

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2017 Том 9 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

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

Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

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

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

Включен в международную базу EBSCO

Специализированное рецензируемое издание для специалистов здравоохранения

Тираж 5000

ISSN 2077-8333

Содержание:

Обращение главного редактора журнала д.м.н., проф. Г.Н. Авакяна	3
Новости	4
Оригинальные статьи	
Шалькевич Л. В., Кудлач А. И. <i>Соматическая коморбидная патология у детей при эпилепсии и после однократного эпилептического приступа</i>	6
Зорин Р. А., Жаднов В. А., Лапкин М. М. <i>Прогнозирование особенностей течения эпилепсии на основе комплекса физиологических показателей</i>	12
Семакина Н. В., Михайлов В. А., Злоказова М. В. <i>Качество жизни, психическая адаптация, направления психологической реабилитации матерей детей, страдающих эпилепсией</i>	22
Научные обзоры	
Малов А. Г. <i>Предложения по оптимизации диагностики наследственных форм эпилепсии</i>	31
Юрьева Н. В., Маслова Н. Н., Скоробогатова В. А., Маслов Н. Е. <i>Возможный катамнез детей от больных эпилепсией: обзор клинических исследований и собственные наблюдения</i>	35
Перепелова Е. М., Перепелов В. А., Меркулова М. С. <i>Некоторые вопросы МР-диагностики микроструктурных и функциональных нарушений головного мозга у пациентов с височной эпилепсией</i>	41
Рублёва Ю. В., Миронов М. Б., Красильщикова Т. М., Бурд С. Г. <i>Влияние эпилептических приступов на сердечный ритм и проводимость: литературный обзор</i>	50
Заваденко Н. Н. <i>Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией: интеллектуальная недостаточность и аутизм</i>	64
Материалы форума	
VIII Международный форум эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС <i>«Эпилепсия и пароксизмальные состояния» (30-31 октября 2017 г., Сочи)</i>	73
Карлов В. А. <i>Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы</i>	76
Пароникян Р. Г., Саркисян Р. Ш., Авагян М. Н., Григорян М. С., Пароникян А. Д. <i>Неинвазивная оценка эффективности использования некоторых препаратов для купирования эпилептиформных состояний организма</i>	86
Олейникова О. М., Савенков А. А., Авакян Г. Г., Богомазова М. А., Авакян Г. Н. <i>Хроноособенности эпилепсий: влияние сезонности рождений</i>	96
Резолюции	
Резолюция круглого стола с участием экспертов в области лечения эпилепсии и руководителей министерств здравоохранения (Хабаровского края, Ленинградской области, Самарской области, Иркутской области, Тюменской области) в рамках всероссийской медико-социальной программы «Внимание – эпилепсия!»	103
Резолюция экспертного совета Российской Противозепилептической Лиги по итогам работы совещания, посвященного проблеме рационального использования габапентиноидов в современной эпилептологии (24 июня 2017 г., Москва)	106

Руководитель проекта – Е. В. Дижевская

Шеф-редактор – Е. Н. Стойнова

Выпускающий редактор – Н. А. Рамос

Издатель: ООО «Ирбис»

Член Ассоциации

Научных Редакторов

и Издателей (АНРИ)

Тел. (495) 649-54-95

Зарегистрирован в Государственном Комитете РФ по печати

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-34885

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов.

Перепечатка материалов номера без письменного

разрешения редакции запрещена.

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

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

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

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

Адрес редакции:

125190, Москва,
Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66

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

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

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

Editorial Board:**Editorial Board Chairperson****Eugene Ivanovich GUSEV**Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor**Editor-in-Chief****Gagik Norairovich AVAKYAN**The Honoured Scientist
of the Russian Federation, Professor**Deputy Editor-in-Chief****Sergey Georgievich BURD**

Professor

Editorial Board Members:Professor **S.K. Akshulakov** (Kazakhstan)Professor **O.L. Badalyan**Professor **E.D. Belousova**Professor **E.I. Bogdanov**Professor **A.E. Dubenko** (Ukraine)Professor **T.V. Dokukina** (Belarus)Professor **A.I. Fedin**Professor **A.B. Guekht**Professor **S.A. Gromov**Professor **S.A. Groppa** (Moldova)Professor **V.I. Guzeva**Professor **V.V. Evstigneev** (Belarus)Professor **V.V. Kalinin**

Associate Member of the Russian Academy

of Sciences, Professor **V.A. Karlov**Professor **M.Ya. Kissin**Professor **S.V. Kotov**Professor **A.V. Lebedeva**Professor **M.A. Lutsky**Professor **M.R. Magistris** (Switzerland)Professor **Y.N. Madjidova** (Uzbekistan)Professor **V.A. Mikhailov**Professor **K.Yu. Mukhin**Professor **M.Yu. Nikanorova** (Denmark)

Associate Member of the Russian Academy

of Sciences, Professor **M.M. Odinak**Professor **A.S. Petrukhin**Professor **R.A. Rakhmonov** (Tajikistan)

Academician of the Russian Academy

of Sciences, Professor **A.A. Skoromets**Professor **N.N. Spirin**Professor **A.A. Sufianov**Professor **G.R. Tabeeva**Professor **N. Tatishvili** (Georgia)

Associate Member of the Armenian Academy

of Sciences, Professor **V.O. Topuzyan** (Armenia)Professor **N. Vaiciene-Magistris** (Lithuania)Professor **P.N. Vlasov**Professor **T.A. Voronina**Professor **N.N. Zavadenko**Professor **V.P. Zykov**The Journal is enlisted in the Russian Science
Citation Index (RSCI); Information on the Journal
appears on the website of the Russian General
Science Electronic Librarywww.elibrary.ruJournal is reviewed by Russian Institute
of Scientific and Technical Information
of Russian Science Academy; Journal data
are annually published in international
information system of periodical and serial
publications «Ulrich's Periodicals Directory»

The journal included in EBSCO database

Specialized title for experts of public health services

5000 copies

ISSN 2077-8333

Contents:

<i>Editorial of Editor-in-Chief prof. G.N. Avakyan</i>	3
News	4
Original articles	
Shalkevich L.V., Kudlatch A.I. <i>Somatic comorbidity and developing epilepsy in children after a single seizure</i>	6
Zorin R.A., Zhadnov V.A., Lapkin M.M. <i>Predicting the course of epilepsy using a set of physiological parameters</i>	12
Semakina N.V., Mikhailov V.A., Zlokazova M.V. <i>Quality of life, mental adjustment and psychological rehabilitation of mothers of children with epilepsy</i>	22
Review articles	
Malov A.G. <i>The optimized methods for diagnosis of hereditary forms of epilepsy</i>	31
Yurieva N.V., Maslova N.N., Skorobogatova V.A., Maslov N.E. <i>Clinical prognosis in children born to parents with epilepsy: a review and in-house results</i>	35
Perepelova E.M., Perepelov V.A., Merkulova M.S. <i>Microstructural and functional abnormalities in the brain of patients with temporal lobe epilepsy as revealed with MR imaging</i>	41
Rubleva Yu.V., Mironov M.B., Krasilshchikova T.M., Burd S.G. <i>Pathogenetic mechanisms of cardiac arrhythmias in epilepsy: a review article</i>	50
Zavadenko N.N. <i>Neurodevelopmental disorders in children with epilepsy: intellectual disability and autism spectrum disorders</i>	64
Materials of the forum	
VIII International forum of epileptologists of the CIS/EURASEC "Epileptology and paroxysmal states" (30-31 October, 2017, Sochi, Russian Federation)	73
Karlov V.A. <i>The concept of the "epileptic system" is credited to Russian medical science</i>	76
Paronikyan R.G., Sarkisyan R.Sh., Avagyan M.N., Grigoryan M.S., Paronikyan A.D. <i>Non-invasive assessment of anti-seizure drugs and their ability to prevent epileptiform changes</i>	86
Oleynikova O.M., Savenkov A.A., Avagyan G.G., Bogomazova M.A., Avakyan G.N. <i>Chronobiology of epilepsy: seasonal variations in birth rates</i>	96
Resolutions	
Resolution of the round table discussion with experts in epilepsy and health ministry executives (from the Khabarovsk region, the Leningrad region, the Samara region, the Irkutsk region, and the Tyumen region) on the all-russian medical and social project "Attention – epilepsy!"	103
Resolution of the expert council of the Russian anti-epileptic league regarding the meeting on the rational use of gabapentinoids in epileptology (24 June, 2017, Moscow)	106

Project-manager – E.V. Digevskaia

Managing editor – E.I. Stoinova

Copy editor – N.A. Ramos

Advertising manager – Yu.D. Volodina

Publisher: IRBIS LLC

Member of Russian Association

of Science Editors

and Publishers (RASEP)

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

It is registered in the state committee of the Russia

Federation on the press.

The certificate on registration ПИ № ФС77-34885

Reprinting any material of this issue without written

permission of the editor is illegal.

Designer – V.Yu. Andreeva

Proofreader – N.I. Kononova

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

www.epilepsia.su;

e-mail: info@irbis-1.ru

Editors office address:

125190 Leningradsky pr.,

80 corp 66, Moscow, Russia

Post-graduate students can publish their articles free

of charge.

The editor accepts no responsibility for the content

of the advertising materials.

The opinions of the authors are nor necessarily shared

by the editors.



Дорогие коллеги!

В 4-м номере журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» представляем новости в области эпилептологии, научные статьи, обзоры по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению эпилепсий.

В приведенных в номере материалах даны сведения о принципах клинической и параклинической диагностики наследственных форм эпилепсии. Так, установлено, что оптимальным методом лабораторного подтверждения при подозрении на хромосомную патологию является хромосомный микроматричный анализ, при подозрении на болезнь, обусловленные мутацией ядерной ДНК, – секвенирование экзома ядерной ДНК по «панелям» генов, мутации которых манифестируются эпилепсией, а при подозрении на заболевание, обусловленные мутацией митохондриальной ДНК, – секвенирование митохондриальной ДНК.

В одной из очень интересных статей этого номера авторы обсуждают роль нарушений ритма сердца в патогенезе внезапной неожиданной смерти при эпилепсии (SUDEP). Рассматриваются патогенетические механизмы нарушений ритма сердца при эпилепсии, факторы риска, их частота возникновения, типы нарушений, роль противоэпилептической терапии и их значение в механизмах развития SUDEP.

Изучение качества жизни (КЖ) и психической дезадаптации матерей детей, страдающих эпилепсией, выявило высокий уровень тревожности, неудовлетворенность качеством жизни и др., что позволило определить направления психологической реабилитации, включающие комплекс психообразовательных и психопрофилактических мероприятий.

Стали традиционными и востребованными международные форумы эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния», проводимые под эгидой Российской Противоэпилептической Лиги с привлечением ведущих эпилептологов, неврологов, психиатров, нейрофизиологов, фармакологов и других специалистов, занимающихся проблемой эпилепсий и эпилептических синдромов. В номере опубликованы материалы VIII Международного Форума эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС (30–31 октября 2017 г., город Сочи).

Для реализации эпилептических припадков, как отмечает Владимир Алексеевич Карлов, необходимо: 1) формирование системы, обеспечивающей сток эпилептической активности за пределы эпилептического

очага с вовлечением субкортикальных структур; 2) недостаточность системы противоэпилептической защиты. Показано, что концепция эпилептических систем объясняет их отсутствие у ряда обследованных, даже при наличии у них зарегистрированного в ЭЭГ эпилептического очага; защитные механизмы не позволяют сформироваться эпилептической системе. А поскольку не сформирована эпилептическая система, нет и субстрата для действия противоэпилептических препаратов. Иными словами: нет эпилептической системы – нет припадков, нет и профилактического влияния АЭП.

В другой статье показано, что эпилептологическое сканирование должно проводиться на высоко- и сверхвысокопольных томографах, поскольку такие томографы обладают более высоким пространственно-временным разрешением, что позволяет получить более высокий контраст тканей. Диффузионно-тензорная импульсная последовательность позволяет получить данные о микроструктурной целостности белого вещества. Показатели фракционной анизотропии – ФА (FA – fractional anisotropy) отражают плотность волокна, диаметр аксонов и сохранность миелина в белом веществе. ФА у пациентов с височной эпилепсией были достоверно снижены во всем белом веществе головного мозга. У пациентов с височной эпилепсией с односторонними аномальными значениями магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) шанс достичь ремиссии значительно выше, чем у пациентов с двухсторонними изменениями.

В рубрике «Экспериментальная эпилептология» представлен новый метод бесконтактного экспресс-анализа эффективности использования различных препаратов для купирования эпилептиформной активности. Проведенное исследование выявило целесообразность применения аппаратного комплекса «Биоскоп» для экспресс-оценки типа и дозы противосудорожных препаратов с целью купирования эпилептиформных состояний организма.

У детей с эпилепсией значительно чаще, чем у ровесников, встречаются тяжелые формы нарушений нервно-психического развития: общая интеллектуальная недостаточность и расстройства аутистического спектра (РАС). Обсуждаются данные исследований, подтверждающих положительное влияние леветирацетама на поведение и когнитивные функции (память, внимание) детей с эпилепсией.

В этом выпуске журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» представляем резолюции круглого стола с участием экспертов в области лечения эпилепсии и руководителей министерств и комитетов здравоохранения (Ленинградской области, Иркутской области, Омской области, Самарской области, Архангельской области, Тюменской области и Хабаровского края) в рамках Всероссийской медико-социальной программы «Внимание – эпилепсия!».

С Новым годом, дорогие коллеги!

С наилучшими пожеланиями,

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

Генетические мутации – возможная причина развития тяжелой детской эпилепсии

В новом исследовании ученых из США приняли участие 356 пациентов с тяжелой детской эпилепсией, а также их родители. Ученые искали *de novo* мутации – те, которые появились только у больных детей и отсутствовали у их родителей. Им удалось обнаружить 429 таких мутаций. Затем исследователи провели более тщательный анализ. У 12% детей к развитию эпилепсии однозначно приводили мутации. У каждого была найдена одна или две *de novo* мутации. Однако ученые искали именно те изменения, которые приводили к возникновению заболевания. В частности, были обнаружены мутации, которые, судя по всему, негативно влияют на синапсы (соединения между нейронами). Ген DNMI1 был изменен у пяти пациентов. Этот ген

несет в себе код для динамина-1, структурного белка, играющего важную роль в передаче нейромедиаторов между телом нейрона и синапсом. Многие другие измененные гены тоже имели тесную связь с функцией синапсов. Исследователи надеются, что их открытие поможет в разработке новых методов лечения эпилепсии.

По материалам *Science World Report*.

По материалам *Science World Report*.

Доказано: даже самые тяжелые формы эпилепсии поддаются лечению

Профессор Оливье Делаланд, один из основоположников хирургического лечения детской эпилепсии, провел для российских медиков мастер-класс в Москве. Были организованы две уникальные операции, в которых принял участие Арсис Комфорт, нейрохирург Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии (НИИ НДХИТ). Делаланд разработал метод так называемой функциональной гемисферэктомии. В результате микрохирургического воздействия очаг эпилептической активности изолируют от остальных отделов головного мозга. Результат – прекращение эпилептических приступов и полное излечение ребенка. Методика функциональной гемисферэктомии знакома российским специалистам и применяется в ряде отечественных клиник. Однако впервые операцию перенесли пациенты со столь тяжелой формой эпилепсии. Операции прошли благополучно, и прогноз хирургов по восстановлению функций мозга у пациентов оптимистичен – у функциональной хирургии традиционно большой процент успеха. Ожидается активное внедрение методики функциональной гемисферэктомии в практику НИИ НДХИТ. Подобная операция будет до-

ступна примерно 20 детям в год. В свою очередь, Королевский колледж Лондона сообщил о прорыве в лечении стойкой эпилепсии у детей. Речь идет о стимуляции мозга. Трое детей подвергались глубинной стимуляции мозга и еще пятеро – подострой стимуляции коры головного мозга. Первый тип стимуляции подразумевает имплантацию электродов прямо в мозг, где они испускают по программе импульсы (постоянно или с заданным интервалом). Второй же тип считается менее инвазивным и предполагает менее продолжительное воздействие на поверхности головного мозга. После проводится электроэнцефалографическое исследование. Вторым методом можно применять и для выявления зон, отвечающих за приступы. Далее эти зоны уже либо оперируют, либо контролируют методом электрической стимуляции.

В группе из пяти детей частота приступов сократилась на 50% у четверых. У двоих детей приступы пропали вовсе, а одному методика не помогла. При этом именно подострая стимуляция коры головного мозга сопровождалась минимальными побочными эффектами и не вызывала ухудшения состояния у пациентов.

По материалам *Meddaily.ru*.

Один из способов лечения эпилепсии – пересадка нервных клеток

Одно из новых открытий в лечении эпилепсии, сделанное специалистами из Университета Калифорнии (США) – это пересадка нервных клеток. По новой методике, в определенную область мозга, ответственную за запоминание и обучение, внедряются клетки ганглии. Как утверждают ученые, у больного улучшаются когнитивные функции мозга и стабилизируется нервное торможение. Этот метод уже успешно испытан на мышах. С его помощью собираются лечить сложные формы эпилепсии. Эпилепсия вызывается неупорядоченной активностью нейронов. Ганглии – это крупные образования в мозге, несущие ответственность за состояние организма во время покоя. В случае напряжения этого участка мозга человек ведет себя тревожно и боится почти всего, не способен сконцентрироваться на чем-либо. Височные участки мозга отвечают за память и контроль над эмоциями. В случае возникновения нарушения в этой области у человека быстро и часто меняется настроение, ухудшается память.

По материалам *The Daily Mail*.

«Имплант настроения», вживленный в мозг человека

Нейробиологи Калифорнийского и Массачусетского университетов под руководством Управления многообещающих исследований Минобороны США (DARPA) в первый раз имплантировали живому человеку мозговой имплант, способный воздействовать на поведение и чувства. Это первый нейроимплант с обратной связью, который удалось вживить в мозг живого человека.

В зависимости от настроения человека в мозге происходят разнообразные электромагнитные колебания. Нейроимплант считывает их и делает собственные колебания, соответствующие определенному эмоциональному состоянию. Мозг улавливает сигналы от устройства и в итоге настроение человека изменяется. Чип считывает информацию из мозга пациентов для последующего анализа и лечения болезни. Предполагается, что устройство можно использовать для терапии нервных расстройств, таких как депрессия и посттравматическое расстройство. Действие устройства опробовали на себе уже шесть добровольцев.

По материалам *Nature*.

Система для лечения лекарственно-устойчивой эпилепсии

Компания LivaNova объявила о получении сертификации FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для всех составляющих своей системы электростимуляции блуждающего нерва – имплантируемого генератора и программного обеспечения. Эта система предназначена для лечения лекарственно-устойчивой эпилепсии.

Эпилепсия обычно лечится с помощью лекарственных препаратов против судорог, но больные эпилепсией могут иметь лекарственно-устойчивую форму болезни. Для таких пациентов врачи обычно прописывают изменение образа жизни, хирургическое воздействие или специализированные медицинские устройства.

Решение, включающее имплантируемый генератор SenTiva и систему программирования терапии электростимуляции блуждающего нерва, состоящую из портативного беспроводного устройства и программного обеспечения для планшета, позволяет врачам применять настраиваемую на конкретного пациента терапию для людей, имеющих лекарственно-устойчивую форму эпилепсии.

По данным компании, SenTiva предназначена для непосредственного электростимулирования блуждающего нерва для остановки судорог, а также их предотвращения прежде, чем они начнутся. При этом система записывает информацию, связанную с наступлением судорог, включая положение тела и вариативность сердцебиения.

По словам разработчиков, это решение создавалось на основе данных обратной связи, полученных от пациентов и врачей, что позволило изготовить легкую в использовании и недорогую систему. Кроме того, компактное исполнение делает более удобным использование прибора для маленьких пациентов, особенно с учетом того, что продукт LivaNova пока является единственной системой, получившей разрешение FDA для лечения детей от четырех лет от роду.

По материалам *Fierce Biotech*.

Средства от мигрени и эпилепсии могут сказаться на интеллекте будущего ребенка

Лекарства, содержащие в своем составе вальпроевую кислоту, могут сказаться на интеллекте будущего ребенка. К таким лекарственным средствам относятся: средства от мигрени, средства для лечения биполярных расстройств, средства для лечения эпилепсии.

Исследования, которые подтверждают данный факт, проводились с 2009 г.: ученые сравнивали умственное развитие детей в возрасте от 3 до 6 лет, которые подвергались либо не подвергались действию вальпроевой кислоты в материнской утробе. Выяснилось, что на интеллект будущего ребенка влияет не только само вещество, но и его дозировка. А различие в уровне IQ у детей составляли 8-11 пунктов.

По материалам *LIKAR.info*.

Ожирение и эпилепсия у детей

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 больше 1,4 млн детей. Около 0,5% из них 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 *The Daily Mail*.

Embrace – первое носимое устройство для предупреждения начала приступов эпилепсии

Прибор разработан медиками и инженерами на базе Технологического Института Массачусетса для больных эпилепсией, ведущих активный образ жизни. Трекер фиксирует и оценивает малейшие изменения биомагнитного импеданса кожи носителя. Разработчикам удалось выработать алгоритм предупреждения начала эпилептического припадка: прибор информирует о возможном припадке, а носитель может предотвратить его или предупредить об этом окружающих. Трекер в силу своей достаточно узкой направленности отличается от продукции Apple и Samsung в сфере носимой электроники, измеряет электрическую активность кожи для мониторинга процессов, происходящих в головном мозге, строит предположения о возможном начале приступа благодаря особой модели, построенной на базе многолетних клинических исследований, а также контролирует ежедневную физическую активность, качество сна и температуру тела. Embrace может предотвратить внезапную смерть во время или сразу после эпилептического припадка. «Смерть не наступает, когда человек ожидает приступа» – отмечает создатель трекера, доктор Розалин Пикард. Во время приступа гиперактивация миндалин приводит к недостатку кислорода. Но если человека, например, встряхнуть, то дыхание может возобновиться. Во время приступа и до него повышается электрическая активность. Браслет определяет это повышение и посылает сигнал тревоги. Embrace идет в комплекте с двумя приложениями – детектором тревоги, отвечающим непосредственно за обнаружение наступления приступа, и приложением, контролирующим другие стандартные для трекера функции (мониторинг сна, ежедневной активности, температуры).

По материалам *The Daily Mail*.

