует исходить из клинической картины, данных электроэнцефалографического исследования, поскольку дефиниция как формы эпилепсии, так и типов эпилептических припадков основана на клинко-ЭЭГ-критериях. Также важны данные нейровизуализационных методов исследования. Подбор антиэпилептических препаратов (АЭП) проводится сугубо индивидуально – оптимально с учетом критерия Международной Противоэпилептической Лиги (МПЭЛ) «терапевтическая доза – интервал концентрации лекарственных веществ, при котором наблюдается наиболее выраженный клинический эффект у данного больного и в силу этого единственно возможный персональный». Также при подборе медикаментозной терапии эпилепсии следует руководствоваться российскими и мировыми рекомендациями по ведению пациентов с эпилепсией и принимать во внимание обзор Международной Противозэпилептической Лиги с оценкой уровня доказательности исследований лекарственных препаратов, который зачастую ошибочно рассматривают как рекомендации по выбору первого препарата для лечения эпилепсии.

Неадекватный выбор стартового АЭП негативно сказывается на перспективе контроля эпилепсии в последующем, является одним из значимых механизмов формирования фармакорезистентности и толерантности.

Практика назначения стартового препарата для лечения эпилепсии в РФ — абсолютный приоритет АЭП узкого спектра действия, основным механизмом действия которых является блокада натриевых каналов (карбамазепин (КБЗ) составляет 70-90% и более назначений неврологами широкого профиля). Между тем, до 70% всех агграваций эпилепсии связаны с применением КБЗ и фенитоина, которых можно избежать, более тщательно подходу к подбору фармакотерапии. В российской практике в связи с низкой обеспеченностью специализированной помощи больных эпилепсией не составляет исключения применение аггравирующих АЭП, иногда на протяжении многих лет, в режимах моно- и политерапии.

В этой связи следует отметить, что основополагающими регламентированными принципами в лечении эпилепсии являются: выбор АЭП строго в соответствии с формой эпилепсии и типом (электроклинической характеристикой) приступов и недопустимость применения АЭП с высоким потенциалом аггравации и узким спектром терапевтической эффективности в режимах недифференцированной терапии. Препаратами стартового выбора при отсутствии четкой электро-клинической характеристики эпилептического синдрома должны быть АЭП широкого спектра действия с минимальным потенциалом аггравации приступов (вальпроовая кислота — ВПА, топирамат — ТПМ, леветирацетам — ЛЕВ, зонисамид — ЗНС, ламотриджин — ЛТЖ). Некоторые из них отвечают требованиям «широта действия — мишень», где их эффективность достигает 80% и более, в частности вальпроаты при идиопатической эпилепсии (генерализованные тонико-клонические припадки пробуждения, абсансы, некоторые формы миоклонической эпилепсии [15].

Следует отметить, что на данный момент нет «безопасных» АЭП и все препараты данной группы обладают риском тератогенного эффекта. При подборе лекарственного препарата девочкам, девушкам и беременным женщинам врач вынужден руководствоваться принципом соотношения «польза/риск», когда потенциальная польза от применения препарата должна преобладать над возможным риском, а также ориентироваться на данные международных регистров. Согласно последним данным по регистрам, наибольшим риском тератогенного эффекта обладают препараты вальпроовой кислоты и фенитоин, а наименьшим — ламотриджин, леветирацетам и окскарбазепин.

В рамках совета экспертов был детально рассмотрен вопрос о ведении пожилых пациентов с эпилепсией, которые помимо терапии АЭП принимают множество других препаратов. В данной ситуации следует помнить о потенциальных лекарственных взаимодействиях, детально рассмотренных в публикации, посвященной общим принципам выбора фармакотерапии [9] и, конечно же, о вопросе привержен-

ности лечению. Всегда следует отдавать предпочтение пролонгированным лекарственным формам, позволяющим сократить прием препарата до 1-2 раз в сутки и неметаболизирующим АЭП, лишенным лекарственного взаимодействия.

Как было показано в ряде исследований, не только само заболевание эпилепсией связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии, но и применение антиконвульсантов, механизм действия которых связан с влиянием на Na^+ и Ca^{2+} -каналы, что повышает эти риски, вплоть до внезапной сердечной смерти. В связи с этим к применению данных препаратов (в частности фенитоина и КБЗ) следует подходить с особой осторожностью [10,11].

При рассмотрении вопроса о сопутствующей патологии нельзя упускать из виду психические расстройства. Так, у больных эпилепсией первое место среди данной патологии занимают аффективные расстройства — депрессия, суицидальные наклонности, тревожные расстройства. Аффективные расстройства встречаются примерно у 30% пациентов, страдающих эпилепсией, что сильно превышает средние цифры по популяции (около 15%) [15,17]. У данной группы пациентов стоит рассмотреть вариант назначения препарата, обладающего нормотимическим эффектом. К данной группе препаратов относятся препараты ВПА, КБЗ, ЛТЖ.

Не менее важным моментом в лечении эпилепсии являются биоэтические проблемы, включающие в себя множество аспектов. Вопрос переключения является наиболее сложным в этическом плане этапом терапии эпилепсии. «Любое медицинское вмешательство должно осуществляться только с информированного согласия больного на основе надлежащей информации», — говорится в статье 6 Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека. Переключение с одного препарата на другой (с референтного на воспроизведенный или наоборот) при хорошо контролируемой эпилепсии не рекомендуется, поскольку возможные риски в этой ситуации этически не могут быть оправданы [14].