© Коллектив авторов, 2017
DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.006-011

ISSN 2077-8333

СОМАТИЧЕСКАЯ КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ И ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРИСТУПА

Шалькевич Л. В., Кудлач А. И.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО), Республика Беларусь, Минск

Резюме

Цель – провести изучение сопутствующей хронической соматической патологии как возможного предиктора развития эпилепсии у детей после однократного приступа. **Материалы и методы.** В результате катамнестического наблюдения 279 детей были поделены на две группы: основную – с последующим развитием эпилепсии (166 детей с наличием двух и более приступов, развившихся с интервалом не менее чем 24 ч) и контрольную – дети с однократным приступом (113 детей, у которых произошедший приступ остался однократным в течение трех лет). **Результаты.** Установлено, что на момент возникновения первого (однократного) приступа у пациентов с однократным приступом достоверно чаще по отношению к детям с эпилепсией встречалась офтальмологическая патология (миопия, гиперметропия, атрофия зрительного нерва, дистрофия сетчатки), у пациентов с эпилепсией – патология сердечно-сосудистой системы. Другие сопутствующие нарушения не имели статистически значимой связи с прогнозом дальнейшего развития эпилепсии после однократного приступа. **Выводы.** Выявление у пациентов с однократным судорожным приступом определенной соматической коморбидности является дополнительным прогностическим фактором развития эпилепсии.

Ключевые слова

Однократный судорожный приступ, эпилепсия, дети, сопутствующая (коморбидная) патология.

Статья поступила: 24.10.2017 г.; в доработанном виде: 23.11.2017 г.; принята к печати: 22.12.2017 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

Шалькевич Л. В., Кудлач А. И. Соматическая коморбидная патология у детей при эпилепсии и после однократного эпилептического приступа. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (4): 6-11. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.006-011.

SOMATIC COMORBIDITY AND DEVELOPING EPILEPSY IN CHILDREN AFTER A SINGLE SEIZURE

Shalkevich L. V., Kudlatch A. I.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Belarus, Minsk

Summary

Aim – to study chronic somatic comorbidity as a possible predictor of epilepsy in children after a single seizure. **Materials and methods.** Based on the follow-up results, 279 cases were studied and compared: the study group – epilepsy – included 166 children with two or more seizures developed at least 24 hours after the first seizure; the control group –

113 children with a single seizure that remained isolated for the subsequent three years. **Results.** We found that at the time of the first (single) attack, the background of chronic ocular morbidity (myopia, hypermetropia, optic nerve atrophy, retinal dystrophy) was significantly more common among children in the control group as compared with the confirmed epilepsy group where cardiovascular disorders prevailed. Other concomitant diseases had no statistically significant correlations with the occurrence of epilepsy after a single seizure. **Conclusion.** Diagnosis of somatic comorbidity in children with a single seizure may be a prognostic factor of subsequent epilepsy.

Key words

Single seizure, epilepsy, children, comorbidity.

Received: 24.10.2017; in the revised form: 23.11.2017; accepted: 22.12.2017.

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

Shalkevich L.V., Kudlatch A.I. Somatic comorbidity and developing epilepsy in children after a single seizure. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (4): 6-11 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.006-011.

Corresponding author

Address: ul. Petrusja Brovki, 3-3, Minsk, Belarus, 220013.

E-mail address: leoshal@yahoo.com (Shalkevich L.V.).

Введение

Коморбидность определяется как наличие двух или более синдромов или заболеваний с различной этиологией, патогенезом и патофизиологией, возникающих у одного и того же лица в определенный отрезок времени, если частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения [1].

Проведенные в области эпилептологии исследования демонстрируют выраженное превалирование коморбидности при эпилепсии в сравнении со здоровыми людьми [2-5]. Имеется достаточно много исследований в отношении психиатрической коморбидности эпилепсии, в то время как соматические заболевания в этом аспекте изучены значительно меньше, хотя в последние годы им стали уделять больше внимания [6]. Исходя из имеющихся литературных данных, можно с уверенностью утверждать, что при эпилепсии наличие одного или даже нескольких сопутствующих соматических, неврологических либо психиатрических заболеваний – скорее правило, нежели исключение [7]. Так, установлено, что пациенты с эпилепсией в несколько раз чаще страдают такими заболеваниями, как мигрень, переломы костей, сахарный диабет, транзиторные ишемические атаки, цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания, язвы желудка, желудочно-кишечные кровотечения, болезни легких, туберкулез, нейроцистицеркоз, хроническая усталость, депрессия, тревога, расстройства личности, прогрессирующие когнитивные расстройства вплоть до деменции [3,5,8,9]. Стоит учитывать, что к коморбидным формам патологии по МКБ-10 отнесены

не только нозологические единицы или поражения определенной системы органов, но и синдромы и даже симптомы (недержание мочи, кровотечения, хроническая боль) [10,11].

Существует классификация коморбидной патологии при эпилепсии, согласно которой она может быть разделена на этиологическую (эпилепсия сосуществует с вызвавшей ее болезнью – например, цереброваскулярная патология и острое нарушение мозгового кровообращения как причина симптоматической эпилепсии), патогенетическую (имеются общие механизмы развития эпилепсии и иного заболевания – например, сочетание эпилепсии и мигрени), случайную (этиологически и патогенетически не связанные сопутствующие заболевания – болезни глаз, органов дыхания) и коморбидность как осложнение эпилепсии (в т.ч. ятрогенная коморбидность, вызванная приемом противосудорожных препаратов) [6]. Согласно мнению ученых, так называемая случайная коморбидность также должна быть объяснена с научных позиций [12].

Более высокий риск развития сопутствующей патологии при эпилептическом процессе связан, прежде всего, с комплексным взаимодействием генетических, биологических и средовых факторов. Кроме того, этиология и распространенность коморбидности при эпилепсии зависят от возраста и других социально-демографических факторов. Так, например, у пациентов с эпилепсией бронхиальная астма чаще наблюдается в молодом, в то время как цереброваскулярные заболевания и инсульт – в более пожилом возрасте [13,14]. Тем не менее, во многих случаях

Вид сопутствующей патологии	Пациенты с однократным приступом (n=36)		Пациенты с эпилепсией (n=69)		Критерий χ^2 , p	ОР, 95% ДИ	ОШ, 95% ДИ
	Абс (%)	95% ДИ*	Абс (%)	95% ДИ*			
Кардиологическая патология (врожденные пороки развития, дефекты межпредсердных и межжелудочковых перегородок, пролапсы клапанов)	3 (8,3%)	2,9-1,8	17 (24,6%)	16-36	$\chi^2=4,078$ $p<0,05$	1,389 (1,082-1,784)	3,596 (0,97-13,230)
Бронхолегочная патология (бронхо-легочная дисплазия, хронические бронхиты и бронхиолиты, бронхиальная астма)	2 (5,6%)	1,5-18,1	1 (1,4%)	0,3-7,8	$\chi^2=1,437$ $p>0,05$	—	—
Патология желудочно-кишечного тракта (гастриты, колиты, энтероколиты, нарушение функции печени и поджелудочной железы)	4 (11,1%)	4,4-25,3	2 (2,9%)	0,8-10	$\chi^2=2,961$ $p>0,05$	—	—
Нарушение функции опорно-двигательного аппарата (сколиоз, плоскостопие, костные деформации)	2 (5,6%)	1,5-18,1	3 (4,3%)	1,5-12	$\chi^2=0,076$ $p>0,05$	—	—
Эндокринологическая патология (сахарный диабет, дисметаболические расстройства)	3 (8,3%)	2,9-21,8	5 (7,2%)	3,1-15,9	$\chi^2=0,040$ $p>0,05$	—	—
Патология мочевыделительной системы (врожденные пороки развития, уретропатии, гидронефроз)	1 (2,8%)	0,5-14,2	3 (4,3%)	1,5-12	$\chi^2=0,159$ $p>0,05$	—	—
Офтальмологическая патология (миопия, гиперметропия, атрофия зрительного нерва, дистрофия сетчатки)	16 (44,4%)	29,5-60,4	16 (23,2%)	14,8-34,4	$\chi^2=5,045$ $p<0,05$	0,689 (0,474-1,001)	0,377 (0,159-0,894)
Дерматологическая патология (атопический дерматит, нейродермит, экзема)	4 (11,1%)	4,4-25,3	2 (17,4%)	0,8-10	$\chi^2=0,722$ $p>0,05$	—	—
Иммунологическая патология (аллергические реакции, иммунодефицит)	1 (2,8%)	0,5-14,2	1 (1,4%)	0,3-7,8	$\chi^2=0,223$ $p>0,05$	—	—

Таблица 1. Сопутствующая патология у пациентов с однократным приступом и пациентов с эпилепсией.

*95% ДИ определялся методом Вилсона.

Table 1. Concomitant pathology in patients with single seizure and patients with diagnosed epilepsy.

*95% CI was determined by the Wilson method.

трудно однозначно определить причинно-следственную связь между развитием эпилепсии и соматической патологии и их взаимовлиянием.

Ввиду вышесказанного в 2012 г. одной из проблем в области эпилептологии, требующей безотлагательного решения, согласно мнению экспертов Международной

противоэпилептической лиги, был признан вопрос изучения и лечения коморбидных форм патологии, которые могут вызывать изменение клинической картины (влияя на ее патогенетические механизмы), увеличивать количество и тяжесть осложнений, ухудшая тем самым качество жизни и прогноз болезни в целом [15-18].

Цель исследования – изучение соматической коморбидности у пациентов детского возраста с впервые возникшим неспровоцированным приступом и последующее определение возможного непосредственного либо опосредованного влияния указанной соматической патологии на риск развития эпилепсии.

Материалы и методы

Нами было обследовано 279 пациентов в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней с впервые возникшим неспровоцированным приступом. В последующем через три года мы выделили две группы пациентов: основная группа детей с эпилепсией (166 детей с наличием двух и более приступов, развившихся с интервалом не менее чем 24 ч) и контрольная группа детей с однократным приступом (113 детей, у которых произошедший приступ остался единственным в течение трех лет). В указанных группах нами было проведено сравнение по имевшейся у пациентов на момент манифестации первого (однократного) приступа хронической соматической патологии со стороны различных органов и систем. В качестве основного вида сопутствующей патологии учитывался тот вид нарушений, по поводу которого ребенок состоял на диспансерном учете с необходимостью регулярного контроля со стороны врача-специалиста.

Обработка полученных данных осуществлялась посредством статистического анализа. В настоящем исследовании применялись следующие непараметрические методы: определение доверительных интервалов полученных количественных исходов, расчет критерия χ^2 Пирсона для оценки значимости различий частот при помощи таблиц сопряженности и отношения шансов с целью установления связи между определенным исходом и фактором риска.

Результаты

В соответствии с полученными данными, сопутствующая хроническая патология со стороны различных органов и систем отмечалась как в группе детей с эпилепсией, так и у детей с единичным приступом в сопоставимом числе случаев (41,6% случаев при эпилепсии ($n=69$ из 166) и 31,9% случаев при однократном приступе ($n=36$ из 113)). В то же время были выявлены некоторые отличия в особенностях сопутствующей патологии в указанных группах (табл. 1).

При анализе полученных данных установлено, что у пациентов в группе с эпилепсией достоверно чаще имеется сопутствующая кардиологическая патология (24,6% случаев (ДИ 16-36)) (ОШ развития эпилепсии 3,596 (ДИ 0,97-13,230)), а у пациентов в группе с однократным приступом – патология органов зрения (44,4% случаев (ДИ 29,5-60,4)) (ОШ развития эпилепсии 0,377 (ДИ 0,159-0,894)). По другим показателям статистически достоверных различий установлено не было.

Обсуждение

Наличие определенной патологии демонстрирует наиболее слабую систему функционирующего организма и при развитии определенных нарушений может указывать на высокую вероятность развития других изменений, имеющих с ними тесную корреляционную связь.

Выявленные при проведении настоящего исследования различия могут быть объяснены именно с таких позиций. При наличии патологии сердечно-сосудистой системы возникает в той или иной степени выраженная недостаточность кровообращения, что, в свою очередь, способно вызывать нарушение обменных процессов в тканях. В случае развития цереброваскулярной патологии возникает нарушение активности нейронов. Более вероятным становится развитие инверсии биоэлектрической активности участков нейронной сети головного мозга, которая может привести к активации локального, а впоследствии и генерализованного эпилептогенеза [19]. В зависимости от выраженности недостаточности кровообращения манифестировавший таким образом эпилептический процесс клинически будет проявлять себя либо как истинная симптоматическая эпилепсия, либо как криптогенная с предполагаемым патогенетическим механизмом ее развития [20].

Не менее интересным фактом является обнаружение более частой встречаемости патологии органов зрения у пациентов с однократным приступом. Полученные результаты могут быть объяснены с позиции общих представлений о формировании и функционировании нервной системы человека. Так, в процессе онтогенеза при образовании нейробиохимических и гистологических связей нейронной сети вследствие генетической детерминанты происходит формирование определенной предрасположенности к воздействию на функционирование нервной системы различных эндо- и экзогенных факторов [21]. Зрительный нерв на сегодняшний день рассматривается как «часть центральной нервной системы, вынесенная на периферию». Развивающаяся на определенном этапе жизни патология зрительного нерва как части центральной нервной системы вносит некоторые изменения в сформированный до этого момента стереотип межнейронного взаимодействия, что в определенном смысле «тренирует» способность нейронов к развитию ответной реакции на повреждающие факторы. Возникающее же впоследствии патогенное локальное либо генерализованное влияние того или иного фактора (дисметаболическое расстройство, инфекционный агент и др.) оказывает свое влияние на уже измененный стереотип межнейронного взаимодействия, в своем роде более устойчивый к повреждению. Таким образом, патология зрительного нерва может служить предпосылкой к развитию саногенетических приспособительных реакций с позиции последующего вероятного эпилептогенеза [22,23].

Выводы

1. Наиболее часто у пациентов с однократным приступом встречалась сопутствующая офтальмологическая патология (миопия, гиперметропия, атрофия зрительного нерва, дистрофия сетчатки) – 44,4% случая (ДИ 29,5-60,4). Шанс развития эпилепсии при коморбидной офтальмологической патологии составил 0,377 (ДИ 0,159-0,894), что позволяет рассматривать наличие патологии органов зрения как наименее отягощающий, с позиции развития эпилептогенеза, коморбидный фактор.

2. Самым частым сопутствующим нарушением у пациентов в случае первого приступа эпилепсии была кардиологическая патология – 24,6% случаев

(ДИ 16-36). Шанс развития эпилепсии при коморбидной сердечно-сосудистой патологии составил 3,596 (ДИ 0,97-13,230), что позволяет считать наличие сердечно-сосудистой патологии фактором риска развития эпилепсии.

3. Другие сопутствующие нарушения (bronхолегочная патология, патология желудочно-кишечного тракта, нарушение функции опорно-двигательного аппарата, эндокринологические нарушения, патология мочевыделительной системы, офтальмологическая, дерматологическая и иммунологическая патология) не имели статистически значимой связи с прогнозом дальнейшего развития эпилепсии после однократного приступа.

Литература:

- Sherman E. M.S., Slick D. J., Connolly M. B. et al. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 (6): 1083-1091.
- Elliott J. O., Lu B., Shneker B., Charyton C. et al. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009; 14 (1): 125-129.
- Gaitatzis A., Carroll K., Majeed A. et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2004; 45 (12): 1613-1622.
- Strine T. W., Kobau R., Chapman D. R. et al. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among US adults with seizures. *Epilepsia*. 2005; 46 (7): 1133-1139.
- Telez-Zenteno J., Dhar R., Hernandez-Ronquillo L. et al. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007; 130 (2): 334-345.
- Марьенко Л. Б. Влияние соматической коморбидности на течение эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013; 10: 60-62.
- Меликян Э. Г., Гехт А. Б. Влияние коморбидных расстройств на качество жизни больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011; 1: 91-97.
- Leidy N. K., Elixhauser A., Vickrey B. et al. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology*. 1999; 53 (1): 162-166.
- Babu C. S., Satishchandra P., Sinha S. et al. Co-morbidities in people living with epilepsy: hospital based case-control study from a resource-poor setting. *Epilepsy Res.* 2009; 86 (2): 146-152.
- Ottman R., Lipton R. B., Ettinger A. B. et al. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*. 2011; 52: 308-315.
- Télliez-Zenteno J.F., Matijevic S., Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*. 2005; 46 (12): 1955-1962.
- Maryenko L. B. Comorbidity in epilepsy: etiology, complications or a concomitant disease? *Epilepsia*. 2005; 46 (6): 299-300.
- Wiebe S., Hesdorffer D. C. Epilepsy: being ill in more ways than one. *Epilepsy Curr.* 2007; 7 (6): 145-148.
- Шалькевич Л. В., Шарко Е. Е. Однократный неспровоцированный нефебрильный припадок у детей: клинические особенности и критерии рецидива. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2014; 3 (41): 49-59.
- Galanopoulou A. S., Buckmaster P. S., Staley K. J. et al. Identification of new epilepsy treatments: Issues in preclinical methodology. *Epilepsia*. 2012; 53: 571-582.
- Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М. 2010; 538-543.
- Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med.* 2010; 15: 165-166.
- Meier C., Kraenzlin M. E. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2011; 3 (5): 235-243.
- Овчинникова А. А., Архипенко И. В. Цереброваскулярная патология и эпилепсия пожилого возраста. *ТМЖ*. 2013; 3 (53): 29-32.
- Хасанова Д. Р., Данилова Т. В., Латыпова З. К. Эпилепсия у больных с хронической ишемией головного мозга. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 2: 235-239.
- Калинин В. А., Якунина А. В., Повереннова И. Е. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 1: 26-30.
- Зыков В. П., Мосин И. М., Сафронов Д. Л. и др. Диагностика церебральных нарушений зрения у больных эпилепсией раннего возраста. *Лечебное дело*. 2010; 3: 74-78.
- Зыков В. П., Мосин И. М., Сафронов Д. Л. и др. Зрительные вызванные потенциалы у больных эпилепсией в раннем возрасте. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2009; 1: 14-20.

References:

1. Sherman E. M. S., Slick D. J., Connolly M. B. et al. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 (6): 1083-1091.
2. Elliott J. O., Lu B., Shneker B., Charyton C. et al. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009; 14 (1): 125-129.
3. Gaitatzis A., Carroll K., Majeed A. et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2004; 45 (12): 1613-1622.
4. Strine T. W., Kobau R., Chapman D. R. et al. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among US adults with seizures. *Epilepsia*. 2005; 46 (7): 1133-1139.
5. Telez-Zenteno J., Dhar R, Hernandez-Ronquillo L. et al. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007; 130 (2): 334-345.
6. Mar'enko L. B. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* (in Russian). 2013; 10: 60-62.
7. Melikyan E. G., Gekht A. B. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* (in Russian). 2011; 1: 91-97.
8. Leidy N. K., Elixhauser A., Vickrey B. et al. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology*. 1999; 53 (1): 162-166.
9. Babu C. S., Satishchandra P., Sinha S. et al. Co-morbidities in people living with epilepsy: hospital based case-control study from a resource-poor setting. *Epilepsy Res*. 2009; 86 (2): 146-152.
10. Ottman R., Lipton R. B., Ettinger A. B. et al. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*. 2011; 52: 308-315.
11. Téllez-Zenteno J.F., Matijevec S., Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*. 2005; 46 (12): 1955-1962.
12. Maryenko L. B. Comorbidity in epilepsy: etiology, complications or a concomitant disease? *Epilepsia*. 2005; 46 (6): 299-300.
13. Wiebe S., Hesdorffer D. C. Epilepsy: being ill in more ways than one. *Epilepsy Curr*. 2007; 7 (6): 145-148.
14. Shal'kevich L.V., Sharko E. E. *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta* (in Russian). 2014; 3 (41): 49-59.
15. Galanopoulou A. S., Buckmaster P. S., Staley K. J. et al. Identification of new epilepsy treatments: Issues in preclinical methodology. *Epilepsia*. 2012; 53: 571-582.
16. 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; 538-543.
17. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med*. 2010; 15: 165-166.
18. Meier C., Kraenzlin M. E. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011; 3 (5): 235-243.
19. Ovchinnikova A. A., Arkhipenko I. V. *TMZh* (in Russian). 2013; 3 (53): 29-32.
20. Khasanova D. R., Danilova T. V., Latypova Z. K. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* (in Russian). 2013; 2: 235-239.
21. Kalinin V. A., Yakunina A. V., Poverennova I. E. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* (in Russian). 2015; 1: 26-30.
22. Zykov V. P., Mosin I. M., Safronov D. L. et al. *Lechebnoe delo* (in Russian). 2010; 3: 74-78.
23. Zykov V. P., Mosin I. M., Safronov D. L. et al. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2009; 1: 14-20.

Сведения об авторах:

Шалькевич Леонид Валентинович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской неврологии БелМАПО. Адрес: ул. П. Бровки, 3/3, г. Минск, Белоруссия, 220013. Тел.: +375 17 233 55 22. E-mail: leoshal@yahoo.com.

Кудлач Алиса Игоревна – клинический ординатор кафедры детской неврологии БелМАПО. Адрес: ул. П. Бровки, 3/3, г. Минск, Белоруссия, 220013. Тел.: +375 17 233 55 22.

About the authors:

Shalkevich Leonid Valentinovich – PhD, Head of the Department of Pediatric Neurology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education. Address: ul. Petrusja Brovki, 3-3, Minsk, Belarus, 220013. Tel/fax: +375 17 233 55 22. E-mail: leoshal@yahoo.com.

Kudlatch Alisa Igorevna – Clinical resident at the Department of Pediatric Neurology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education. Address: ul. Petrusja Brovki, 3-3, Minsk, Belarus, 220013. Tel/fax: +375 17 233 55 22.

© Коллектив авторов, 2017
DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.012-021

ISSN 2077-8333

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Зорин Р. А., Жаднов В. А., Лапкин М. М.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань**

Резюме

Цель – прогнозирование особенностей течения эпилепсии на основе комплекса физиологических показателей.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-физиологическое обследование 72 практически здоровых лиц (контрольная группа) и 163 больных эпилепсией с использованием электроэнцефалографии, регистрации вызванных потенциалов, характеристик моторного и вегетативного обеспечения деятельности. Методом кластерного анализа на основе клинических, психологических характеристик и показателей качества жизни пациенты распределялись в группы с различным течением эпилепсии. Осуществлялась классификация пациентов на клинические группы при помощи логит-регрессионного анализа и технологии искусственных нейронных сетей. **Результаты.** Выделены группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Выявлено увеличение латентности компонентов когнитивных вызванных потенциалов, снижение активации ассоциативных и моторных церебральных механизмов, а также увеличение симпатических влияний в группе пациентов с неблагоприятным течением. Удовлетворительно решена задача классификации пациентов на клинические группы на основе исследуемых физиологических показателей при помощи моделей логит-регрессии и искусственных нейронных сетей. **Заключение.** Неоднородность группы больных эпилепсией по клиническим и психо-социальным характеристикам связана с преобладанием симптоматических форм при неблагоприятном течении заболевания. Наибольшее значение в распределении пациентов на клинические группы играют характеристики деятельности неспецифических модулирующих мозговых структур.

Ключевые слова

Эпилепсия, кластерный анализ, прогнозирование течения заболевания, логит-регрессионный анализ, искусственные нейронные сети.

Статья поступила: 11.09.2017 г.; **в доработанном виде:** 13.11.2017 г.; **принята к печати:** 12.12.2017 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

Зорин Р. А., Жаднов В. А., Лапкин М. М. Прогнозирование особенностей течения эпилепсии на основе комплекса физиологических показателей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 12-21. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.012-021.

PREDICTING THE COURSE OF EPILEPSY USING A SET OF PHYSIOLOGICAL PARAMETERS

Zorin R. A., Zhadnov V. A., Lapkin M. M.

Ryazan State Medical University

Summary

Aim. To predict the course of epilepsy using a set of physiological parameters. **Materials and methods.** We examined 72 healthy individuals (control group) and 163 patients with epilepsy by monitoring the EEG, the evoked potentials, and the parameters of the motor and vegetative systems. Based on the cluster approach, the patients were subdivided into subgroups according to their clinical and psychological characteristics, as well as the quality of life. These subgroups were quantitatively described using the logit regression models and the artificial neural networks technology. **Results.** We were able to discern between the subgroups of patients with a favorable and unfavorable course of the disease. The patients with an unfavorable course of epilepsy had an increased latency of cognitive evoked potentials, a decreased activation of the associative and the motor cerebral mechanisms, as well as a prevalence of the sympathetic activity. We have found reasonably good correlations between the patients' clinical characteristics and the physiological parameters based on the logit regression analysis and artificial neural networks models. **Conclusion.** The clinical and psychosocial heterogeneity of patients with epilepsy is associated with the prevalence of symptomatic forms in the group with an unfavorable course of the disease. The crucial role in dividing the patients into clinical groups is played by the manifestations of nonspecific modulating brain structures.

Key words

Epilepsy, cluster analysis, disease prognosis, logit regression analysis, artificial neural networks.

Received: 11.09.2017; **in the revised form:** 13.11.2017; **accepted:** 12.12.2017.

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

Zorin R. A., Zhadnov V. A., Lapkin M. M. Predicting the course of epilepsy using a set of physiological parameters. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (4): 12-21 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.012-021.

Corresponding author

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

E-mail address: zorin.ra30091980@mail.ru (Zorin R. A.).

Введение

Классификация эпилепсии является актуальной, сложной и динамично развивающейся проблемой эпилептологии [1-3]. Помимо клинической феноменологии, этиологии, патофизиологии эпилепсии, интегративное описание состояния пациентов предполагает характеристику реакции на проводимую противосудорожную терапию, психического статуса и уровня социальной адаптации [4-6]. Большое значение имеет определение динамики заболевания на основе комплекса показателей, зарегистрированных у пациента при первичном обследовании, то есть решение проблемы прогнозирования течения болезни [7]. Важную роль в решении данной задачи играют физиологические показатели, характеризующие активность эпилептических и противоэпилептических систем, а также механизмы центрального и эфферентного моторно-вегетативного обеспечения деятельности [8,9].

Цель исследования – прогнозирование особенностей течения эпилепсии на основе комплекса физиологических показателей.

Задачи исследования:

1. При помощи метода кластерного анализа оценить неоднородность группы больных эпилепсией

по клиническим характеристикам, реакции на противосудорожную терапию, эмоциональным, когнитивным характеристикам и качеству жизни;

2. Провести сравнительный анализ деятельности физиологических механизмов в группах;

3. Распределить больных на группы с различными клиническими характеристиками заболевания на основе регрессионного анализа;

4. Спрогнозировать особенности течения эпилепсии на основе технологии искусственных нейронных сетей.

Материалы и методы

В исследование включено 235 человек; из них 72 практически здоровых (47 мужчин и 25 женщин) и 163 больных эпилепсией (84 мужчины и 79 женщин), средний возраст практически здоровых лиц составил 33,1 лет (стандартная ошибка средней – 0,56 лет), средний возраст больных эпилепсией составил 35,8 лет (стандартная ошибка средней – 1,08 лет). В группу больных эпилепсией включались пациенты с идиопатической (генетической – 10 пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией), симптоматической (структурно-метаболической – 91 пациент) и криптогенной (вероятно симптоматической –

62 пациента) формами заболевания; имеющие как минимум один приступ в течение одного года, предшествующего обследованию, подписавшие договор информированного согласия; критериями исключения являлись беременность, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем в стадии декомпенсации и невозможность выполнения пациентами условий исследования. В контрольную группу включались исследуемые, не имеющие, по данным анамнеза, эпилептических приступов, с отсутствием эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), использовались вышеописанные критерии исключения.

У больных эпилепсией в качестве клинических характеристик заболевания оценивалось среднее ежемесячное число сложных парциальных (СПП), первично – и вторично-генерализованных (ГП) приступов, по данным анамнеза, за предшествующий обследованию один год, учитывалось число принимаемых пациентами антиконвульсантов. Проводилась балльная оценка эмоциональных и когнитивных нарушений, по следующим критериям: 0 баллов по сфере «Эмоциональные нарушения» соответствовал уровень тревоги или депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [10,11] 0-3 балла; 1 баллу – тревога или депрессия по шкале HADS 4-6 баллов; 2 баллам – тревога по HADS более 6 баллов или депрессия по шкале HADS более 7 баллов. При оценке когнитивных нарушений 0 баллов соответствовал уровень краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) от 30 до 27 баллов или уровень нарушений батареи лобной дисфункции (FAB) [12] 17-18 баллов; 1 баллу – MMSE 24-26 баллов или FAB 15-16 баллов; 2 баллам – уровень MMSE менее 24 или FAB менее 15 баллов. Показатели качества жизни исследовались как критерий уровня социальной адаптации пациентов. Использовались опросники SF-36 и QOLIE-31 [13,14]. Оценка социальной адаптации предполагала выделение 0 баллов при уровне шкалы «Ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием» (RF) опросника SF-36 от 100 до 75 баллов или субсферы социальной функционирования (SF) опросника QOLIE-31 от 100 до 80 баллов; 1 балла при оценке шкалы RF опросника SF-36 от 74 до 40 баллов или субсферы SF QOLIE-31 от 79 до 55 баллов, 2 баллов при оценке шкалы RF SF-36 менее 40 баллов или субсферы SF QOLIE-31 менее 55 баллов.

В качестве нагрузочного тестирования применялся тест Шульте-Горбова, используемый в психофизиологии для оценки функции внимания; во время и после нагрузочного тестирования регистрировались показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) и функции внешнего дыхания (ФВД). Регистрация ЭЭГ проводилась при помощи 19-канального цифрового электроэнцефалографа и программного обеспечения «Нейрон-спектр-3» (Россия) при расположении электродов по схеме «10-20%» с референтными

электродами на ушах (A1 и A2), проводилось исключение из ЭЭГ артефактов и фрагментов с эпилептиформной активностью. Анализ ЭЭГ осуществлялся методами спектрального анализа на основании быстрого преобразования Фурье с определением мощности и частоты колебаний в основных частотных диапазонах, а также методом анализа кросскорреляционной функции (ККФ) с расчетом коэффициентов кросскорреляции и средней частоты ККФ [15].

Регистрация зрительных (ЗВП) и слуховых вызванных потенциалов (СВП) осуществлялась при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (Нейрософт, Россия). Регистрация ЗВП на шахматный паттерн осуществлялась при расположении активных электродов в отведениях O1, O2, Oz с референтным электродом в Fz; стимуляция проводилась реверсивным шахматным паттерном с 17-дюймового монитора Samsung TFT (Samsung, Корея), угловая величина стимула составила 40 угловых минут, частота реверсии – 1 Гц, число усреднений – 120. При анализе оценивалась латентность пиков P50, N75, P100, N145, P200; межпиковая амплитуда P50N75, N75P100, P100N145, N145P200. При регистрации ВП всех модальностей подэлектродный импеданс составлял менее 5 кОм. Регистрация длиннолатентных СВП проводилась при бинауральной стимуляции щелчками длительностью 50 мс, наполнение – 1000 Гц, частотой 1 Гц со случайным компонентом, число усреднений – 100; отводящие электроды располагались на голове пациента в зоне C3, C4, Cz, референтные в точках A1, A2. Оценивалась латентность пиков P1, N1, P2, N2 и межпиковая амплитуда P1N1, N1P2, P2N2. Проводилась регистрация потенциала P300 в рамках вероятностной парадигмы появления значимого стимула (тон 2000 Гц) и незначимого стимула (тон 1000 Гц), длительность стимулов составила 50 мс. Регистрация и усреднение ответа проводились по отведениям Pz, Cz, Fz с референтными электродами на ушах (A1, A2). Испытуемым давалась инструкция о нажатии на кнопку ответа пациента при появлении значимого стимула. Анализировались латентность пика N2, P3; межпиковая амплитуда P2N2, N2P3. Регистрация условно негативного отклонения (волны – УНВ) проводилась эпохами по 2,5 сек., в парадигме предупреждающего (звуковой сигнал частотой 2000 Гц) и пускового (звуковой сигнал частотой 1000 Гц) стимулов по отведениям Fz, Cz, Pz с референтными электродами на ушах (A1 и A2), число усреднений составило 40. Оценивалась амплитуда волны [16].

При помощи комплекса «НС-Психотест» (Нейрософт, Россия) у исследуемых регистрировалась простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР), реакция различия (РР) и теппинг-тест (ТТ). В рамках методики ПЗМР проводилось последовательное бинокулярное предъявление сигналов красного цвета с максимальной быстрой реакцией исследуемых на их появление в виде нажатия на кнопку, световой сигнал подавал-

ся в случайные моменты времени, но с определенной регулярностью; представлено среднее значение времени реакции для правой руки. При оценке РР последовательно предъявлялись разноцветные световые сигналы, в ответ на предъявление сигнала красного цвета исследуемому требовалось максимально быстро нажать на кнопку ответа. Диапазон значений интервала между сигналами составляет от 0,5 до 2,5 сек. Представлены характеристики среднего значения реакции для правой руки. ТТ проводился в течение 30 сек., исследуемым предлагалась инструкция о максимальном темпе ударов специальной указкой по контактной площадке, представлены значения среднего междарного интервала для правой руки. Регистрацию F-ответа проводили при стимуляции правого и левого срединных нервов в области запястья, длительность стимула составила 0,2 мс, величина стимула составила 150% от моторного порога, с подачей стимула с частотой 1 Гц, запись осуществлялась блоками по 40 кривых при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (Нейрософт, Россия). Оценивали амплитуду максимального F-ответа, отношение максимального F-ответа к M-ответу, латентность максимального F-ответа для правой и левой руки [17].

При исследовании ВСР регистрация электрокардиограмм проводилась при помощи прибора «Варикард 2.5» (Рамена, Россия) и программного обеспечения «ИСКИМ 6.0» в I стандартном отведении при положении испытуемого сидя. Использовались статистические и спектральные методы анализа ВСР с определением частоты сердечных сокращений, среднего квадратичного отклонения динамического ряда R-R интервалов (СКО), индекса напряжения регуляторных систем (ИН), мощности спектра колебаний R-R интервалов в диапазоне дыхательных, медленных, очень медленных волн и суммарной мощности (HF, LF, VLF, TP соответственно) [18]. Осуществлялось исследование ФВД при помощи спирометалографа «Fitmate Med» (Cosmed, Италия) с оценкой усредненного значения легочной вентиляции (V_e) и частоты дыхания (ЧД), уровня кислорода в выдыхаемом воздухе, энерготрат и при помощи ультразвукового капнографа «КП-01 Еламед» (Еламед, Россия) с определением парциального давления углекислоты в выдыхаемом воздухе ($P_{ET} CO_2$), коррелирующего с изменением напряжения углекислоты в артериальной крови [19].

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc, США). Разделение пациентов на группы осуществляли путем кластерного анализа, метод k-средних был использован для анализа различий между кластерами и идентификации их элементов. Сравнительный анализ показателей проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни (U) для парных независимых выборок, а для нескольких выборок – при помощи непараметрического критерия Краске-

ла-Уоллиса, различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$. Для оценки различий числа исследуемых в группах использовался метод таблиц сопряженности и критерий хи-квадрат (χ^2) при уровне $p < 0,05$. Для описательной характеристики групп исследуемых применялись медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ) [20].

Для оценки вероятности распределения больных эпилепсией в группы с различными клиническими и психосоциальными характеристиками был использован логит-регрессионный анализ, уравнение регрессионного анализа представлено в виде $Y = b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n$; где Y – зависимая переменная, b_0 – константа (свободный член), $b_1, b_2 \dots b_n$ – коэффициенты регрессии для независимых факторов, $X_1, X_2 \dots X_n$ – независимые факторы (предикторы), вероятность распределения пациентов в группы оценена по формуле $P = e^Y / (1 + e^Y)$.

Для прогнозирования клинических и психосоциальных характеристик больных эпилепсией была использована технология искусственных нейронных сетей (ИНС); построение ИНС осуществлялось в автоматическом режиме на основе групп показателей спектрального анализа ЭЭГ (мощность тета-колебаний в отведениях F3, F4, альфа-колебаний в O1, O2, бета-1 колебаний в F3, F4; средняя частота вышеописанных спектральных диапазонов в соответствующих отведениях), характеристик ККФ ЭЭГ (корреляция ЭЭГ сигнала в парах отведений F3-F4, O1-O2, F3-C3, F4-C4, P3-O1, P4-O2, частота ККФ в соответствующих парах отведений), экзогенных вызванных потенциалов (ВП) (латентность пиков N1, P2, N2 СВП в отведении Cz, межпиковая амплитуда P1N1, P2N2 СВП в Cz, латентность N75, P100, N145, P200 в Oz, межпиковая амплитуда P50N75, N75P100, P100N145 ЗВП в Oz), когнитивных ВП (латентность N2, P3, межпиковая амплитуда P2N2, N2P3 когнитивного ВП P300 в отведениях Fz, Cz, Pz), показателей моторного обеспечения деятельности (показатели УНВ в Fz, Cz, Pz, среднее время ПЗМР, РР и междарный интервал ТТ для правой руки, амплитуда F-ответа, отношение амплитуды F и M-ответа, латентность F-ответа для правой и левой руки) и вегетативного обеспечения деятельности (частота сердечных сокращений, СКО, ИН, HF, LF, VLF, TP, энерготраты, V_e , ЧД, $P_{ET} CO_2$, уровень кислорода в выдыхаемом воздухе). Таким образом, всего для построения ИНС использовалось 72 показателя, объединенные в шесть групп, что позволило определить усредненное значение рангов показателей. ИНС характеризовались определенной архитектурой, производительностью обучения, контрольной и тестовой производительностью, отражающей соответственно процент верных распределений в обучающей, контрольной и тестовой выборках, для суммарной характеристики классификационной способности ИНС использовался процент верных распределений по группам, а также усредненный процент верных распределений [21].

Показатель	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
СПП в 1 месяц	0,20	0,00	2,00	0,01	0,00	0,02	2011	0,001
ГП в 1 месяц	0,50	0,16	2,00	0,25	0,08	1,00	2263	0,017
Число антиконвульсантов	2,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1732	0,001
Эмоциональные нарушения, баллы	2,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1768	0,001
Когнитивные нарушения, баллы	1,00	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00	1652	0,001
Социальная адаптация, баллы	2,00	1,00	2,00	1,00	0,00	1,00	944	0,001

Таблица 1. Клинические и психосоциальные характеристики пациентов с эпилепсией.

Примечание. Здесь и в других таблицах: Me – медиана, LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; U – критерий Манна-Уитни; P – уровень значимости ошибки; СПП – сложные парциальные приступы; ГП – генерализованные приступы.

Table 1. Clinical and psychosocial characteristics of patients with epilepsy.

Note. Here and in other tables: Me – the median, LQ – the lower quartile; UQ – the upper quartile; U – the Mann-Whitney criterion; P – the error significance index; СПП – complex partial seizures; ГП – generalized seizures.

Результаты

Методом кластерного анализа (k-средних) выделены две группы пациентов, различающихся по клиническим и психосоциальным характеристикам (табл. 1).

Пациенты с эпилепсией группы 1 характеризовались достоверно более высокой частотой приступов, числом принимаемых антиконвульсантов, а также более высоким уровнем эмоциональных, когнитивных нарушений и социальной дезадаптации. Выявлены различия по распространенности форм эпилепсии в группах: в группе 1 доминировали пациенты с симптоматической формой эпилепсии (в группе 1 – 63%, в группе 2 – 46%; $\chi^2=4,2$; $p=0,041$), в группе 2 преобладали пациенты с криптогенными формами (в группе 1 – 30%, в группе 2 – 49%; $\chi^2=5,7$; $p=0,016$), различий по частоте идиопатических форм эпилепсии между группами не выявлено. Выявлено также преобладание височных форм эпилепсии в группе 1 (в группе 1 – 67%, в группе 2 – 48%; $\chi^2=5,1$; $p=0,023$).

Определяется более высокий уровень мощности тета-колебаний, межполушарной и внутриволновой корреляции ЭЭГ, а также меньшая частота альфа-колебаний в О1 и меньшая частота кросс-корреляционной функции в группах больных эпилепсией по сравнению с контрольной группой (табл. 2); достоверных различий между группами больных не выявлено.

При анализе характеристик ВП определяется достоверно большая латентность пиков N2 и P3 когнитивного ВП P300 в группе 1 больных эпилепсией (табл. 3), различия между группами 1 и 2 больных эпилепсией статистически достоверны: так, для латентности N2 в Fz $U=1870$; $p=0,002$; для латентности P3 в Fz $U=2136$; $p=0,044$; в группе 1 больных эпилепсией определяются наименьшие значения межпиковой амплитуды N2P3; различия между группами больных эпилепсией также достоверны: для отведения Fz $U=1674$, $p=0,001$; для Cz $U=1967$, $p=0,006$; для Pz $U=1974$, $p=0,008$.

Показатель	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
M тета F3, мкВ ² /с ² ***	32	24	42	46	28	76	56	29	80
Ч альфа О1, Гц ***	10,3	10,1	10,9	9,7	9,2	10,2	9,9	9,6	10,3
КК ТЗТ4***	0,49	0,38	0,56	0,58	0,47	0,64	0,55	0,47	0,65
Ч ККФ О1О2, Гц ***	12,0	10,9	13,7	10,8	9,8	12,5	11,0	10,0	11,7
КК P301*	0,74	0,69	0,82	0,81	0,73	0,88	0,81	0,71	0,86
Ч ККФ P301, Гц ***	11,5	10,9	12,8	10,8	9,8	12,3	11,2	9,9	12,1

Таблица 2. Показатели ЭЭГ в группах исследуемых.

Примечание. M – мощность; Ч – частота; КК – коэффициент кросс-корреляции; альфа – альфа-колебания ЭЭГ; тета – тета-колебания ЭЭГ; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,005$ (для критерия Краскела-Уоллиса).

Table 2. EEG parameters in the groups studied.

Note. M – the power; Ч – the frequency; КК – the cross-correlation coefficient; альфа – alpha EEG oscillations; тета – theta EEG oscillations; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,005$ (with the Kruskal-Wallis criterion).

Показатель	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
Л N2 в Fz, мс***	222	197	255	245	218	262	223	207	248
Л P3 в Fz, мс*	322	297	347	348	307	373	332	310	348
Л N2 в Cz, мс**	215	185	248	235	213	257	217	200	235
Л P3 в Cz, мс*	322	297	347	350	307	382	330	300	360
Л N2 в Pz, мс**	200	165	248	232	200	252	212	190	237
Л P3 в Pz, мс**	319	288	340	336	307	378	322	295	342
A N2P3 Fz, мкВ***	10,8	6,3	14,7	7,9	5,0	11,4	11,5	8,5	16,0
A N2P3 Cz, мкВ*	10,6	6,5	14,5	7,3	4,7	11,3	10,9	6,1	14,3
A N2P3 Pz, мкВ**	8,8	6,2	12,3	6,8	4,6	10,0	9,0	5,9	12,2

Таблица 3. Показатели вызванных потенциалов в группах исследуемых.

Примечание. Л – латентность, А – амплитуда; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$ (для критерия Краскела-Уоллиса).

Table 3. Values of evoked potentials in the groups studied.

Note. L – latency, A – amplitude; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.005$ (with the Kruskal-Wallis criterion).

При сравнительном анализе показателей, характеризующих деятельность моторных систем, выявлено наименьшее значение амплитуды УНВ и большее значение среднего времени простых и сложных зрительно-моторных реакций в группе 1 больных эпилепсией (табл. 4). Различия между группами больных эпилепсией достоверны: для амплитуды УНВ в Fz $U = 1843$; $p = 0,042$; для среднего времени ПЗМР $U = 1626$, $p = 0,003$; для среднего времени РР $U = 1582$, $p = 0,032$.

При анализе показателей ВСР установлены большие значения ИН и меньшие значения СКО и спектральных составляющих ВСР в группе больных эпилепсией (табл. 5).

При анализе показателей ФВД выявлен достоверно больший уровень легочной вентиляции, сохраняющийся после нагрузочного тестирования в группе 1 пациентов с эпилепсией (в группе 1 $Me = 8,8$ л/мин., $LQ = 7,3$ л/мин., $UQ = 10,5$ л/мин.; в группе 2 $Me = 8,0$ л/мин., $LQ = 7,0$ л/мин., $UQ = 9,5$ л/мин.; $U = 1900$; $p = 0,034$) и меньший уровень углекислого газа в выдыхаемом воздухе во время когнитивной нагрузки (в группе 1 $Me = 37,1$ мм рт. ст., $LQ = 33,6$ мм рт. ст., $UQ = 39,3$ мм рт. ст.;

в группе 2 $Me = 39,3$ мм рт. ст., $LQ = 36,4$ мм рт. ст., $UQ = 42,1$ мм рт. ст., $U = 1988$; $p = 0,011$).

Для распределения испытуемых на группы с различными клиническими характеристиками на основе физиологических показателей создана модель логит-регрессионного анализа (сходимость по критерию $\chi^2 = 28,7$; $p = 0,0007$). В таблице 6 представлены показатели уравнения логит-регрессии.

Корректное оценивание распределения больных эпилепсией на группы с различными клиническими характеристиками осуществлено в 79% в группе 1 (при значении P меньшем или равным 0,5) и в 76% в группе 2 (при значении P большем 0,5). Отношение шансов для данной модели составило для свободного члена 0,5, для частоты альфа-колебаний в О1 2,0, для частоты ККФ ЭЭГ О1О2 0,8, для амплитуды ЗВП N75P100 1,2, для амплитуды N2P3 P300 в Cz 1,1, для времени ПЗМР 1,0, для СКО ВСР 1,0.

Для улучшения решения задачи классификации исследуемых были созданы, обучены и протестированы ИНС на основе полного набора физиологических показателей (72 показателя); ИНС с оптимальными ха-

Показатель	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
A УНВ в Fz, мкВ***	12,2	8,1	16,9	8,2	4,2	12,5	10,1	5,1	19,0
CB ПЗМР, мс ***	190	182	209	230	215	265	215	195	237
CB РР, мс***	281	245	300	344	305	419	313	297	370
Интервал ТТ, мс***	155	145	163	173	159	183	166	152	178

Таблица 4. Показатели деятельности моторных систем в группах исследуемых.