По итогам детального обсуждения принципов лечения парциальных форм эпилепсии и ситуации с их фармакотерапией в РФ предложена наиболее целесообразная, с точки зрения членов совета экспертов, терапевтическая тактика при этой патологии. Были приняты во внимание российские и мировые рекомендации по ведению пациентов с эпилепсией, данные по сравнительной эффективности и безопасности различных антиэпилептических препаратов, зарегистрированных в России для монотерапии фокальных эпилепсий, в т.ч. вальпроовой кислоты, карбамазепина, ламотриджина, леветирацетама, окскарбазепина и топирамата. С учетом отсутствия информации о контролируемых клинических исследованиях с использованием воспроизведенных препаратов (дженериков) авторами рассматривались только оригинальные препараты. В предварительном

обсуждении было констатировано общее согласие по следующим положениям:

1. Ведущим фактором, определяющим качество и эффективность лечения парциальных эпилепсий, является адекватный и своевременный выбор первого препарата.

2. При выборе лекарственного препарата следует руководствоваться российскими и мировыми рекомендациями по ведению пациентов с эпилепсией, а также принимать во внимание обзор Международной Противозепилептической Лиги с оценкой уровня доказательности исследований лекарственных препаратов.

3. Выбор препарата в отсутствие доказанных преимуществ эффективности должен быть основан на соотношении безопасности и переносимости, фармакокинетических свойствах, фармацевтической формы и стоимости.

4. При выборе препарата всегда стоит особое внимание уделять вопросам приверженности пациента лечению и поддержанию постоянного уровня лекарственного препарата в крови, то есть следует отдавать предпочтение лекарственным формам с замедленным высвобождением, позволяющим применять препарат минимальное количество раз в сутки (1-2 раза).

5. При назначении АЭП пациенткам всегда следует проводить взвешенную оценку «польза/риск» и предпочтительно выбирать препараты, обладающие наименьшим тератогенным потенциалом.

6. Важным вопросом при выборе первого препарата, особенно у больных с частыми эпилептическими приступами, является темп титрования дозы, от которого зависит время, необходимое для достижения лечебного эффекта.

7. При подборе препарата стоит учитывать сопутствующую патологию и механизм действия лекарственных препаратов. Например, блокаторы натриевых/кальциевых каналов (в частности, карбамазепин, фенитоин и габапентин) достоверно повышают риск внезапной сердечной смерти, и стоит с осторожностью назначать их у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые риски; у пожилых пациентов предпочтительны неметаболизирующиеся ПЭП.

8. Учитывая повышенный риск развития аффективных расстройств, склонности к депрессии, суицидальных наклонностей (риск суицида у больных эпилепсией выше в 8-10 раз по сравнению с общепопуляционным), следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим нормотимическим эффектом (вальпроевая кислота, окскарбазепин, карбамазепин, ламотриджин);

9. При подозрении на возможное сочетание парциальных форм эпилепсии с генерализованными, при неклассифицируемых приступах или отсутствии адекватной электро-клинической характеристики приступов следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим широким спектром действия, с наименьшим риском аггравации приступов, например, препаратам вальпроевой кислоты.

Литература:

1. Сайт ВОЗ. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/>. Дата обращения: 19.05.2017.
2. Singh A., Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin.* 2016 Nov; 34 (4): 837-847.
3. Заболеваемость всего населения России в 2015 г. Статистические материалы (Ч. II). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskaya-informatsiya-minzdrav-rossii>. Дата обращения: 19.05.2017.
4. Yu Lawrence X., Li Bing. FDA Bioequivalence Standards. *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series.* 2014; 194.
5. Гехт А. Б., Мильчакова Л. Е., Чурилин Ю. Ю. и др. Эпидемиология эпилепсии в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2006; 3-7.
6. 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.
7. Guekht A. et al. The direct costs of epilepsy in Russia. A prospective cost-of-illness study from a single center in Moscow. *Epilepsy & Behavior* 64. 2016; 122-126.
8. Keränen T., Sillanpää M., Riekkinen P. J. Distribution of seizure types in an epileptic population. *Epilepsia.* 1988 Jan-Feb; 29 (1): 1-7.
9. Карлов В. А., Гехт А. Б., Власов П. Н., Лебедева А. В. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 1. Общие принципы выбора фармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова.* 2016; 116 (6): 109-114.
10. Bauer P. R., Novy J., Keezer M. R., Bell G. S. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic drugs. *Heart.* 2015 Jan; 101 (1): 83.
11. Bardai A., Blom M. T., van Noord C., Verhamme K. M., Sturkenboom M. C., Tan H. L. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart.* 2015 Jan; 101 (1): 17-22.
12. Strine T. W., Kobau R., Chapman D. P. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia.* 2005 Jul; 46 (7): 1133-9.
13. Wrench J., Wilson S. J., Bladin P. F. Mood disturbance before and after seizure surgery: a comparison of temporal and extratemporal resections. *Epilepsia.* 2004 May; 45 (5): 534-43.
14. Рекомендации Экспертного Совета Российской Противозепилептической Лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3 (1): 21-23.
15. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2010; 720 с.
16. Михаловска-Карлова. «Биоэтика в российской неврологии и эпилептологии». *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2016; 116: 9; Специальный выпуск 2, «Эпилепсия»: 95-100.
17. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. М. 2009; 256 с.

Экспертный совет

Председатель – *Карлов Владимир Алексеевич* – д.м.н., член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова, почетный президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов».

Участники:

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, председатель Российской Противозепилептической Лиги, член президиума правления Всероссийского общества неврологов;

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова;

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова;

Калинин Владимир Вениаминович – д.м.н., профессор, руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского НИИ психиатрии;

Ковалева Ирина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова;

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова;

Михаловска-Карлова Екатерина Петровна – д.м.н., академик РАН, д.ф.н., профессор, заведующая курсом биоэтики Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова;

Рудакова Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, заслуженный работник здравоохранения МО.