Примечание. А – амплитуда; СВ – среднее время; ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция; РР – реакция различения; ТТ – тестинг-тест; *** $p < 0,005$ (для критерия Краскела-Уоллиса).

Table 4. The motor systems activities in the groups studied.

Note. A – the amplitude; CB – the average time; ПЗМР – the simple visual-motor reaction; РР – the discrimination reaction; ТТ – the tapping test; *** $p < 0.005$ (with the Kruskal-Wallis criterion).

Показатель	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
СКО, мс***	51	35	66	27	20	36	32	22	41
ИН, усл. ед***	132	73	272	382	220	612	323	148	666
HF***, мс ²	654	188	1345	180	69	475	277	111	478
LF***, мс ²	588	333	1019	212	111	449	320	86	508
VLF***, мс ²	234	107	319	115	65	184	143	69	240

Таблица 5. Показатели вариабельности сердечного ритма в группах исследуемых.

Примечание. СКО – среднее квадратичное отклонение R-R интервалов; ИН – индекс напряжения; HF (high frequency) – мощность спектра в диапазоне дыхательных волн; LF (low frequency) – мощность спектра в диапазоне медленных волн; VLF (very low frequency) – мощность спектра в диапазоне очень медленных волн; *** $p < 0,005$ (для критерия Краскела-Уоллиса).

Table 5. Parameters of heart rate variability in the groups studied.

Note. СКО – the mean square deviation of the R-R intervals; ИН – the stress index; HF (high frequency) – the spectrum power in the range of respiratory waves; LF (low frequency) – the spectrum power in the range of slow waves; VLF (very low frequency) – the spectrum power in the range of very slow waves; *** $p < 0.005$ (with the Kruskal-Wallis criterion).

раактеристиками представляла собой многослойный перцептрон с 72 входными нейронами, 24 нейронами промежуточного слоя и одним выходным нейроном. Результаты классификации испытуемых при использовании данной ИНС представлены в **таблице 7**.

В **таблице 8** представлен ранжированный список показателей, используемых ИНС в качестве входных; наименьшие значения рангов соответствовали большему значению показателей в решении задачи классификации.

Наибольшее значение для прогнозирования имели показатели ККФ и спектрального анализа ЭЭГ.

Обсуждение

Выявлена неоднородность группы больных эпилепсией как по частоте приступов, так и по числу принимаемых антиконвульсантов, а также по особенностям психического статуса пациентов и уровню

социальной адаптации с выделением групп с благоприятным (группа 2) и неблагоприятным (группа 1) течением заболевания [22,23]; что обусловлено как церебральными структурными дефектами при симптоматических формах эпилепсии, преобладающих в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания, так и большим влиянием височных эпилептогенных очагов на психический статус и реакцию пациентов на противосудорожную терапию в этой же группе [24,25].

Различия показателей ЭЭГ демонстрировали усиление синхронизирующих влияний, замедление основного коркового ритма и увеличение патологической синхронизации в группе больных эпилепсией [26]. Выявленные достоверные различия по характеристикам когнитивных вызванных потенциалов между группами больных эпилепсией отражают увеличение времени опознания и принятия решения

Показатель	Кoeffициенты регрессии	Хи ²	Р
Свободный член	-5,57	4,9	0,026
Частота альфа-колебаний электроэнцефалограммы О1, Гц	0,86	4,6	0,032
Частота кросскорреляционной функции электроэнцефалограммы О1-О2, Гц	-0,25	4,1	0,044
Амплитуда N75P100 зрительных вызванных потенциалов Oz, мкВ	0,16	4,8	0,028
Амплитуда N2P3 P300 в Cz, мкВ	0,07	4,3	0,037
Время простой зрительно-моторной реакции, мс	-0,01	7,8	0,005
Среднее квадратичное отклонение R-R интервалов, мс	0,02	3,9	0,049

Таблица 6. Характеристика логит-регрессионной модели для распределения пациентов с эпилепсией на группы с различным течением заболевания.

Table 6. Characteristics of the logit regression model for the distribution of patients with epilepsy into the groups with different courses of the disease.

Вариант решения	Группа пациентов 1	Группа пациентов 2	Всего
Правильно	83%	89%	85%
Неправильно	17%	11%	15%

Таблица 7. Результаты решения задачи классификации испытуемых на группы на основе физиологических показателей при помощи ИНС.

Table 7. Results of solving the problem of subject classification based on the physiological indices as performed using the artificial neural networks (ANN).

Показатель	Усредненное значение ранга
Показатели кросскорреляционной функции электроэнцефалограммы	22
Спектральные характеристики электроэнцефалограммы	29
Показатели вегетативного обеспечения деятельности	31
Показатели экзогенных вызванных потенциалов	41
Показатели деятельности моторных систем	43
Показатели когнитивного вызванного потенциала Р300	54

Таблица 8. Ранжированный список групп показателей, используемых ИНС.

Table 8. List of ranked indices used in the ANN model.

в отношении стимула и снижение активации ассоциативных зон коры в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания [27]. Механизмы эффекторного моторного обеспечения деятельности в группе с неблагоприятным течением характеризуются недостаточной активацией моторных зон коры, по данным УНВ, и увеличением времени простых и сложных сенсомоторных реакций [28]. Показатели вегетативного обеспечения деятельности у больных эпилепсией характеризуются увеличением симпатических влияний – по показателям статистического анализа динамического ряда кардиоинтервалов, а также недостаточностью информационно-регуляторных влияний – по данным спектрального анализа. Достоверные различия между группами больных эпилепсией отмечены по показателям ФВД: высокий уровень V_e , выявленный после тестовой нагрузки, и сниженный $P_{ET} CO_2$ во время когнитивной нагрузки отражает большую активность дыхательных эффекторов и также ассоциирован с усилением симпатических влияний в группе больных с неблагоприятным течением эпилепсии [29].

Решение задачи классификации испытуемых на основе физиологических показателей на группы с разным течением заболевания было осуществлено методом логит-регрессионного анализа удовлетворительно, большее число ошибок было выявлено в группе пациентов с благоприятным течением заболевания; наибольшее значение для классификации имели показатели спектрального анализа ЭЭГ

и характеристики деятельности афферентных систем.

Технология ИНС позволила более эффективно решить задачу классификации пациентов с эпилепсией на клинические группы за счет значительного увеличения числа используемых физиологических показателей; наибольшее значение в решении задачи прогнозирования особенностей течения заболевания имели характеристики синхронизирующих и десинхронизирующих, модулирующих функциональную активность головного мозга механизмов по данным ЭЭГ.

Заключение

Неоднородность группы больных эпилепсией по частоте приступов, числу принимаемых антиконвульсантов, уровню психических нарушений и социальной дезадаптации закономерно связана с клиническими формами заболевания, с преобладанием симптоматических форм в группе пациентов с неблагоприятным течением. В этой же группе выявлена недостаточность функции ассоциативных корковых структур и механизмов моторного обеспечения деятельности, а также увеличение активности стресс-реализующих структур. Возможность распределения пациентов на клинические группы на основе физиологических показателей имеет как прикладное значение, так и позволяет выделить большую роль характеристик модулирующих неспецифических структур головного мозга в решении задачи определения особенностей течения эпилепсии.

Литература:

1. 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 пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 6-25. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
2. Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51 (4): 676-685.
3. Кросс Дж. Х. Обновление классификации. Современная эпилептология. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2011; 189-200.
4. Меликян Э. Г., Мильчакова Л. Е., Лебедева А. В. и др. Возрастные аспекты исследования качества жизни больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2012; 112 (6-2): 78-82.
5. Kanner A. M., Barry J. J., Gilliam F. et al. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*. 2012; 53 (6): 1104-1108.
6. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): 1069-1077.
7. Калинин В. А., Якунина А. В., Повереннова И. Е. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; S1: 26-30.
8. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей. М. 2010; 720.
9. Карлов В. А. Эпилепсия как комплексная многоликая проблема. Современная эпилептология. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2011; 219-231.
10. Мантрова Н. Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново. 2007; 216.
11. Fiest K. M., Patten S. B., Wiebe S. et al. Validating screening tools for depression in epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (10): 1642-1650.
12. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55 (11): 1621-1626.
13. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M. et al. *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2000; 150.
14. Cramer J. A., Perrine K., Devinsky O. et al. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998; 39 (1): 81-88.
15. Зенков Л. П. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М. 2010; 405.
16. Гнездицкий В. В., Корепина О. С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново. 2011; 532.
17. Николаев С. Г. Атлас по электромиографии. Иваново. 2010; 462.
18. Баевский Р. М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2001; 24: 65-86.
19. Бяловский Ю. Ю., Абросимов В. Н. Капнография в общеврачебной практике. Саарбрюккен. 2014; 136.
20. Боев В. М., Борщук Е. Л., Екимов А. К. и др. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. Оренбург. 2014; 208 с.
21. Moein S. Medical diagnosis using artificial neural networks. Hershey. 2014; 310.
22. Карлов В. А., Рокотьянская Е. М., Коваленко Г. А. К вопросу о рецидивах у взрослых больных эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011; 3 (2): 22-27.
23. Moshe S. L., Perucca E., Ryvlin P. et al. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015; 385 (9971): 884-898.
24. Artemiadis A. K., Fili M., Papadopoulos G. et al. Auditory event-related potentials (P300) and mesial temporal sclerosis in temporal lobe epilepsy patients. *Epileptic disorders* 2014; 16 (1): 67-73.
25. Meldolesi G. N., Picardi A., Quarato P. P. et al. Factors associated with generic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. 2006; 69 (2): 135-146.
26. Warren C. P., Hu S., Stead M. Synchrony in normal and focal epileptic brain: the seizure onset zone is functionally disconnected. *Journal of Neurophysiology*. 2010; 104 (6): 3530-3539.
27. Chen R. C., Tsai S. Y., Chang Y. C. et al. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy. *Journal of clinical neuroscience*. 2001; 8 (5): 442-446.
28. Berl M. M., Terwilliger V., Scheller A. Speed and complexity characterize attention problems in children with localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56 (6): 833-840.
29. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. Под ред. А. М. Вейна. М. 2000; 752.

References:

1. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (1): 6-25. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
2. Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51 (4): 676-685.
3. Cross J. H. Update on classification. *Comprehensive epileptology*. Eds. E. I. Gusev, A. B. Guekt. [Obnovlenie klassifikatsii. *Sovremennaya epileptologiya*. Pod red. E. I. Guseva, A. B. Gekht (in Russian)]. Moscow. 2011; 189-200.
4. Melikyan E. G., Mil'chakova L. E., Lebedeva A. V. i dr. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russian). 2012; 112 (6-2): 78-82.
5. Kanner A. M., Barry J. J., Gilliam F. et al. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*. 2012; 53 (6): 1104-1108.
6. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): 1069-1077.
7. Kalinin V. A., Yakunina A. V., Poverennova I. E. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* (in Russian). 2015; S1: 26-30.
8. Karlov V. A. Epilepsy in children and adults, women and men: a guide for doctors [Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin: rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2010; 720.
9. Karlov V. A. Epilepsy as a complex, multifaceted problem. *Modern Epileptology* [Epilepsiya kak kompleksnaya mnogolikaya problema. *Sovremennaya epileptologiya*. Pod red. E. I. Guseva, A. B. Gekht (in Russian)]. Moscow. 2011; 219-231.
10. Mantrova N. N. Methodical guidance on psychophysiological and psychological diagnosis [Metodicheskoe rukovodstvo po psikhofiziologicheskoi i psikhologicheskoi diagnostike (in Russian)]. Ivanovo. 2007; 216.
11. Fiest K. M., Patten S. B., Wiebe S. et al. Validating screening tools for depression in epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (10): 1642-1650.
12. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55 (11): 1621-1626.
13. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M. et al. *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2000; 150.
14. Cramer J. A., Perrine K., Devinsky O. et al. Development and cross-cultural translations

- of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998; 39 (1): 81-88.
15. Zenkov L.R. Clinical epileptology (with elements of neurophysiology) [*Klinicheskaya epileptologiya (s elementami neurofiziologii)*] (in Russian)]. Moscow. 2010; 405.
 16. Gnezditskii V.V., Korepina O.S. Atlas on the evoked potentials of the brain (a practical guide based on the analysis of specific clinical observations) [*Atlas po vyzvannym potentsialam mozga (prakticheskoe rukovodstvo, osnovannoe na analize konkretnykh klinicheskikh nablyudenii)*] (in Russian)]. Ivanovo. 2011; 532.
 17. Nikolaev S.G. Atlas of electromyography [*Atlas po elektromiografii*] (in Russian)]. Ivanovo. 2010; 462.
 18. Baevskii R.M. *Vestnik aritmologii* (in Russian). 2001; 24: 65-86.
 19. Byalovskii Yu.Yu., Abrosimov V.N. Capnography in general medical practice. [*Kapnografiya v obshchevrachebnoi praktike*] (in Russian)]. Saarbruecken. 2014; 136.
 20. Boev V.M., Borshchuk E.L., Ekimov A.K. et al. A guide to ensure the solution of biomedical problems using the program Statistica 10.0. [*Rukovodstvo po obespecheniyu reshe-niya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10.0*] (in Russian)]. Orenburg. 2014; 208 s.
 21. Moein S. Medical diagnosis using artificial neural networks. Hershey. 2014; 310.
 22. Karlov V.A., Rokotyanskaya E.M., Kovalenko G.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2011; 3 (2): 22-27.
 23. Moshe S.L., Perucca E., Ryvlin P. et al. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015; 385 (9971): 884-898.
 24. Artemiadis A.K., Fili M., Papadopoulos G. et al. Auditory event-related potentials (P300) and mesial temporal sclerosis in temporal lobe epilepsy patients. *Epileptic disorders*. 2014; 16 (1): 67-73.
 25. Meldolesi G.N., Picardi A., Quarato P.P. et al. Factors associated with generic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. 2006; 69 (2): 135-146.
 26. Warren C.P., Hu S., Stead M. Synchrony in normal and focal epileptic brain: the seizure onset zone is functionally disconnected. *Journal of Neurophysiology*. 2010; 104 (6): 3530-3539.
 27. Chen R.C., Tsai S.Y., Chang Y.C. et al. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy. *Journal of clinical neuroscience*. 2001; 8 (5): 442-446.
 28. Berl M.M., Terwilliger V., Scheller A. Speed and complexity characterize attention problems in children with localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56 (6): 833-840.
 29. Vegetative disorders: Clinic, treatment, diagnosis. Ed. A.M. Wayne [Vegetativnye rasstroistva: Klinika, lechenie, diagnostika. Pod red. A.M. Veina] (in Russian)]. Moscow. 2000; 752.

Сведения об авторах:

Зорин Роман Александрович – к.м.н., ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова». Адрес: ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Россия, 390026. E-mail: zorin.ra30091980@mail.ru.

Жаднов Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова». Адрес: ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Россия, 390026. E-mail: vladimir.zhadnov@mail.ru.

Лапкин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии с курсом психофизиологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова». Адрес: ул. Полонского, 13, Рязань, Россия, 390000. E-mail: lapkin_rm@mail.ru.

About the authors:

Zorin Roman Aleksandrovich – MD, PhD, Assistant professor, the Department of neurology and neurosurgery of the Ryazan State Medical University. Address: ul. Vysokovoltnaya, 9, Ryazan, Russia, 390026. E-mail: zorin.ra30091980@mail.ru.

Zhadnov Vladimir Alekseevich – MD, Professor, Head of the Department of neurology and neurosurgery of the Ryazan State Medical University. Address: ul. Vysokovoltnaya, 9, Ryazan, Russia, 390026. E-mail: vladimir.zhadnov@mail.ru.

Lapkin Mihail Mihajlovich – MD, Professor, Head of the Department of physiology & psychophysiology of the Ryazan State Medical University. Address: ul. Polonskogo 13, Ryazan, Russia, 390000. E-mail: lapkin_rm@mail.ru.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ПСИХИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ, НАПРАВЛЕНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ МАТЕРЕЙ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Семакина Н. В.¹, Михайлов В. А.², Злоказова М. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Резюме

Цель исследования – оценка качества жизни и психической адаптации матерей детей, страдающих эпилепсией для дальнейшего определения направлений психологической реабилитации. **Материалы и методы.** Обследовано 120 матерей детей, страдающих эпилепсией. Проведена клиническая оценка психического состояния женщин и психологическая диагностика с использованием опросника ВОЗ КЖ-26, стигматизации больных эпилепсией (Вассерман Л.И., Михайлов В.А.), шкалы самооценки уровня тревожности Спилбергера-Ханина и депрессии В. Зунга, «Уровень социальной фрустрированности» (Вассерман Л.И.), «Индикатор копинг-стратегий» (Амирхан Д.), «Ценностные ориентации» (Рокич М.). **Результаты.** Исследование выявило у 42,5% матерей (51 человек) симптомы тревожности, у 28,3% (34 человека) – диагностированы невротические расстройства (неврастения – восемь человек, пролонгированная депрессивная реакция – 26 человек), которые сопровождались неудовлетворенностью женщин качеством жизни, социальной фрустрированностью и дезадаптацией, высокой самостигматизацией болезнью ребенка, гиперсоциальными жизненными установками, предпочтением выбора иррациональных копинг-стратегий преодоления проблемных ситуаций. **Заключение.** Результаты исследования позволили определить направления психологической реабилитации (психообразовательные и психопрофилактические) матерей для улучшения психологической адаптации и стрессоустойчивости.

Ключевые слова

Эпилепсия, психическая адаптация, качество жизни, психологическая реабилитация.

Статья поступила: 18.10.2017 г.; в доработанном виде: 24.11.2017 г.; принята к печати: 14.12.2017 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

Семакина Н. В., Михайлов В. А., Злоказова М. В. Качество жизни, психическая адаптация, направления психологической реабилитации матерей детей, страдающих эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 22-30. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.022-030.

QUALITY OF LIFE, MENTAL ADJUSTMENT AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF MOTHERS OF CHILDREN WITH EPILEPSY

Semakina N. V.¹, Mikhailov V. A.², Zlokazova M. V.¹

¹ Kirov state medical University, Kirov

² V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg

Summary

Aim. To assess the quality of life and mental adjustment of mothers of children with epilepsy; to further specify the areas of psychological rehabilitation. **Materials and methods.** One hundred and twenty women who had children with epilepsy were studied. Clinical assessment of their mental state and their psychological condition were performed using the following instruments: the WHOQOL-BREF, the Stigmatization-of-Patients-with-Epilepsy questionnaire (Wasserman LI, Mikhailov VA), the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), the Zung Anxiety Rating Scale (Z-CDS), the Level-of-Social-Frustration questionnaire (Wasserman LI), the Coping Strategy Indicator (Amirkhan D), and the Value Survey (Rokeach M). **Results.** We found symptoms of anxiety in 51 women (42.5%) and symptoms of neurotic disorders in 34 women (28.3%); among the latter, neurasthenia was diagnosed in 8 women and prolonged depression – in 26 women. The symptoms were accompanied by dissatisfaction with their quality of life, social frustration, maladjustment, high self-stigma due to the child's disease, hyper-social attitudes and preference for choosing irrational coping strategies in difficult situations. **Conclusion.** The results indicate the ways of psychological rehabilitation (i.e. psychological education and prevention) of such mothers to improve their mental adjustment and stress resistance.

Key words

Epilepsy, mental adjustment, quality of life, psychological rehabilitation.

Received: 18.10.2017; in the revised form: 24.11.2017; accepted: 14.12.2017.

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

Semakina N. V., Mikhailov V. A., Zlokazova M. V. Quality of life, mental adjustment and psychological rehabilitation of mothers of children with epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (4): 22-30 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.022-030.

Corresponding author

Address: ul. Karla Marksa, 112, Kirov, Russia, 610998.

E-mail address: nvsemakina@yandex.ru (Semakina N. V.).

Введение

Постановка диагноза эпилепсия одному из членов семьи, в особенности ребенку, является серьезной психологической нагрузкой для его родных, что обусловлено не только страхом клинического проявления пароксизмов, но и переживаниями печали, вины, безысходности, катастрофы, крушения социальных ожиданий, связанных с имевшимися ранее представлениями о будущем заболевшего родственника [1-6]. Дискриминационные тенденции в обществе по отношению к людям, болеющим эпилепсией, также способствуют психологическому напряжению семьи [7-9]. Практическая значимость психологической реабилитации родственников болеющих эпилепсией детей и недостаточная изученность психосоциальных аспектов их качества жизни (КЖ) определили актуальность исследования.

Цель исследования: оценка качества жизни и психической адаптации матерей детей, страдающих эпилепсией, для дальнейшего определения направлений психологической реабилитации.

Материалы и методы

Нами было обследовано 120 матерей детей, страдающих эпилепсией, средний возраст – 37,4±7,5 лет, из них не состояли в браке – 26,6% [10-12], не работали – 18,3%, воспитывали единственного ребенка – 25,0% [13]. В исследование включались матери детей, болеющих эпилепсией не менее одного года. Критериями исключения из исследования являлось наличие у них психотических расстройств, умственной отсталости, эпилепсии, алкоголизма и хронических соматических заболеваний на момент проведения исследования.

Были использованы клинический метод, экспериментально-психологический, включающий опросник качества жизни ВОЗ КЖ-26 – «The World Health Organization Quality Of Life – WHOQOL-BREF» [12], шкалу самооценки уровня тревожности – «State Trait Anxiety Inventory – STAI» (Spielberger D; адаптирован Ханиным Ю.Л.), шкалу самооценки депрессии «The Zung self-rating depression scale – Z-CDS» (Zung W; адаптирован Балашовой Т.И.) [14-17], «Уровень социальной фрустрированности» (Вассерман Л.И.) [18], «Индикатор копинг-стратегий» (Амирхан Д.) [19], «Ценностные ориентации» (Рокич М.) [20], опросник стигматизации больных эпилепсией (Вассерман Л.И., Михайлов В.А.) [21]. Статистическая обработка выполнялась с использованием программ: Excel (Microsoft, США), SPSS.10.00 for WINDOWS (SPSS: An IBM Company, США). В расчетах использовали: коэффициент Пирсона (r), критерий χ^2 , метод ранжирования.

Результаты и их обсуждение

Психологическое исследование эмоциональной сферы матерей детей, страдающих эпилепсией, определило у 85,8% из них высокую личностную тревожность, характеризующуюся повышенной склонностью к переживаниям и беспокойству, озабоченностью, ранимостью, неуверенностью в себе. Реактивная тревожность с повышенной эмоциональной чувствительностью к воздействию психогенных факторов была выявлена у 76,7%. Установленная в процессе проведенного исследования взаимосвязь высокой личностной ($r=0,450$ при $p \leq 0,001$) и реактивной ($r=0,545$ при $p \leq 0,001$) тревожности женщин с легкими проявлениями депрессивной симптоматики свидетельствует об их уязвимости перед внешними стрессорными факторами, предопределяющей аффективный уровень эмоциональных переживаний.

В структуре ценностных ориентаций матерей были выявлены предпочтительные установки на физическое и психологическое благополучие микросоциального окружения (здоровье родных, любовь, счастливая семейная жизнь), а также на самоидентификацию и самореализацию в макросоциуме (активная деятельная жизнь, материальная обеспеченность, интересная работа). Для достижения целей они отдавали предпочтение гиперсоциальным стратегиям (воспитанности, аккуратности, честности, образованности, ответственности, чуткости, эффективности в делах), в которых была заложена чрезмерно высокая личная восприимчивость к общественному мнению, общественным стигмам, обуславливающая гипертрофированное чувство долга и «самостигматизацию» (чувство вины за болезнь своих детей).

Гипертрофированное восприятие женщинами дискриминационного отношения со стороны социума по отношению к больному эпилепсией ребенку вы-

ражалось в том, что большинство из них – 83,3% были убеждены в пренебрежительном отношении общества к больным эпилепсией не только при их трудоустройстве, но и в целом, в различных социальных ситуациях – 80,8%. Этим обстоятельством объяснялась отчетливо наблюдаемая тенденция к сокрытию от окружающих сведений о наличии в семье больного ребенка – 90,8%.

Особенности ценностных ориентаций матерей в совокупности с самостигматизацией имели негативное влияние на их автономность (рационализм, независимость, отстаивание своего мнения) и деловую эффективность в процессе достижения поставленных целей, приводя к фрустрации социальных потребностей в профессиональной деятельности – 66,7%, достижении социально-экономического статуса – 63,3%, в отношениях с социальным окружением – 55,0%, во взаимодействии с родными – 28,3%.

Анализ социальной фрустрированности выявил прямые взаимосвязи ($p \leq 0,01$) неудовлетворенности профессиональной деятельности с потерей работы женщинами в связи с осуществлением ухода за ребенком-инвалидом, а также неудовлетворенности в сфере родственных отношений при отсутствии супруга и ограничения в сфере социального окружения с наличием высокой личностной тревожности и депрессии. Такого рода неудовлетворенность оказывала существенное влияние на КЖ этих матерей.

При решении сложных жизненных потребностей и в преодолении социальной фрустрированности часть женщин предпочитали использовать пассивные копинг-стратегии поиска социальной поддержки – 24,2% и избегания – 10,8%, что отражалось на эффективности их психологической и социальной адаптации. Были выявлены прямые взаимосвязи инертного копинг-поведения с личностной тревожностью ($r=0,247$ при $p \leq 0,001$), депрессией ($r=0,328$ при $p \leq 0,001$), социальной фрустрированностью ($r=0,287$ при $p \leq 0,001$).

Изучение КЖ матерей обнаружило их неудовлетворенность в психологической сфере, что проявлялось: подавленным настроением и тревогой у 45,8% женщин, отсутствием ощущений радости и счастья – 18,3%, неудовлетворенностью собой – 6,7%. В духовной сфере женщины ощущали отчаяние и бесперспективность будущего смысла своей жизни – 10,0%. При оценке физической сферы женщин отмечали плохой сон – 25,0%, недостаток активности в повседневной жизни – 16,7%, испытывали быструю утомляемость – 6,7%. В сфере независимости были не удовлетворены своей работоспособностью и выполнением повседневных дел – 9,2%. Оценивая сферу отношений, отмечали неудовлетворенность личными взаимоотношениями – 17,5% и недостаток поддержки со стороны окружающих – 22,5%. В сфере окружающей среды указывали на недостаток финансовых ресурсов – 32,5%, медицинской и социальной помощи – 21,7%, были обеспокоены плохим здоро-



Рисунок 1. Качество жизни матерей детей, страдающих эпилепсией, по опроснику ВОЗ КЖ-26 (в баллах).

Figure 1. Quality of life of mothers of children with epilepsy according to the WHO QOL-26 questionnaire score.

вьем близких – 17,5% и отмечали отсутствие возможностей для отдыха и развлечений 40,8% (рис. 1).

Было достоверно установлено, что низкий уровень КЖ, проявлявшийся в неудовлетворенности матерей во всех сферах (физическая, психологическая, духовная, межличностных отношений, независимости и окружающая среда), взаимосвязан с наличием у них социальной фрустрированности, легкой де-

прессии, высокого уровня личностной и реактивной тревожности (табл. 1).

По результатам исследования психического состояния у 51 женщин (42,5%) определялись симптомы тревожности, не достигавшие уровня расстройства личности. Они отмечали стойкое чувство напряженности, тяжелые предчувствия, страх социального осуждения, тревогу за родных и неуверен-

Сферы качества жизни матерей детей, страдающих эпилепсией	Психологические характеристики матерей		
	Тревожность реактивная	Депрессия личностная	Социальная фрустрированность
Физическая сфера	-0,260**	-0,219*	-0,355***
Психологическая сфера	-0,282**	-0,278**	-0,287***
Сфера независимости	-0,344***	-0,302***	-0,328***
Социальные отношения	-0,341***	-0,359***	-0,490***
Окружающая среда	-0,366***	-0,383***	-0,428***
Духовная сфера	-0,346***	-0,227*	-0,243**
Общая оценка КЖ	-0,216*	-0,224*	-0,332***
Оценка здоровья	-0,163	-0,168	-0,282**

Таблица 1. Взаимосвязь показателей сфер качества жизни с социальными и психологическими характеристиками матерей детей, страдающих эпилепсией.

Примечание: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

Table 1. Relations between the quality of life indices and the social / psychological characteristics of mothers of children with epilepsy.

Note: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

ность в принятии решений. Наблюдалось низкое КЖ в сферах: психологической (преобладание негативных эмоций) – 82,3%; физической (нарушенный сон) – 23,5%; личных отношений – 41,2%; социальной поддержки – 56,9%; независимости (отсутствие времени для отдыха) – 70,5%, финансовой – 58,8%. Была выявлена фрустрированность в сфере социальных отношений – 76,5%, взаимоотношений с родными – 56,9%, профессиональной деятельности – 98,0%, экономической – 88,2%, что свидетельствовало о субъективном личностном переживании (состоянии дистресса) социальной несостоятельности. Неудовлетворенность в профессиональной сфере коррелировала ($r=0,237$ при $p \leq 0,01$) с вынужденным оставлением работы у 31,4% женщин в связи с осуществлением ухода за ребенком-инвалидом, в сфере личных отношений ($r=0,256$, $p \leq 0,01$) с отсутствием супруга у 43,1%. Умеренная реактивная тревожность – 92,1% и высокая личностная тревожность – 100% матерей указывали на эмоциональную чувствительность к психогенным факторам. В сложных ситуациях 21,6% матерей предпочитали использовать копинг-стратегии, направленные на поддержку и помощь со стороны окружающих, что коррелировало ($r=0,287$, $p \leq 0,001$) с их социальной фрустрированностью. В семьях, имеющих одного ребенка – 23,5%, женщины тревожились за рождение в семье последующих нездоровых детей. В процессе воспитания у матерей отмечалось стремление к чрезмерной опеке детей в быту, особенно единственного ребенка, при возникновении академических трудностей они старались максимально снизить учебную нагрузку и изолировать от детского коллектива посредством индивидуального обучения.

У 34 (28,3%) женщин были диагностированы невротические расстройства: неврастения – 8 (6,7%) женщин и пролонгированная депрессивная реакция – 26 (21,6%) женщин.

Матери с диагностированной неврастением жаловались на раздражительность и напряжение (не менее 3 мес.), невозможность расслабиться даже во время отдыха, эмоциональную ранимость и обидчивость, плаксивость по незначительным поводам, умственную и физическую утомляемость, поверхностный сон, чувство разбитости по утрам, постоянный страх за родных. В психическом состоянии наблюдалась слезливость, волнение, вегетативные реакции. У всех женщин выявлялась высокая реактивная и личностная тревожность.

Матери с диагностированной пролонгированной депрессивной реакцией отмечали сниженное или подавленное настроение (не менее 3 мес.), частую беспричинную тревогу, страх за родных, трудности засыпания или бессонницу, утомляемость, снижение активности при выполнении повседневных дел, неуверенность в себе и пессимистическую оценку своего будущего. В психическом состоянии наблюдалась напряженность, низкая заинтересованность в бесе-

де, тусклый взгляд. У всех женщин выявлялась легкая депрессия, высокая реактивная и личностная тревожность.

Женщины с невротическими расстройствами отмечали низкое КЖ в следующих сферах: психологической (преобладание негативных эмоций) – 97,1%; физической (нарушенный сон) – 85,7%; личных отношений и социальной поддержки – 22,8%; независимости (отсутствие времени для отдыха) – 91,4%, финансовой – 68,6%; духовной (бесперспективность будущего) – 48,6%. У них выявлялась высокая социальная фрустрированность в сфере социальных отношений – 79,4%, взаимоотношений с родными – 14,7%, профессиональной – 88,2%, экономической – 91,2%. Была диагностирована высокая реактивная и личностная тревожность – 100%, снижающая их психическую устойчивость к стрессовым ситуациям. Женщины предпочитали использовать копинг-стратегии избегания – 38,2% и поиска социальной поддержки – 52,9%, свидетельствующие о деструктивности при решении жизненных проблем и низкой психологической адаптации в сложных жизненных ситуациях. Матери, имеющие одного ребенка (44,1%) отказывались от рождения последующих детей из-за страха повторного случая эпилепсии. В воспитательных стратегиях наблюдалась необоснованная состоянием ребенка гиперпротекция, стремление к социальной изоляции детей и выбор неадекватных интеллектуальным возможностям ребенка образовательных программ.

На основании исследования были выделены направления психологической помощи матерям детей, страдающих эпилепсией, которая включала комплекс психообразовательных и психопрофилактических мероприятий, включенных в программу «Школа для родителей детей, страдающих эпилепсией», направленную на решение следующих задач:

1. Формирование у матерей болеющих эпилепсией детей адекватного представления об этом заболевании посредством предоставления информирования о медицинских и социальных его аспектах с целью снижения у них стигматизации и самообвинительных установок относительно причины болезни ребенка.

2. Расширение эффективных стратегий преодоления проблемных ситуаций, повышение психологической устойчивости к психогенным факторам, поиск ресурсных приоритетов в системе ценностных ориентаций, направленных на самореализацию и саморазвитие, позволяющих улучшить психологическую адаптацию.

3. Обучение матерей техникам и способам снятия напряжения, поддержания психоэмоционального равновесия, направленным на повышение их стрессоустойчивости.

Психопрофилактическая помощь родителям нами была организована в виде психообразовательной программы «Школа для родителей детей, страдаю-

щих эпилепсией». Первый блок занятий данной программы посвящался актуальным вопросам эпилепсии детей и подростков. В лекционном материале в доступной форме освещалась информация о причинах развития болезни, клинических проявлениях у детей, принципах диагностики и лечения, о способах выявления и профилактики психических состояний, развивающихся вследствие эпилепсии в детском и подростковом возрасте, о влиянии патологических типов воспитания на формирование характера и личности ребенка. Родителям предлагались памятки с практическими рекомендациями по соблюдению охранительного режима, питания, ограничений спортивных нагрузок, активного отдыха и развлечений, а также развивающих игр и упражнений, направленных на формирование когнитивных функций внимания, памяти и мышления у детей.

Второй блок занятий психообразовательной программы включал вопросы психологической адаптации, так как они имеют большое значение в социально-психологическом функционировании личности и становлении приспособительного поведения. В связи с этим психообразовательная работа с матерями детей, страдающих эпилепсией, была направлена нами на повышение у них адаптационного потенциала. Информационно-разъяснительные лекции были посвящены вопросам о способах разрешения проблемных жизненных ситуаций и способах эффективного поведения, направленного на совладание со стрессами, преодоление конфликтных и фрустрирующих ситуаций, а также на поиск ресурсных приоритетов в системе ценностных ориентаций.

Задачи второго блока включали:

1. Снижение самообвинительных установок в отношении заболевания ребенка, что достигалось рациональным информированием об истинных причинах эпилепсии.

2. Формирование адекватного отношения к стигме, что включает закрепление знаний о клинических и социальных последствиях эпилепсии у детей в зависимости от формы и течения заболевания, способах профилактики эмоциональных, характерологических и поведенческих расстройств, формирующихся вследствие неправильных типов воспитания, необоснованных ограничений и запретов социального функционирования, информирование людей из близкого окружения ребенка, в том числе и педагогов, о мероприятиях первой помощи при развитии эпилептического приступа.

3. Осознание своих психологических реакций, возникающих в результате тревоги и аутостигмации, например, избегание решения проблемных ситуаций, проекция (перенос собственной нерешительности в принятии решений и достижении результатов на окружающих людей), рационализация (поиск объяснений собственной безынициативности, бездельности и равнодушию окружающих), вытеснение неосознанного эмоционального отвержения больно-

го ребенка и подмена (компенсация) его избыточной опекой, отрицание личных потребностей и смещение собственного недовольства, тревоги, скрытой агрессии на окружающих, в том числе и на ребенка.

4. Перестройка системы ценностных ориентаций с учетом реально сложившихся условий среды и имеющихся личностных особенностей индивида, направленных на «жизнь в будущем». Обучение формулированию реально достижимых планов в отношении здоровья и социального функционирования больного ребенка (замечать и поддерживать позитивные моменты медикаментозного лечения, эмоционального состояния, формирования психических функций, навыков коммуникативного и социального функционирования). Акцентирование внимания на реализацию личных потребностей в общении (поддержание доверительных отношений с коллегами, друзьями, родными, в социальных группах «самопомощи»), повышении образовательного уровня и профессиональном росте, совершенствовании супружеских отношений на основах доверия, уважения и поддержки, организации разнообразных доступных форм досуга (например, совместное с ребенком посещение мероприятий в системе социальной поддержки и волонтерских движений, выбор новых творческих хобби с последующим участием в выставках и т.д.) и активного отдыха (семейные прогулки, организация игр на природе и др.).

5. Умение выбирать рациональные способы поведения, направленные на совладание с психологическими стрессами. Осознание того, что отстранение (избегание) от решения существующей проблемы или перекладывание ответственности на других людей не способствует ее устранению, а влечет за собой новые фрустрирующие ситуации и переживания. Анализ проблемы и поиск альтернативных вариантов ее преодоления с последующим выбором оптимального пути реализации плана является адекватным способом саморегуляции поведения зрелой личности.

6. Анализ достигнутых результатов как положительных, так и отрицательных, поиск ошибок и их исправление при последующем планировании мер по достижению целей.

Третий блок включал обучение матерей методам повышения стрессоустойчивости личности, которые улучшают самоконтроль над собственными переживаниями тревоги, напряжения, недовольства, огорчения и позволяют преодолевать стрессорные воздействия. Овладение навыками мышечной релаксации, техниками глубокого дыхания, самовнушения помогает сохранять психофизическое равновесие, снять мышечные зажимы, нормализовать ритм дыхания и сердцебиения, восстановить внутреннее спокойствие в стрессовых ситуациях для последующего адекватного осмысления ситуации, принятия обдуманных решений и планомерного преодоления про-

блемы. Для родителей были выпущены буклеты для самообучения релаксирующим способам аутогенной тренировки.

Родители, посещавшие лекционный курс по программе «Школа для родителей детей, страдающих эпилепсией», отмечали доступность и полноту информации по вопросам болезни их детей, о необходимых мерах по режимным ограничениям, возможных осложнениях при длительном приеме антиконвульсантов и их профилактике. Полезной и новой для слушателей была информация о возрастных нормах психического развития детей, диагностических критериях отклоняющегося развития, влиянии неправильного воспитания на эмоциональные и поведенческие особенности ребенка, необходимости социализации ребенка с эпилепсией.

В качестве примера эффективности проведения психологической реабилитации с матерями приведены следующие клинические примеры.

Пример 1. М. Н., 32 года, мать ребенка шести лет, имеющего диагноз: «органическое расстройство личности и поведения, обусловленное эпилепсией (дебют в три года), симптоматическая (кистозно-атрофические изменения в лобно-височных отделах) парциальная с частыми психомоторными приступами. Психоорганический синдром выраженной степени, смешанный идеаторный вариант (F07.82; G40.2)». Мальчик посещал коррекционный детский сад для детей с нарушением интеллекта.

В беседе женщина отмечала постоянный страх повторения эпилептических приступов у сына, беспокойство, связанное с нарастающими психическими расстройствами у ребенка. Женщина продолжала свою профессиональную педагогическую деятельность, но отмечала то, что в связи с болезнью сына стала иметь меньше возможностей и времени для профессионального роста, она старалась скрывать заболевание сына от друзей и коллег, боясь социального осуждения. В семье между супругами поддерживались уважительные отношения, близкие родственники оказывали помощь в воспитании мальчика.

Благодаря хорошей комплаентности, поддержке со стороны близких родственников, конструктивным способам поиска решения проблем удалось медикаментозно стабилизировать частоту эпилептических приступов ребенка, направить воспитательный процесс на формирование знаний и умений в соответствии с психологическими особенностями и возможностями ребенка. Регулярное посещение занятий по программе «Школа для родителей детей, страдающих эпилепсией» обоими родителями способствовало дестигматизации и повышению комплаентности. После генетического консультирования, психологического консультирования в центре планирования семьи матери удалось преодолеть страх рождения второго ребенка. Семья психологически и социально адаптировалась к заболеванию старше-

го ребенка, старалась максимально адаптировать его в быту соответственно возможностям, посещать с ним мероприятия, организованные службой социальной помощи, привлекать к совместным играм с младшим ребенком.

Пример 2. И. В., 36 лет, мать ребенка девяти лет, наблюдающегося с диагнозом: «деменция, обусловленная эпилепсией (дебют в 1,5 года), симптоматическая (кистозно-атрофические изменения в лобно-височных отделах), сложные парциальные приступы с вторичной генерализацией, средней частоты (преимущественно ночные) (F02.802; G40.2)». Мальчик обучался по программе компенсирующего поддерживающего обучения, на занятиях нуждался в постоянной помощи педагога при выполнении заданий и навыков самообслуживания.

При активном расспросе женщина отмечала в течение последнего года чувство постоянного напряжения, тревогу за здоровье сына (особенно, когда он находился на занятиях в школе), беспокойный сон с частыми пробуждениями от малейшего шума в ожидании эпилептических приступов у ребенка, разбитость в утреннее время, повышенную утомляемость в течение дня, периодическую плаксивость. Обследование выявило у нее высокую личностную и реактивную тревожность. Женщина не работала по причине необходимости постоянного ухода за ребенком. Супруг много времени находился в служебных командировках. При оценке КЖ у матери отмечалась неудовлетворенность физическим состоянием, недостаточная активность в повседневной жизни, социальная фрустрированность в профессиональной сфере и во взаимодействии с окружающими. Преодоление проблемных ситуаций осуществлялось ею преимущественно стратегиями поиска поддержки окружающих или избегания. Мама ответственно относилась к рекомендациям врача, постоянно оказывала поддержку сыну в усвоении программного материала. Равномерно старалась распределять внимание между больным эпилепсией ребенком и младшей дочерью. Женщина прослушала лекционный курс «Школа для родителей детей, страдающих эпилепсией», получила психотерапевтический курс, включающий медикаментозное лечение и психотерапию (суггестивная и индивидуальная), освоила техники саморегуляции (мышечной релаксации, дыхательные упражнения) для поддержания психоэмоционального состояния. После этих мероприятий ее психическое состояние нормализовалось, улучшился сон, повысилась активность и удовлетворенность при выполнении повседневных обязанностей.

Пример 3. А. А., 30 лет, мать ребенка восьми лет с диагнозом: «органическое расстройство личности и поведения, обусловленное эпилепсией (дебют в 1,5 года), симптоматическая (оперированная гидроцефалия), генерализованная, частые абсансы, редкие тонико-клонические приступы (преимущественно

ночные). Психоорганический синдром умеренной степени выраженности, идеаторный вариант (F07.82; G40.2)».

В беседе женщина отмечала постоянный страх повторения судорожных приступов у сына, пониженное настроение, постоянную тревогу и беспокойство, плаксивость, поверхностный сон. Женщина упрекала себя в болезни сына (данная установка усугублялась отсутствием физической возможности семьи иметь других детей), отстранилась от общения с близкими и родственниками в связи с тем, что старалась уделять больше внимания ребенку, много занималась с ним, сопровождала его в школе и во время занятий в развивающих кружках, совместно с ним посещала школьные мероприятия, чтобы ребенок не чувствовал себя оторванным от общества. Отец принимал пассивное участие в воспитании, семья редко проводила совместно свободное время. Женщина оставила работу в связи с необходимостью ухода за ребенком. При обследовании у матери выявлялась высокая реактивная и личностная тревожность, легкая депрессия. При оценке КЖ она отмечала неудовлетворенность своим повседневным функционированием и бесперспективность будущего, недостаток взаимодействия с близким окружением и поддержки окружающих. Информационно-разъяснительные беседы и посещение лекционного курса «Школа для родителей детей, страдающих эпилепсией» обоими родителями способствовали снижению самообвинительных

установок у матери, привлечению отца к совместной деятельности с сыном, расширению круга семейных мероприятий. Женщина стала больше общаться с друзьями и близкими, увлеклась интересным для нее и сына хобби (картины из природных материалов). Овладение навыками релаксации позволило ей справляться с тревогой и беспокойством.

Заключение

Таким образом, изучение качества жизни и психической дезадаптации матерей детей, страдающих эпилепсией, выявило высокий уровень тревожности, неудовлетворенность качеством жизни, социальную фрустрированность и дезадаптацию, самостигматизацию болезнью ребенка, гиперсоциальные жизненные установки, предпочтение выбора иррациональных копинг-стратегий преодоления проблемных ситуаций, что позволило определить направления психологической реабилитации, включающие комплекс психообразовательных и психопрофилактических мероприятий, направленных на снижение стигматизации и самообвинительных установок относительно причины болезни ребенка, расширение спектра эффективных стратегий преодоления проблемных ситуаций и ресурсных приоритетов в системе ценностных ориентаций, актуализацию личных потребностей, освоение техник снятия психоэмоционального напряжения для улучшения психологической адаптации и стрессоустойчивости.

Литература:

1. Buelow J. M. Stressors of parents of children with epilepsy and intellectual disability. *J. Neurosci. Nurs.* 2006; 38 (3): 147-154.
2. Modi A. C. The impact of a new pediatric epilepsy diagnosis on parents: Parenting stress and activity patterns. *Epilepsy and Behavior.* 2009; 14 (1): 237-242.
3. Rodenburg R., Meijer A. M., Dekovic M., Aldenkamp A. P. Family factors and psychopathology in children with epilepsy: a literature review. *Epilepsy Behav.* 2005; 6 (4): 488-503.
4. Shore C. P., Austin J. K., Dunn D. W. Maternal adaptation to a child's epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (4): 557-568.
5. Williams J., Steel C., Sharp G. B. Parental anxiety and quality of life in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 4 (5): 483-486.
6. Wirrell E. C., Wood L., Hamiwka L. D., Sherman E. M. Parenting stress in mothers of children with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008; 13 (1): 169-173.
7. Незнанов Н. Г., Громов С. А., Михайлов В. А. Эпилепсия, качество жизни, лечение. СПб. 2007; 290 с.
8. Семакина Н. В., Злоказова М. В., Багаев В. И. Взаимосвязь клинико-психопатологических проявлений эпилепсии у детей, психического состояния и психосоциальной адаптации матерей. *Вятский медицинский вестник.* 2017; 53 (1): 19-22.
9. Baker G. A. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia.* 2000; 41 (1): 98-104.
10. Блинов Д. В., Ушакова Т. И., Макацария Н. А., Хамани Н. М., Бицадзе В. О., Дадак К. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017; 11 (1): 36-48.
11. Блинов Д. В., Зимовина У. В., Сандакова Е. А., Ушакова Т. И. Дефицит магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями: фармакоэпидемиологический профиль и оценка качества жизни. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2015; 8 (2): 16-24.
12. Краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни – The World Health Organization Quality Of Life (WHOQOL)-BREF. WHO. 2004.
13. Киселева М. Г. Особенности родительской позиции у матерей детей раннего возраста с врожденным пороком сердца. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2016; 11(5): 106-109.
14. Zung W. W. A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry.* 1965; 12: 63-70. PMID 14221692.
15. Biggs J. T., Willie L. T., Ziegler V. E. Validity of the Zung Self-Rating Depression Scale. *Br J Psychiatry.* 1978; 132: 381-38. PMID 638392.
16. Gabrys J. B., Peters K. Reliability, discriminant and predictive validity of the Zung Self-Rating Depression Scale. *Psych Rep.* 1985; 57: 1091-1096. PMID 4095223.
17. Thunder S. Snow M. Honts C. R. The Zung Self-Rating Depression Scale: convergent validity and diagnostic discrimination. *Assesment.* 2002 Dec; 9 (4): 401-5. PMID 1246276078854.
18. Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Беребин М. А. Методика для психологической диагностики уровня социальной фрустрированности и ее практическое применение. *Пособие для врачей и клинических психологов.* СПб. 2004; 28 с.
19. Ялтонский В. М. Копинг-поведение здоровых и больных наркоманией. *Дисс. ... докт. мед. наук.* СПб. 1995; 396 с.
20. Рокчи М. Методика «ценностные ориентации». *Большая энциклопедия психологических тестов.* М. 2005; 26-28.
21. Михайлов В. А. Актуальные вопросы эпилептологии – стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. *Эпилепсия и Пароксизмальные состояния.* 2010; 2 (3): 39-44.

References:

- Buelow J. M. Stressors of parents of children with epilepsy and intellectual disability. *J. Neurosci. Nurs.* 2006; 38 (3): 147-154.
- Modi A. C. The impact of a new pediatric epilepsy diagnosis on parents: Parenting stress and activity patterns. *Epilepsy and Behavior.* 2009; 14 (1): 237-242.
- Rodenburg R., Meijer A. M., Dekovic M., Aldenkamp A. P. Family factors and psychopathology in children with epilepsy: a literature review. *Epilepsy Behav.* 2005; 6 (4): 488-503.
- Shore C. P., Austin J. K., Dunn D. W. Maternal adaptation to a child's epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (4): 557-568.
- Williams J., Steel C., Sharp G. B. Parental anxiety and quality of life in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 4 (5): 483-486.
- Wirrell E. C., Wood L., Hamiwka L. D., Sherman E. M. Parenting stress in mothers of children with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008; 13 (1): 169-173.
- Neznanov N. G., Gromov S. A., Mikhailov V. A. Epilepsy, quality of life, treatment [*Epilepsiya, kachestvo zhizni, lechenie* (in Russian)] SPb. 2007; 290 s.
- Semakina N. V., Zlokazova M. V., Bagaev V. I. *Vyatskii meditsinskii vestnik* (in Russian). 2017; 53 (1): 19-22.
- Baker G. A. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia.* 2000; 41 (1): 98-104.
- Blinov D. V., Ushakova T. I., Makatsariya N. A., Khamani N. M., Bitsadze V. O., Dadak K. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction* (in Russian). 2017; 11 (1): 36-48. DOI:10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048.
- Blinov D. V., Zimovina U. V., Sandakova E. A., Ushakova T. I. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2015; 8 (2): 16-24. DOI: 10.17749/2070-4909.2015.8.2.016-024.
- Kratkiy oprosnik VOZ dlya otsenki kachestva zhizni – The World Health Organization Quality Of Life (WHOQOL)-BREF. WHO. 2004.
- Kiseleva M. G. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal* (in Russian). 2016; 11 (5): 106-109.
- Zung W. W. A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry.* 1965; 12: 63-70. PMID 14221692.
- Biggs J. T., Willie L. T., Ziegler V. E. Validity of the Zung Self-Rating Depression Scale. *Br J Psychiatry.* 1978; 132: 381-38. PMID 638392.
- Gabrys J. B., Peters K. Reliability, discriminant and predictive validity of the Zung Self-Rating Depression Scale. *Psych Rep.* 1985; 57: 1091-1096. PMID 4095223.
- Thunder S. Snow M. Honts C.R. The Zung Self-Rating Depression Scale: convergent validity and diagnostic discrimination. *Assesment.* 2002 Dec; 9 (4): 401-5. PMID 1246276078854.
- Vasserman L. I., Iovlev B. V., Berebin M. A. A technique for psychological diagnosis of the level of social frustration and its practical application. Manual for Physicians and Clinical Psychologists [*Metodika dlya psikhologicheskoi diagnostiki urovnya sotsial'noi frustrirovannosti i ee prakticheskoe primeneniye. Posobie dlya vrachei i klinicheskikh psikhologov* (in Russian)]. SPb. 2004; 28 s.
- Yaltonskii V. M. Coping behavior of healthy and sick addiction. MD diss. [*Koping-povedeniye zdorovykh i bol'nykh narkomaniei. Diss. ... dokt. med. Nauk* (in Russian)]. SPb. 1995; 396 s.
- Rokich M. The method of "value orientations". Encyclopedia of psychological tests [*Metodika «tsennostnye orientatsii». Bol'shaya entsiklopediya psikhologicheskikh testov* (in Russian)]. Moscow. 2005; 26-28.
- Mikhailov V. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* (in Russian) 2010; 2 (3): 39-44.

Сведения об авторах:

Семакина Надежда Витальевна – к.м.н., ассистент кафедры психиатрии имени В.И. Багаева, Кировский государственный медицинский университет. Адрес: ул. Карла Маркса, 112, Киров, Россия, 610998. Тел.: +7(8332)557511. E-mail: nvsemakina@yandex.ru. orcid.org/0000-0001-6547-1936.

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

Злоказова Марина Владимировна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии имени В.И. Багаева, Кировский государственный медицинский университет. Адрес: ул. Карла Маркса, 112, Киров, Россия, 610998. Тел.: +7(8332)557511. E-mail: kf28@kirovvgma.ru.

About the authors:

Semakina Nadezhda Vitalyevna – MD, PhD, Assistant at the Department of psychiatry n.a. Bagayev, The Kirov National Medical University. Address: ul. Karla Marksa, 112, Kirov, Russia, 610998. Tel.: +7(8332)557511. E-mail: nvsemakina@yandex.ru. orcid.org/0000-0001-6547-1936.

Mikhaylov Vladimir Alekseyevich – MD, PhD, Deputy director in charge of innovation and international cooperation, Chief Researcher and Head, the Dpt. of psychoneurological rehabilitation, The Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019. E-mail: vladmikh@yandex.ru.

Zlokazova Marina Vladimirovna – MD, PhD, Head of the Department of psychiatry n.a. Bagayev, The Kirov National Medical University. Address: ul. Karla Marksa, 112, Kirov, Russia, 610998. Tel.: (8332) 55-75-11. E-mail: kf28@kirovvgma.ru.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ

Малов А. Г.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России), Пермь**

Резюме

Представлены принципы клинической и параклинической диагностики наследственных форм эпилепсии. Оптимальным методом лабораторного подтверждения при подозрении на хромосомную патологию является хромосомный микроматричный анализ, при подозрении на болезни, обусловленные мутацией ядерной ДНК, – секвенирование экзома ядерной ДНК по «панелям» генов, мутации которых сопровождаются эпилепсией, а при подозрении на заболевания, обусловленные мутацией митохондриальной ДНК, – секвенирование митохондриальной ДНК.

Ключевые слова

Эпилепсия при наследственных болезнях, идиопатическая эпилепсия.

Статья поступила: 30.10.2017 г.; в доработанном виде: 27.11.2017 г.; принята к печати: 20.12.2017 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Малов А. Г. Предложения по оптимизации диагностики наследственных форм эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 31-34. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.031-034.

THE OPTIMIZED METHODS FOR DIAGNOSIS OF HEREDITARY FORMS OF EPILEPSY

Malov A. G.

Perm National State Medical University Named after academic E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm

Abstract

The currently accepted approaches to clinical and para-clinical diagnosis of hereditary forms of epilepsy are reviewed. The optimal methods for laboratory confirmation of epilepsy are: in the case of suspected chromosome pathology – the chromosomal microarray analysis; in the case of a disease with a suspected nuclear DNA mutation – the epilepsy-associated gene panel exome sequencing of nuclear DNA; and in the case of a disease suspected for a mitochondrial mutation – the mitochondrial DNA sequencing.

Key words

hereditary epilepsy, idiopathic epilepsy.

Received: 30.10.2017; in the revised form: 27.11.2017; accepted: 20.12.2017.

Conflict of interests

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

For citation

Malov A. G. The optimized methods for diagnosis of hereditary forms of epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (4): 31-34 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.031-034.

Corresponding author

Address: ul. Petropavlovskaya, 26, Permskii krai, Perm, 614990.

E-mail address: malovag1959@mail.ru (Malov A. G.).

Известно, что эпилепсия может быть проявлением многих сотен наследственных болезней (НБ) и, нередко, ведущим проявлением [1,2]. В настоящее время отсутствует классификация НБ, сопровождающихся эпилепсией, достаточно полная и одновременно доступная для клинического применения. Это затрудняет своевременную диагностику таких заболеваний детскими неврологами, часть из которых до сих пор считает основной причиной эпилепсии перинатальное поражение мозга. В связи с этим попытка создания практически-направленной, «рабочей» рубрикации наследственных форм эпилепсии представляется актуальной.

Для рассмотрения данного вопроса сначала необходимо уточнить значение таких терминов как «НБ», «мультифакториальные болезни» и «идиопатическая эпилепсия». Нередко НБ обозначаются как «болезни, передающиеся по наследству», что является неточным. Родители такого больного могут быть здоровы (мутация *de novo*), а имеющаяся мутация не будет передана потомству, если пациент не достигнет половозрелого возраста или не сможет иметь детей. Правильнее сказать, что НБ – это болезни, которые обусловлены мутацией наследственного материала половых клеток (гамет) и могут передаваться по наследству.

Зачастую к НБ относят и мультифакториальные болезни (МФБ), что достаточно спорно. МФБ – это заболевания с наследственным полигенным предрасположением при решающем значении факторов внешней среды. К ним можно отнести абсолютное большинство известных болезней. Даже нейроинфекции имеют определенные особенности течения в зависимости от наследственного предрасположения.

Существует тенденция рассматривать термины «наследственные формы эпилепсии» и «идиопатические формы эпилепсии» как синонимы, что, на наш взгляд, не верно. С одной стороны, существуют симптоматические (структурно-метаболические) формы эпилепсии, возникающие как один из синдромов НБ с поражением головного мозга («полисиндромная» эпилепсия, эпилепсия при НБ), такие как фенилкето-

нурия, лейкодистрофии и др. С другой стороны, идиопатические формы эпилепсии, при которых единственным синдромом является «эпилептический» («моносиндромная» эпилепсия), могут быть как «истинно» наследственными (моногенными), так и мультифакториальными (полигенными).

С учетом того, что окончательная диагностика НБ возможна только с помощью лабораторного подтверждения, нам представляется логичным разделить все НБ с эпилепсией на три группы по субстрату «поломки» наследственного материала: хромосомные НБ, генетические НБ, обусловленные мутацией ядерной ДНК и НБ, связанные с мутацией митохондриальной ДНК. Примеры этих заболеваний представлены в **таблице 1**.

Хромосомная патология может быть заподозрена клинически благодаря наличию малых и больших аномалий развития, формирующих характерный внешний облик. Хромосомные НБ могут быть обусловлены изменением количества хромосом (геномные мутации) или их «качества» (хромосомные aberrации). В особую подгруппу выделяют микрохромосомные aberrации, не выявляющиеся при обычном кариотипировании, которые иногда относят к «смежным генным синдромам», занимающим пограничное положение между типичными хромосомными и генетическими НБ [1]. Оптимальным методом лабораторного подтверждения при подозрении на хромосомную патологию является хромосомный микроматричный анализ («молекулярное кариотипирование»), основанный на сравнительной геномной гибридизации на микроматрицах (Comparative Genomic Hybridization – Microarray).

Во вторую группу входят сотни симптоматических эпилепсий при НБ, а также десятки моногенных идиопатических эпилепсий [3], из более чем 6000 генетических НБ, обусловленных мутациями ядерной ДНК. По нашему мнению, наиболее практично деление НБ, сопровождающихся симптоматической эпилепсией, на три подгруппы: аномалии развития мозга, «именные» синдромы и наследственные болезни обмена (НБО).

1. Патология хромосом:	
1. Геномные мутации, в т.ч. анеуплоидии (с. Дауна и др.) 2. Хромосомные мутации (с. Вольфа-Хиршхорна и др.) 3. Микрочромосомные мутации (с. Ангельмана и др.)	
2. Патология ядерной ДНК:	
<p>А. Симптоматические эпилепсии при НБ:</p> <p>1. Моногенные аномалии головного мозга: 1.1. Врожденные пороки развития (лиссэнцефалия и др.); 1.2. Факоматозы: бластоматозы (туберозный склероз и др.) и ангиоматозы (Штурге-Вебера и др.)</p> <p>2. «Именные» синдромы (с. Ретта и др.)</p> <p>3. НБО: 3.1. «Интоксикационного» типа (фенилкетонурия и др.); 3.2. Болезни накопления: лизосомные (липидозы и др.) и пероксисомные (адренолейкодистрофия и др.); 3.3. Митохондриальные НБО, связанные с мутацией ядерной ДНК (полиодистрофия Альперса и др.)</p>	<p>Б. Моногенные идиопатические эпилепсии:</p> <p>1. Фокальные (ночные лобные эпилепсии и др.)</p> <p>2. Генерализованные (миоклонус-эпилепсии и др.)</p> <p>3. Эпилептические энцефалопатии (с. Драве и др.)</p>
3. Патология митохондриальной ДНК (MELAS, MERRF и др.)	

Таблица 1. Группы наследственных болезней (НБ), сопровождающихся эпилепсией.

Примечание. НБО – наследственные болезни обмена.

Table 1. Groups of hereditary diseases (НБ) accompanied by epilepsy.

Note. НБО – hereditary diseases of metabolism.

В первую подгруппу входят различные генетически обусловленные аномалии головного мозга: моногенные врожденные пороки развития (лиссэнцефалия и др.) и факоматозы, включающие, в свою очередь, еще две подгруппы: бластоматозы (туберозный склероз и др.) и ангиоматозы (Штурге-Вебера и др.). Основным критерием включения НБ в эту подгруппу является наличие аномалии мозга, выявляемой при МРТ/КТ или при МРТ/КТ-ангиографии. Важной чертой этих НБ является возможность их хирургического лечения.

Для разнородной подгруппы «именных» синдромов общим является тесная связь их названия с именем автора, первым описавшим данный симптомокомплекс. Среди причин умственной отсталости второе место после синдрома Дауна у девочек занимает синдром Ретта, а у мальчиков – синдром Мартина-Белл (ломкой X-хромосомы), поэтому своевременная диагностика этих заболеваний, часто сопровождающихся симптоматической эпилепсией, наиболее важна для профилактики рождения больных sibсов.

Третья подгруппа объединяет несколько сот НБО, протекающих с эпилептическими припадками [4]. Подтверждение диагноза возможно только с помощью лабораторных методов исследований: биохимических, энзиматических или молекулярно-генетических (ДНК-диагностика). Необходимо отметить, что практически все так называемые «наследственно-дегенеративные заболевания», сопровождающиеся эпилепсией, такие как лейкодистрофии, нейро-

нальный цероидный липофусциноз и др., по сути, являются НБО.

По нашему мнению, все НБО, протекающие с эпилепсией, можно разделить на три части: «интоксикационного» типа (фенилкетонурия, дефицит биотинидазы и др.), болезни накопления (лизосомные – липидозы и др., пероксисомные – адренолейкодистрофия и др.), а также митохондриальные НБО, связанные с мутацией ядерной ДНК (полиодистрофия Альперса и др.).

В связи с большим количеством НБ, обусловленных мутациями ядерной ДНК, оптимальным методом подтверждения диагноза является секвенирование экзона ядерной ДНК по определенным «панелям». Такие «панели» включают наборы из сотен генов, мутации которых характерны как для НБ, сопровождающихся симптоматической эпилепсией, так и для моногенных форм идиопатической эпилепсии. Возможность при одном исследовании исключить и НБ с эпилепсией, и моногенные эпилепсии очень важна, так как в дебюте заболевания их клиническая картина может быть сходной. Полноэкзомное и полногеномное секвенирование применяется намного реже, так как стоимость их выше, а однозначная трактовка результатов исследования 20-25 тыс. генов, входящих в экзом, а тем более всего генома затруднительна. Необходимо уточнить, что синдром Мартина-Белл, как и другие болезни экспансии тринуклеотидных повторов, при секвенировании нового поколения не определяется.

Митохондриальные болезни, обусловленные мутацией кольцевой митохондриальной ДНК, содержащей 37 генов, по нашему мнению, правильнее выделять в отдельную, третью группу НБ с эпилепсией. Дело в том, что для подтверждения диагноза этого типа болезней необходимо секвенирование не ядерной, а митохондриальной ДНК, предпочтительно – полученной из поперечно-полосатых мышц [5]. Наиболее известными представителями этой группы являются MELAS

(Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes) и MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers), в клинической картине которых симптоматическая эпилепсия занимает видное место.

Таким образом, диагностика наследственных форм эпилепсии обязательно должна включать лабораторное подтверждение, методы которого могут различаться в зависимости от субстрата «поломки» наследственного материала.

Литература:

1. Наследственные болезни: национальное руководство. Под ред. Н. П. Бочкова, Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. М. 2013; 936 с.
2. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии при

наследственных заболеваниях и хромосомных аномалиях. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М. 2011; 427-676.

3. Белоусова Е. Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; Спецвыпуск 1: 4-8.

4. Bahi-Buisson N., Dulac O. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Hand Clin Neurol.* 2013; 111: 533-41.
5. Иллариошкин С. Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий. Атмосфера. Нервные болезни. 2007; 3: 23-27.

References:

1. Hereditary diseases: national leadership. Ed. NP Bochkov, EK Ginter, VP Puzyrev [*Nasledstvennye bolezni: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. N.P. Bochkova, E.K. Gintera, V.P. Puzyreva* (in Russian)]. Moscow. 2013; 936 s.
2. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Kholin A. A. Epileptic encephalopathy in hereditary diseases and chromosomal abnormalities.

Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children [*Epilepticheskie entsefalopatii pri nasledstvennykh zabolovaniyakh i khromosomnykh anomal'yakh. Epilepticheskie entsefalopatii i skhozhe sindromy u detei* (in Russian)]. Moscow. 2011; 427-676.

3. Belousova E. D. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* (in Russian). 2014; Spetsvypusk 1: 4-8.

4. Bahi-Buisson N., Dulac O. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Hand Clin Neurol.* 2013; 111: 533-41.
5. Illarioshkin S. N. Algorithm diagnostiki mitokhondrial'nykh entsefalomiopatii. *Atmosfera. Nervnye bolezni* (in Russian). 2007; 3: 23-27.

Сведения об авторе:

Малов Александр Германович – д.м.н., врач-невролог высшей категории, доцент кафедры неврологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. Адрес: ул. Петропавловская, 26, Пермский край, г. Пермь, 614990. E-mail: malovag1959@mail.ru.

About the author:

Malov Aleksandr Germanovich – MD, PhD, Doct.Med.Sci., Neurologist, Associate Professor at the Department of neurology, Faculty of pediatrics, the Perm National State Medical University n.a E.A. Wagner. Address: ul. Petropavlovskaya, 26, Permskii krai, Perm, 614990. E-mail: malovag1959@mail.ru.

ВОЗМОЖНЫЙ КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ ОТ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

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

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск*

Резюме

Наследование эпилепсий является актуальной проблемой нейронаук. Рассмотрены факторы, которые могут повлиять на развитие той или иной патологии у ребенка, рожденного от родителей с эпилепсиями. С учетом увеличения числа пациентов с расстройствами аутистического спектра предпринят поиск взаимосвязи между этими заболеваниями у детей.

Ключевые слова

Эпилепсия, расстройства аутистического спектра.

Статья поступила: 16.10.2017 г.; в доработанном виде: 13.11.2017 г.; принята к печати: 11.12.2017 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Юрьева Н. В., Маслова Н. Н., Скоробогатова В. А., Маслов Н. Е. Возможный катамнез детей от больных эпилепсией: обзор клинических исследований и собственные наблюдения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 35-40. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.035-040.

CLINICAL PROGNOSIS IN CHILDREN BORN TO PARENTS WITH EPILEPSY: A REVIEW AND IN-HOUSE RESULTS

Yurieva N. V., Maslova N. N., Skorobogatova V. A., Maslov N. E.

Smolensk State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk

Summary

The inheritance of epilepsy is an important problem of current neuroscience. The present report reviews the factors that impact the development of a specific disease in children born to parents with epilepsy. Due to the increasing number of patients with autism spectrum disorders it is important to continue the research into the possible relations between these diseases in children.

Key words

Epilepsy, autism spectrum disorders.

Received: 16.10.2017; in the revised form: 13.11.2017; accepted: 11.12.2017.

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

Yurieva N. V., Maslova N. N., Skorobogatova V. A., Maslov N. E. Clinical prognosis in children born to parents with epilepsy: a review and in-house results. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (4): 35-40 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.035-040.

Corresponding author

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

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

Эпилепсия продолжает оставаться одним из самых распространенных хронических заболеваний головного мозга. Однако современные схемы терапии позволяют осуществлять контроль над приступами приблизительно в 70% случаев [1]. Лекарственная ремиссия позволяет пациентам избавиться от социальной стигматизации, учиться, работать, а также вступать в брак и рожать детей. Известно, что беременность и роды у данной категории женщин протекают с большей вероятностью осложнений, чем у здоровых [2]. Кроме этого, по-прежнему активно изучается вопрос о том, будет ли ребенок, рожденный от родителей, страдающих эпилепсией, болен. Какова вероятность возникновения болезни, если она есть у матери или у отца? А если больны оба родителя? Данные проблемы разрабатываются с точки зрения генетики, нейрофизиологии, нейроиммунологии и других нейронаук, но окончательного ответа на все эти вопросы все еще нет.

Риск развития эпилепсии у родственников пробандов идиопатической генерализованной эпилепсией в 5-10 раз выше, чем в общей популяции. Заболевание может наследоваться по доминантному (роландическая эпилепсия) и по рецессивному (ювенильная миоклоническая эпилепсия) типам [1]. Трудности генетической диагностики обусловлены немэнделевским типом наследования, неполной пенетрантностью, наличием фенкопий, полигенной наследственностью [3].

Антиэпилептическая терапия и фертильность

Активно изучаются вопросы влияния приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) на фертильность мужчин с эпилепсией. По результатам исследования Боннского университета Германии, в котором приняли участие 200 пациентов, страдавших эпилепсией и лечившихся разными ПЭП, было доказано, что эпилепсия не оказывала значительного влияния на общий уровень тестостерона, однако уровни свободного тестостерона были выше у субъектов из контрольной группы, составившей 105 человек. Обе формы гормонов были ниже у мужчин с эпилепсией теменной доли по сравнению с мужчи-

нами, имевшими другие формы эпилепсии. Прием карбамазепина (КБЗ) был связан со значительно более низкими уровнями тестостерона, чем уровень, отмечающийся при приеме препаратов вальпроевой кислоты (ВПА) [4]. Следовательно, КБЗ усугубляет негативное воздействие эпилепсии теменной доли на выработку тестостерона в яичках, что ведет к сексуальной дисфункции и снижению мужской фертильности [5].

В собственном исследовании мы оценили результаты 12 спермограмм, взятых у соматически здоровых мужчин. В результате абсолютная норма по всем показателям была зарегистрирована при терапии ВПА (три анализа), в случаях монотерапии терапии КБЗ в трех случаях из пяти – патология головки сперматозоидов, при монотерапии терапии леветирацетамом (ЛТЦ) (три анализа) в одном случае – патология хвоста сперматозоидов, в одном случае – патология головки сперматозоидов. При политерапии ПЭП был зарегистрирован вариант гипоспермии с патологией головки сперматозоидов.

Оценка результатов анализов спермограмм будет продолжена в дальнейшем.

Что касается оценки фертильности женщин с эпилепсией, установлено, что способность к деторождению у них в 3-4 раза меньше, чем в общей популяции [6]. Это обусловлено рядом факторов:

- прямым воздействием приступов на гипоталамус, нарушающим овуляцию и приводящим к подъему уровня пролактина, который отмечается сразу после ГТКП;

- лечением противоэпилептическими препаратами, которые, воздействуя на гипоталамус и другие звенья эндокринной регуляции, могут приводить к менструальным нарушениям, ановуляторным циклам и поликистозу яичников;

- при использовании некоторых ПЭП может иметь значение индукция метаболизма печени и снижение несвязанных фракций половых гормонов [7].

В собственном исследовании мы оценили способность к зачатию и вынашиванию беременности у 80 женщин фертильного возраста, которые 5 лет и более принимают ПЭП. Группы женщин были сопоставимы по возрасту, средний возраст составил 27,3±3,1 года (рис. 1).

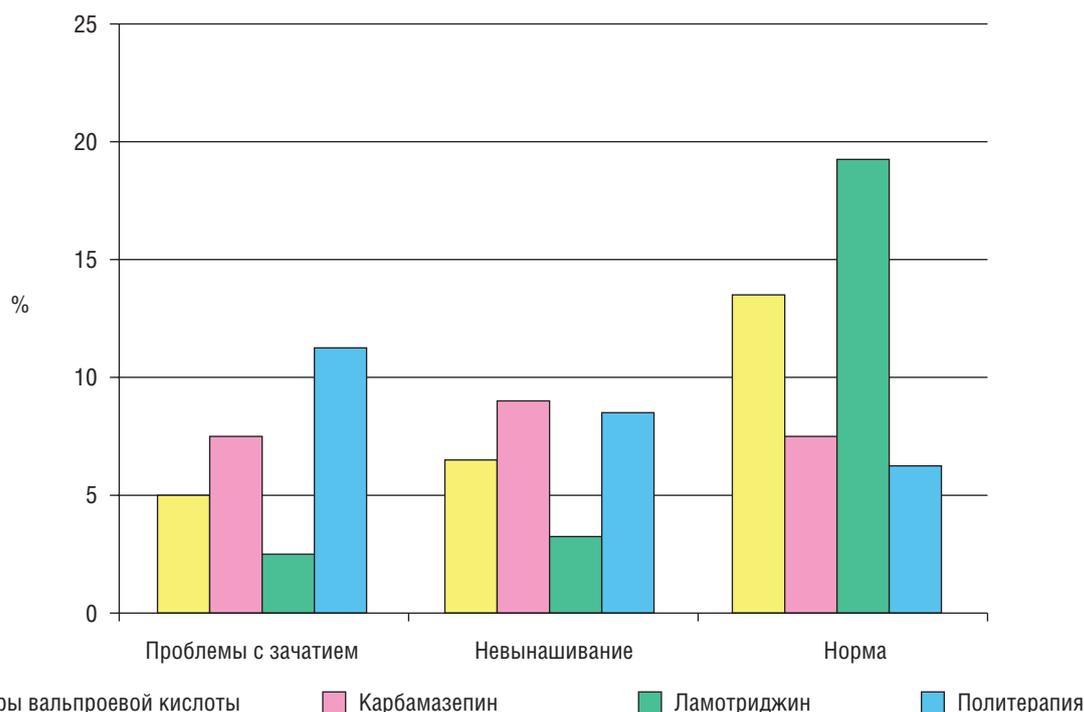


Рисунок 1. Способность к зачатию и вынашиванию беременности у женщин, страдающих эпилепсией, в зависимости от приема противоэпилептических препаратов разных групп в течение 5 и более лет.

Figure 1. Ability to conceive and carry a pregnancy in women with epilepsy who take different antiepileptic drugs for 5 or more years.

Таким образом, при приеме препаратов ламотриджина у меньшего числа женщин были проблемы с зачатием и реже отмечалось невынашивание беременности, что не противоречит литературным данным [6,8,9,10].

Эпилепсия и аутизм

В последние годы активно обсуждается возможность более частого, чем в общей популяции, рождения детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) у родителей с эпилепсией [11].

РАС – группа заболеваний, которая представляет собой сложное дезинтегративное нарушение психического развития, характеризующееся выраженным и всесторонним дефицитом социального взаимодействия и общения, а также ограниченными интересами и повторяющимися действиями. Однозначного ответа на вопрос об этиологии заболевания нет, генетическая картина его крайне разнообразна и до конца не определена [12]. Стремительное увеличение случаев РАС сегодня позволяет говорить об эпидемии аутизма. Американский Центр по контролю заболеваемости (Center for Disease Control and Prevention (CDC)) приводит катастрофические цифры: в 2010 г. диагноз был поставлен одному из 68 детей [13]. Несомненно, различные варианты расстройств речи, расстройства эмоционально-волевой сферы, поведения и даже детская шизофрения – это те диагнозы, которые по современным стандартам

подходят под диагноз РАС, что, тем не менее, не должно давать такие высокие показатели заболеваемости.

По данным большинства исследований, увеличение показателей распространенности аутизма связано, главным образом, с изменением диагностических методов и паттернов, степени доступности медицинских услуг, более ранней диагностикой дебюта заболевания и информированностью общественности [14].

В России имеются определенные трудности как с ранней диагностикой, так и с дальнейшей социализацией пациентов с РАС. Первые симптомы можно заподозрить уже у 3-месячного малыша, что позволяет начать раннюю реабилитацию. Своевременное выявление и начало лечения сопутствующих эпилептических расстройств также улучшают прогноз течения обоих заболеваний. На более поздних этапах развития ребенка для прескрининга рекомендовано использовать минимальное количество четко определенных признаков: отсутствие гуления до 12 месяцев, отсутствие жестикуляции до 12 месяцев, ребенок до 16 месяцев не произносит ни одного слова, отсутствие осмысленной (не эхолаличной) фразы из двух слов к 24 месяцам, любые нарушения речи или социальных навыков в любом возрасте [12].

Многие родители в нашей стране избегают официального диагноза, так как это препятствует дальнейшей успешной социализации ребенка. Поэтому крайне сложно сравнивать современные данные

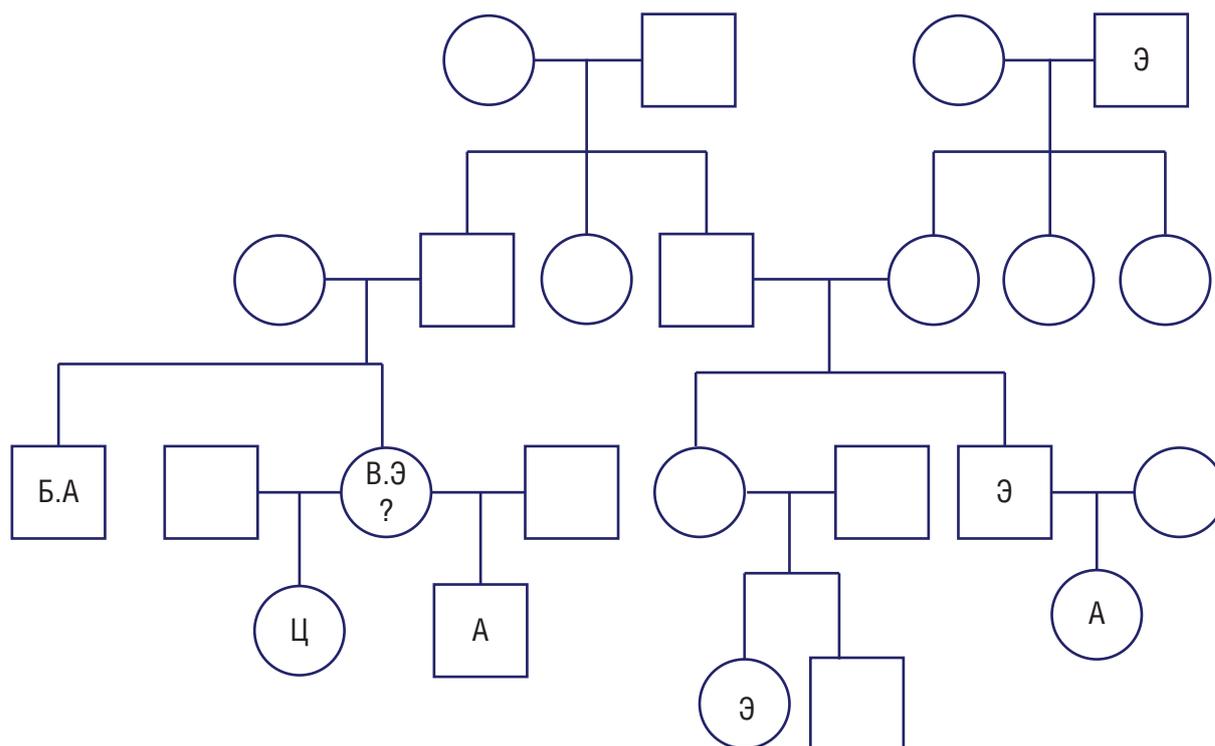


Рисунок 2. Родословная пациентки с расстройствами аутистического спектра: пример взаимосвязи в наследовании эпилепсии и аутизма.

Примечание. Э – эпилепсия; БА – бронхиальная астма; В.Э – височная эпилепсия; А – аутизм; Ц – целиакия.

Figure 2. Family tree of a patient with autism spectrum disorder: a possible common inheritance of epilepsy and autism.

Note. Э is epilepsy; БА – bronchial asthma; В.Э – temporal epilepsy; А – autism; Ц – celiac disease.

и российскую статистику прошлых лет. Специалисты не могут с уверенностью сказать, стал ли аутизм более распространенным заболеванием, чем раньше.

Некоторые причины РАС известны: например, так называемый синдром Мартина-Белла, он же синдром ломкой X-хромосомы, дает примерно 5% всех случаев аутизма. Эта патология возникает из-за мутации в гене FMR1, который важен для нормального развития нервной системы [15]. Когда FMR1 работает неправильно, происходит нарушение связей между нейронами. Практически у всех больных с синдромом Мартина-Белла есть те или иные психиатрические нарушения, например синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) или тревожные расстройства. Примерно у половины пациентов с гиперактивностью есть симптомы РАС, причем они могут быть как слабыми, так и очень ярко выраженными.

Примерно в 10% случаев аутизм возникает, когда довольно крупные участки хромосом многократно копируются и переносятся в другие места генома или, наоборот, вырезаются из ДНК. Но до сих пор в 85-90% случаев невозможно выявить причину аутизма [16].

Возвращаясь к проблемам взаимосвязи РАС и эпилепсии, необходимо отметить, что эпилепсия при аутизме встречается в 5-46% случаев [16,17].

Выявленная общность генетических изменений, например, мутации гена SYN1, вызывающих дисфункцию синапсов, у больных с идиопатической эпилепсией и у пациентов с сочетанием диагнозов говорит о необходимости дальнейших исследований в этой области. По данным зарубежных исследований, риск развития эпилепсии при аутизме значительно увеличивается при сопутствующей умственной отсталости и ДЦП [11,16,17].

Необходимо помнить, что различные виды стереотипного поведения могут быть расценены как приступы эпилепсии. С другой стороны, проявления когнитивной эпилептиформной дезинтеграции клинически схожи с симптомами РАС. В этой группе пациентов можно выделить два отдельных синдрома: «аутистический эпилептический регресс» у детей с эпилепсией в анамнезе и «аутистический регресс с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ» у пациентов без эпилептических приступов. Поэтому проведение суточного видео-ЭЭГ-мониторинга является обязательным для дифференциальной диагностики этих расстройств [15].

На **рисунке 2** приведен пример генеалогического дерева семьи, где прослеживается взаимосвязь в наследовании эпилепсии и аутизма.

Заключение

Таким образом, тщательный сбор анамнеза, в т.ч. и лекарственного, медико-генетическое консультирование обоих родителей дадут возможность прогнозировать риск рождения больного ребенка у пациентов с эпилепсиями.

Выявление симптомов РАС и признаков эпилептиформной дезинтеграции, их дифференциальный диагноз в раннем детском возрасте позволят начать своевременное лечение и реабилитацию, тем самым избежав социальной стигмации этих пациентов.

Литература:

1. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М. 2010; 720 с.
2. Reid S. Epilepsy, Pregnancy and the child. Berlin, Vienna. 1996; 1-82.
3. Scheffer I. E., Zhang Y. H., Gecz Z., Dibbens L. Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales. *Epilepsia*. 2010; 51 Suppl 1: 33-6 . DOI: 10.1111/j.1528- 1167.2009.02440.x. 4.
4. Herzog A., Drislane F., Schomer D., и соавт. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004; 45 (7): 764-768.
5. Жидкова И. А. Гендерные аспекты эпилепсии. *Вестник эпилептологии*. 2013; 1: 8-12.
6. Власов П. Н. Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1(8): 13-18.

7. Klein P., Herzog A. G. Endocrine aspects of partial seizures. In: Schachter S. C., Schomer D. L., eds. *The comprehensive evaluation and treatment of epilepsy*. San Diego. 1997; 207-232.
8. Авакян Г. Н. Ламотриджин в лечении эпилепсии у женщин. *Врач*. 2007; 5: 44-46.
9. Алакова М. А., Котов А. С., Власов П. Н. и др. Эпилепсия и беременность. Пособие для женщин с эпилепсией и их родственников. М. 2012; 38 с.
10. Маслова Н. Н., Юрьева Н. В. Эпидемиология симптоматических эпилепсий в Смоленском регионе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (4): 72-76.
11. Gabis L., Pomeroy J., Andriola M. R. Autism and epilepsy: Cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy & Behavior*. 2005; 7: 652-656.
12. Симашкова Н. В. и соавт. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации. М.; 2015; 50 с.

13. Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA*. 2003; 289 (1): 87-89.
14. Gardener H., Spiegelman D., Buka S. L. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2009; 195 (1): 7-14.
15. Rapin I. Autistic regression and disintegrative disorder: how important the role of epilepsy? *Semin Pediatr Neurol*. 1995; 2 (4): 278-85.
16. Барыльник Н. В., Филиппова, Ю. Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему. Эпилепсия и аутизм. 2013; 5: 24-38.
17. Воронкова К. В., Холин А. А., Пылаева О. А. Эпилепсия и аутизм. Аутизм и нарушения развития. 2012; 2: 1-17.

References:

1. 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.
2. Reid S. Epilepsy, Pregnancy and the child. Berlin, Vienna. 1996; 1-82.
3. Scheffer I. E., Zhang Y. H., Gecz Z., Dibbens L. Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales. *Epilepsia*. 2010; 51 Suppl 1: 33-6 . DOI: 10.1111/j.1528- 1167.2009.02440.x. 4.
4. Herzog A., Drislane F., Schomer D., i soavt. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004; 45 (7): 764-768.
5. Zhidkova I. A. *Vestnik epileptologii* (in Russian). 2013; 1: 8-12.
6. Vlasov P. N. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2009; 1(8): 13-18.

7. Klein P., Herzog A. G. Endocrine aspects of partial seizures. In: Schachter S. C., Schomer D. L., eds. *The comprehensive evaluation and treatment of epilepsy*. San Diego. 1997; 207-232.
8. Avakyan G. N. *Vrach* (in Russian). 2007; 5: 44-46.
9. Alakova M. A., Kotov A. S., Vlasov P. N. et al. Epilepsy and pregnancy. Benefit for women with epilepsy and their relatives [*Epilepsiya i beremennost'. Posobie dlya zhenshchin s epilepsiei i ikh rodstvennikov* (in Russian)]. Moscow. 2012; 38 s.
10. Maslova N. N., Yur'eva N. V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (4): 72-76.
11. Gabis L., Pomeroy J., Andriola M. R. Autism and epilepsy: Cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy & Behavior*. 2005; 7: 652-656.
12. Simashkova N. V. et al. Autism spectrum disorders: diagnosis, treatment, observation. Clinical recommendations [*Rasstroistva autisticheskogo spektra: diagnostika, lechenie, nablyudenie*].

13. Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA*. 2003; 289 (1): 87-89.
14. Gardener H., Spiegelman D., Buka S. L. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2009; 195 (1): 7-14.
15. Rapin I. Autistic regression and disintegrative disorder: how important the role of epilepsy? *Semin Pediatr Neurol*. 1995; 2 (4): 278-85.
16. Baryl'nik N. V., Filippova, Yu. B. *Epilepsiya i autism* (in Russian). 2013; 5: 24-38.
17. Voronkova K. V., Kholin A. A., Pylaeva O. A. *Autizm i narusheniya razvitiya* (in Russian). 2012; 2: 1-17.

Сведения об авторах:

Юрьева Наталья Вячеславовна – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия. Тел.: +79203023557. E-mail: yustra@mail.ru.

Маслова Наталья Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия. Тел.: +79038937593. E-mail: maslovasm@yahoo.com.

Скоробогатова Виктория Анатольевна – студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия 214019. Тел.: +79203102784. E-mail: barabulatina@gmail.com.

Маслов Никита Евгеньевич – студент 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия 214019. Тел.: +79516928787. E-mail: atickinwallsome@gmail.com.

About the authors:

Yurieva Natalia Vjacheslavovna – PhD, Assistant Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, FSBEI HE “Smolensk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 28 Krupskoy st., Smolensk, Russia, 214019. Tel.: +79203023557. E-mail: yustra@mail.ru.

Maslova Natalia Nikolaevna – MD, Professor & Head, Department of Neurology and Neurosurgery, FSBEI HE “Smolensk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 28 Krupskoy st., Smolensk, Russia, 214019. Tel.: +79038937593. E-mail: maslovasm@yahoo.com.

Skorobogatova Victoria Anatol'evna – 5th year Medical student, Faculty of General Medicine, FSBEI HE “Smolensk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 28 Krupskoy st., Smolensk, Russia, 214019. Tel.: +79203102784. E-mail: barabulatina@gmail.com.

Maslov Nikita Evgen'evich – 4th year Medical student, Faculty of General Medicine, FSBEI HE “Smolensk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 28 Krupskoy st., Smolensk, Russia, 214019. Tel.: +79516928787. E-mail: atickinwallsome@gmail.com.

СБОР ГОЛОСОВ ВТОРОГО ЭТАПА ПРОДЛИТСЯ
С 21 ФЕВРАЛЯ 2018 ПО 31 МАРТА 2018

12 АПРЕЛЯ 2018

ПЛАТИНОВАЯ

УНЦИЯ XVIII

НА ЦЕРЕМОНИИ НАГРАЖДЕНИЯ БУДУТ
ОПРЕДЕЛЕНЫ ПОБЕДИТЕЛИ 2017 ГОДА

ПОДРОБНОСТИ НА САЙТЕ
WWW.UNCIA.RU

XVIII



ПЛАТИНОВАЯ
УНЦИЯ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ОТКРЫТЫЙ КОНКУРС
ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

 **КОНТРОЛЬ СООТВЕТСТВИЯ
ПРОЦЕДУРЫ ПРОВЕДЕНИЯ
ГОЛОСОВАНИЯ РЕГЛАМЕНТУ
КОНКУРСА ОСУЩЕСТВЛЯЕТ**

 **ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПАРТНЕР**

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ



ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ



123317, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, 6/2, БАШНЯ «ИМПЕРИЯ»
+7(495)775-73-65 ДОБ. 35645, +7(495)786-25-43 ДОБ. 667
ФАКС: +7(495)334-22-55, E-MAIL: INFO@UNCIA.RU

 **ОРГАНИЗАТОР
ЦЕРЕМОНИИ
НАГРАЖДЕНИЯ**

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ МР-ДИАГНОСТИКИ МИКРОСТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Перепелова Е. М.¹, Перепелов В. А.^{1,2}, Меркулова М. С.²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», Москва

² Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

Диагностика эпилепсии остается одной из актуальных задач, стоящей перед врачами различных специальностей. При обследовании пациентов с подозрением на эпилепсию роль нейровизуализации заключается в локализации и определении характера основной патологии, помощи в формулировании диагноза, а также прогноза течения болезни. Среди нейровизуализационных методик для решения поставленной задачи наибольшее распространение приобрела магнитно-резонансная томография (МРТ), что вызвано ее высокой чувствительностью и специфичностью в отношении локализации мелких нарушений структуры головного мозга. Помимо структурных импульсных последовательностей, эпилептологический МР-протокол включает ряд современных методик, позволяющих оценивать функциональное состояние головного мозга, в том числе и при височной эпилепсии. В настоящей статье представлен протокол с применением современных импульсных последовательностей при обследовании пациента с подозрением на височную эпилепсию, а также рассмотрены наиболее типичные изменения структурного и функционального состояния вещества головного мозга при данной нозологии.

Ключевые слова

Эпилепсия, мезиальный темпоральный склероз, эпилептологический МР-протокол, магнитно-резонансная томография, височная эпилепсия, повреждение гиппокампа.

Статья поступила: 13.11.2017 г.; в доработанном виде: 30.11.2017 г.; принята к печати: 22.12.2017 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

Перепелова Е. М., Перепелов В. А., Меркулова М. С. Некоторые вопросы МР-диагностики микроструктурных и функциональных нарушений головного мозга у пациентов с височной эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 41-49. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.041-049.

MICROSTRUCTURAL AND FUNCTIONAL ABNORMALITIES IN THE BRAIN OF PATIENTS WITH TEMPORAL LOBE EPILEPSY AS REVEALED WITH MR IMAGINGPerepelova E. M.¹, Perepelov V. A.^{1,2}, Merkulova M. S.²¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow**Summary**

Diagnosis of epilepsy remains a challenging task facing physicians of various specialties. When epilepsy is suspected, neuroimaging is one of the major diagnostic tests able to localize the epileptic site and identify the underlying pathology; this information is indispensable in making the diagnosis and predicting the prognosis of the disease. Magnetic resonance imaging (MRI) is the most common modality widely used due to its high sensitivity and specificity in detecting of subtle abnormalities in the brain structure. In addition to the structural pulse sequences, the epilepsy-specific MRI-protocol incorporates a number of recently introduced techniques for the assessment of local functional abnormalities. In this report, the epilepsy-specific protocol that includes the updated pulse sequences technique was used in patients suspected of having temporal lobe epilepsy. Using this technique, characteristic changes in the structure and function of local brain segments in temporal epilepsy were demonstrated.

Key words

Epilepsy, mesial temporal sclerosis, MRI epilepsy protocol, temporal epilepsy, hippocampal lesion

Received: 13.11.2017; **in the revised form:** 30.11.2017; **accepted:** 22.12.2017.

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

Perepelova E. M., Perepelov V. A., Merkulova M. S. Microstructural and functional abnormalities in the brain of patients with temporal lobe epilepsy as revealed with MR imaging. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (4): 41-49 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.041-049.

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048

E-mail address: vsevolod.perepelov@gmail.com (Perepelov V. A.).

Аномалии и пороки развития головного мозга и сосудистой системы, пре-, интра- и постнатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) различного генеза, инфекционные агенты, нейрокутаные синдромы, острые нарушения мозгового кровообращения и различные объемные образования ЦНС могут инициировать развитие цепи патофизиологических процессов на молекулярном и клеточном уровнях, играющих определяющую роль в развитии эпилепсии. Частота идентификации эпилептогенного субстрата в значительной степени зависит от возраста пациента. У взрослых индивидуумов наиболее часто выявляются мезиальный темпоральный склероз, объемные образования и травмы головного мозга, тогда как в младенческом и детском возрасте больше распространены разнообразные пороки развития, пре- и перинатальные инфекционные и ишемические поражения головного мозга [1,2,3].

Вклад различных анатомических образований головного мозга в эпилептогенез неодинаков. Так,

гиппокамп является структурой, наиболее чувствительной к действию различных повреждающих факторов у всех пациентов вне зависимости от возраста. Однако пока до конца не установлено, является ли данная эпилепсия следствием аномалий строения гиппокампа, или же его повреждение вызвано кумулятивным эффектом приступов. Для выявления изменений в структуре головного мозга среди прочих нейровизуализационных методик наиболее широкое распространение получила магнитно-резонансная томография (МРТ). В настоящее время, помимо использования стандартных T1- и T2- взвешенных последовательностей, являющихся основой рутинного протокола и позволяющих оценивать морфологию различных структур головного мозга, в т.ч. гиппокампа у пациентов с эпилептическими припадками, целесообразно включение в исследование ряда современных методик, выявляющих изменения функциональной активности и нарушения микроструктурной организации головного мозга.

Задачи, показания и необходимые условия для проведения эпилептологического сканирования

Диагностика эпилепсии является одной из актуальных задач современной медицины, привлекающей внимание ученых и врачей различных специальностей, что вызвано как высокой распространенностью данного заболевания в популяции, так и совершенствованием нейровизуализационных методик, позволяющих оценить структурное и функциональное состояние головного мозга на новом уровне.

Основными задачами, которые ставятся перед специалистами лучевой диагностики при обследовании пациента с подозрением на эпилепсию, являются локализация и определение характера основной патологии, требующей специфического лечения, помощь в формулировании синдромального и этиологического диагноза, а также прогноза течения болезни. Диагноз устанавливается на основании анализа жалоб пациента, анамнеза его жизни и заболевания; проведения неврологического осмотра и нейропсихологического тестирования; изучения результатов регистрации биоэлектрической активности коры головного мозга, а также методов нейровизуализации, включающих структурные и функциональные методики. Следует отметить, что клинические данные играют решающее значение в диагностике эпилепсии, а нейровизуализационные методики должны оцениваться в совокупности с ними и никак иначе.

Среди структурных нейровизуализационных методик в повседневной клинической практике наибольшее распространение приобрела МРТ, что вызвано ее более высокой чувствительностью и специфичностью в отношении локализации мелких нарушений структуры головного мозга или аномалий развития кортикальной пластинки в сравнении с компьютерной томографией (КТ).

Согласно выпущенным в свое время рекомендациям Международной Противозепилептической Лиги (International League Against Epilepsy – ILAE) [4], проведение МРТ необходимо назначать пациентам, если: есть клинические или ЭЭГ-признаки фокального начала приступов независимо от возраста; тип приступа невозможно классифицировать; имеются признаки фокального неврологического или нейропсихологического дефицита; приступы не контролируются противозепилептическими препаратами первого выбора; при успешном раннем лечении через какое-то время приступы появляются вновь, учащаются или меняется их клинический паттерн. Также следует проводить исследование, если первоначальная МРТ была в норме, но приступы продолжают продолжаться на протяжении нескольких лет. Если возникает вопрос о целесообразности оперативного лечения, повторная МРТ необходима пациентам как часть прехирургического обследования.

По данным ILAE, МРТ с использованием томографа с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла яв-

ляется минимально возможным исследованием, которое проводится пациенту с подозрением на эпилепсию. Наиболее целесообразным представляется использование высоко- и сверхвысокопольных МРТ-томографов с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла и выше, оснащенных дополнительным нейрорадиологическим пакетом программного обеспечения. Такие томографы обладают более высоким пространственно-временным разрешением и соотношением сигнал-шум (безразмерной величины, отражающей отношение полезного сигнала к уровню шума, неизменно возникающего при получении изображения). Высокое разрешение обеспечивает более высокий контраст тканей, позволяющий более отчетливо визуализировать дифференцировку серого и белого вещества, что и является одной из первоочередных задач эпилептологического сканирования. Исследование должно проводиться с минимальной толщиной среза (не более 2 мм) и включать трехмерную анатомическую T1-взвешенную импульсную последовательность (размер изотропного вокселя не более 1,5 мм) с возможностью последующей трехмерной реконструкции для выявления даже самых мелких структурных аномалий головного мозга (кортикальные дисплазии и т.д.). Сканирование должно проводиться минимум в двух плоскостях первичного сбора данных [5].

Подходы к проведению и характерные патоморфологические изменения, выявляемые при эпилептологическом сканировании

До настоящего времени не достигнуто консенсуса в отношении набора методик и оптимальных технических параметров эпилептологического протокола, позволяющих наиболее точно выявить биомаркеры структурного и функционального повреждения при патологии головного мозга у пациентов с подозрением на эпилепсию. Наиболее часто в клинической практике применяются стандартные импульсные последовательности, которые построены по принципу интенсивности единой серой шкалы и отражают свойства тканей, к которым чувствительна именно данная последовательность. Так, при получении T1-взвешенных изображений жидкость будет иметь гипоинтенсивный сигнал, а в T2-взвешенной последовательности – гиперинтенсивный. Использование данных импульсных последовательностей позволяет оценивать объем, форму структур, а также интенсивность сигнала, связанную с изменением времени релаксации, а следовательно дающую возможность судить о патологических изменениях, произошедших в структуре ткани.

В ответ на повреждающий фактор в структуре гиппокампа происходят различные патоморфологические изменения, такие как: нейродегенерация, нейро- и ангиогенез, воспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера, а также развивается аксональный и синаптический ответ [6]. МРТ приоб-

рела широкое распространение для визуализации изменений в структуре гиппокампа и для выявления гиппокампального склероза. Мезиальный темпоральный склероз (МТС) представляет собой состояние, характеризующееся прогрессирующим уменьшением числа нейронов в гиппокампе, сопровождающееся глиозом и атрофией его вещества [7]. Этиология МТС неизвестна, но существует связь между данным патологическим состоянием и длительными фебрильными судорогами в раннем анамнезе, и нарушением процесса развития индивида. Часто у данных лиц можно выявить сопутствующую патологию (фокальную кортикальную дисплазию и др.) [8]. Для обнаружения МТС при проведении МРТ наиболее чувствительными являются T2 и T2 FLAIR импульсные последовательности во фронтальной проекции, построенной перпендикулярно длиннику продольной оси гиппокампа [9]. При данном патологическом состоянии визуализируется уменьшение объема гиппокампа и вторичное расширение височного рога и хориоидальной щели, а также повышенная интенсивность сигнала в T2 и T2 FLAIR (последовательность с подавлением сигнала от свободной жидкости) импульсных последовательностях, отражающие глиоз [10]. Следует четко отличать МТС от эпилептического статуса, низкодифференцированных опухолей (астроцитомы, ДНЭО), энцефалита, характеризующихся схожим повышением сигнала в T2 и T2 FLAIR импульсных последовательностях, однако не сопровождающихся уменьшением объема гиппокампа. В классическом понимании МТС – это патологический процесс, развивающийся в медиобазальных отделах височной доли унилатерально, однако на сегодняшний день все большее количество авторов сообщает о билатеральном распространении патологического процесса, что может существенно затруднить диагностику данного патологического состояния [11,12].

Включение в протокол стандартных импульсных последовательностей является обязательным, но недостаточным условием для проведения эпилептологического сканирования. На данный момент все шире используются современные возможности МРТ, позволяющие оценить функциональное состояние тканей, такие как диффузионно-взвешенная последовательность (diffusion-weighted imaging – DWI), позволяющая получить данные об ограничении изотропной (свободной) диффузии молекул воды в веществе головного мозга, выявляемой при наличии вне- и внутриклеточного отека и участков с повышенным содержанием клеток. Диффузионно-тензорная последовательность (diffusion-tensor imaging – DTI), являющаяся вариантом диффузионно-взвешенной последовательности, позволяет получить данные о микроструктурной целостности белого вещества [13]. В основе методики лежит измерение величины и направленности диффузии молекул воды в головном мозге. Диффузия воды

протекает вдоль аксонов, изолированных миелиновой оболочкой, последняя практически непроницаема для молекул воды, что позволяет судить о направлении хода и целостности волокон. Основными скалярными индексами, вычисляемыми из значений диффузионного тензора, являются: средняя диффузионная способность (mean diffusivity – MD), которая характеризует усредненное движение молекул в среде, вне зависимости от направленности и зависит от размера и целостности клеток, а также фракционная анизотропия (fractional anisotropy – FA). FA представляет собой величину от нуля до единицы, которая описывает степень анизотропии (ограниченности) диффузионного процесса, то есть степень направленности структур и их целостность. Значение FA, равное нулю, означает, что диффузия изотропна, то есть она неограниченна (или одинаково ограничена) во всех направлениях (наиболее близка к нулю в организме человека диффузия в цереброспинальной жидкости). Значение FA, равное единице, означает, что диффузия происходит только вдоль одной оси и полностью ограничена во всех других направлениях (наиболее близкие к единице значения у человека определяются в неповрежденных, высокоорганизованных структурах белого вещества – трактах головного мозга). Считается, что FA отражает плотность волокна, диаметр аксонов и сохранность миелина в белом веществе. Гибель клеток, вследствие повреждающего процесса, приводит к разрушению диффузионных барьеров, что приводит к увеличению MD и снижению FA [14]. В настоящее время все чаще признается полезность DTI в оценке не только белого, но и серого вещества, в т.ч. в выделении отдельных слоев гиппокампа, избирательно уязвимых при повреждении [15]. Кроме того, DTI использовался в эксперименте по выявлению пластических процессов в гиппокампе во время обучения у людей и у животных [16]. Отмечено, что увеличение FA в зубчатой извилине наблюдалось после эпилептического статуса в связи с прорастанием мшистых волокон и аксональной пластичностью [17]. Интересно, что изменяется ориентация основного собственного вектора диффузионного тензора, показывающего основные направления диффузии, указывая на пространственную реорганизацию гиппокампа [18].

Budde M. D. и соавт. в результате инициированного эпилептического статуса у крыс, которым парентерально вводилась каиновая кислота, на 10-й день выявили изменение ориентации диффузии молекул воды в лучистом слое гиппокампа – она была изменена с кранио-каудальной на дорзально-вентральную, структура была тоньше и темнее из-за уменьшения анизотропии [19]. В ходе динамического исследования изменения прогрессировали, пока на 79-й день после эпилептического статуса структура не перестала определяться. При гистологическом исследовании были выявлены увеличение количества пирамидальных клеток, глиоз и активация

астроцитов. В зубчатой извилине ориентация основного диффузионного тензора не менялась, но значение FA увеличивалось в течение всего периода наблюдения, что объясняется прорастанием мшистых волокон и аксональной пластичностью аксонов крючковидного пучка.

По результатам анализа Slinger G. и соавт. [20] данных DTI пациентов со всеми типами эпилепсии, показатели FA (но не MD) у пациентов с височной эпилепсией были значительно снижены во всем белом веществе головного мозга. У пациентов с фокальной эпилепсией было выявлено существенное уменьшение значений FA в белом веществе ипсилатеральной и в меньшей степени контралатеральной гемисферы. Значения MD были увеличены в ипсилатеральной гемисфере. Также отмечено снижение значения FA в мозолистом теле, крючковидном пучке и в мозжечке [21]. Увеличение значения MD чаще наблюдалось в мозолистом теле и в белом веществе височной доли. В результате было статистически достоверно установлено, что общее значение показателей FA у пациентов с эпилепсией снижалось, а MD – увеличивалось. При фокальной эпилепсии эти изменения выражены больше, чем при генерализованной [22]. Выраженность изменений показателей DTI у пациентов с височной эпилепсией коррелирует с возрастом начала эпилепсии, продолжительностью течения заболевания и полом (у мужчин изменения были выражены в большей степени). Интересно, что изменения показателей диффузии в крючковидном пучке и в нижнем лобно-затылочном пучке коррелируют с когнитивными нарушениями, такими как нарушение памяти, способности к планированию и т.д. [23,24].

Метод спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling, ASL), в котором используются в качестве контрастного агента протоны водорода воды, входящие в состав артериальной крови, является неинвазивным методом оценки перфузии головного мозга и дает возможность качественно оценить значения мозгового кровотока, а при использовании пакета программ для постпроцессорной обработки дает его количественную оценку (мл/100 г вещества/мин.) [25]. Была проведена оценка достоверности методики pASL (pulsed ASL) в обнаружении асимметрии перфузии мезиальных отделов височной доли при латерализации эпилептогенного очага у пациентов с медикаментозно резистентной височной эпилепсией в сравнении с контрастной МР-перфузией головного мозга [26,27]. Отношение мозгового кровотока, измеренное у здоровых добровольцев двумя различными методами перфузии не выявило статистически значимой разницы в измерениях. У пациентов с височной эпилепсией было показано, что отношение мозгового кровотока (мл/100 г вещества головного мозга/мин.) пораженной стороны было значительно ниже, чем контралатеральной стороны при использовании обеих методик [28,29].

pASL может успешно выявлять межприступную асимметрию мозгового кровотока у пациентов с височной эпилепсией и может легко сочетаться с обычной структурной визуализацией для латерализации эпилептического фокуса, что является прямой альтернативой контрастной МР-перфузии [30]. Последовательность, ориентированная на выявление эффекта неоднородности магнитного поля при наличии парамагнетика (SWI – susceptibility weighted imaging), позволяет выявить мельчайшие кровоизлияния, anomalно развитые сосуды, патологические отложения железа, а также микрокальцинаты в паренхиме головного мозга. Трехмерная импульсная последовательность градиентного эхо с ускоренным сбором данных (MPRAGE) характеризуется высокой контрастностью между серым и белым веществом и позволяет получать изображения высокого качества с возможностью последующей реконструкции полученных данных в любой плоскости, что чрезвычайно важно для выявления мелкой патологии головного мозга и оценки кортикальной пластинки (толщина, демаркация) и оценки особенностей развития головного мозга.

Одновоксельная и мультивоксельная спектроскопия позволяют оценить величину и соотношение резонансных пиков спектров физиологических и патологических метаболитов головного мозга, тем самым позволяя получить представление о биохимическом составе его тканей.

Одним из современных инструментов МРТ является магнитно-резонансная спектроскопия (MRS), которая может служить дополнительным маркером эпилептогенного поражения. MRS может помочь дифференцировать схожие по виду поражения и обнаружить поражения вещества мозга, расположенные на удалении. MRS измеряет концентрацию метаболитов в веществе мозга неинвазивно. В нейрорадиологии чаще используется протонная спектроскопия. MRS использует незначительные различия в резонансной частоте протонов ^1H в зависимости от метаболита, с которым они связаны, в условиях подавления сигнала, возникающего от воды и макромолекул.

При длинном времени эхо ($TE > 134$ мс) образуется высокий сигнал от N-ацетил-аспартата (NAA), маркера нейрональной функции. Другие пики исходят от креатина и фосфокреатина (Cr), отражающих уровень энергии и клеточную плотность; холинсодержащие соединения (Cho) характеризуют мембранную передачу. При коротком времени эхо (около 30 мс) дополнительный пик может быть обнаружен от миоинозитола (Ins), что свидетельствует в пользу глиоза, и глутамата (Glx), маркера возбуждающих аминокислот. Поскольку площади под пиком метаболита пропорциональны содержанию метаболита в ткани, спектры можно использовать в оценке качественной и количественной концентрации метаболитов. Чаще используется отношение одного пика к другому:

NAA/Cr или NAA/(Cr+Cho), что позволяет компенсировать временные и пространственные различия в работе томографа. При оценке данных ¹H-MPC (протонной спектроскопии) можно оценить метаболические изменения не только в патологически измененных тканях, но и в случае «MP-негативной» эпилепсии в морфологически неизмененных тканях, в т.ч. при височной локализации эпилептогенного фокуса [31].

Например, типичные изменения MPC при гиппокампулярном склерозе (при потере нейронов и глиозе) – это снижение пика NAA и повышение пиков Cr и Cho. В контрлатеральном гиппокампе могут выявляться нормальные значения метаболитов или измененные в меньшей степени значения. Односторонние изменения основных метаболитов имеют хорошее прогностическое значение в случае оперативного лечения, в 82% случаев в послеоперационном периоде удается достичь полного отсутствия приступов или их значительного сокращения. У пациентов с височной эпилепсией с односторонними аномальными значениями MPC шанс достичь ремиссии значительно выше, чем у пациентов с двухсторонними изменениями [32]. В то же время двухсторонние переходящие изменения спектра наблюдались в исследованиях до 70% пациентов с височной эпилепсией. Также была выявлена послеоперационная метаболическая нормализация на неоперированной стороне. Полученные данные привели к заключению, что изменение NAA может быть обратимым, а значит функциональным маркером поражения в контрлатеральном гиппокампе. При использовании мультивоксельной протонной спектроскопии в сочетании с методом сегментации тканей было обнаружено значительное снижение NAA в ипси- и контрлатеральных областях лобной доли и белого вещества вне височной доли [33].

При неокортикальной эпилепсии у пациентов с кортикальными дисплазиями были проведены исследования с применением протонной MPC. Наиболее частой находкой было снижение NAA. Изменения других метаболитов варьировали, что позволило предположить метаболическую гетерогенность. Даже в пределах одной зоны аномального развития коры головного мозга, зоны аномального и нормального значения концентрации метаболитов перемежаются, что затрудняет дифференциальный диагноз между глиомами низкой степени злокачественности и фокальными кортикальными дисплазиями, хотя в опухолях значения NAA, как правило, ниже.

Неоценимую помощь в локализации эпилептогенного фокуса оказывает использование интериктальной и иктальной электроэнцефалографии и других методик регистрации биоэлектрической активности коры головного мозга вместе с дополнительными функциональными методиками, такими как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография

(ОФЭКТ), магнитоэнцефалография (МЭГ). Следует заметить, что такие функциональные методики, как ПЭТ и ОФЭКТ, обладают низким пространственным разрешением и не позволяют в полной мере визуализировать структуру вещества головного мозга, что не дает возможности использовать их вместо магнитно-резонансной томографии при обследовании пациента с подозрением на эпилепсию.

Оценка результата исследований должна проводиться опытными специалистами, ориентированными в вопросах нейрорадиологии и эпилептологии.

Выводы

Подводя итог всему вышесказанному, следует отметить, что нейровизуализационные методики призваны помочь в локализации и определении характера эпилептогенной патологии, а также формулировании синдромального и этиологического диагноза и прогноза данного заболевания. Магнитно-резонансная томография обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении эпилептогенного субстрата и является методикой выбора при подозрении на эпилепсию. Эпилептологическое сканирование должно проводиться на высоко- и сверхвысокопольных томографах, так как такие томографы обладают более высоким пространственно-временным разрешением, что позволяет получить более высокий контраст тканей. Важным параметром эпилептологического протокола является набор дополнительных методик, позволяющий оценить как структуру, так и функциональное состояние тканей головного мозга. Диффузионно-тензорная импульсная последовательность позволяет получить данные о микроструктурной целостности белого вещества (гибель клеток характеризуется разрушением диффузионных барьеров, увеличением MD и снижением FA). Показатели FA у пациентов с височной эпилепсией были значительно снижены во всем белом веществе головного мозга. В результате было статистически достоверно установлено, что общее значение показателей FA у пациентов с эпилепсией снижалось, а MD – увеличивалось. Также признается полезность данной методики в оценке серого вещества, в т.ч. отдельных слоев гиппокампа. Методика спиновой маркировки артериальной крови, при которой используются в качестве контрастного агента протоны водорода воды артериальной крови, дает возможность качественно оценить значения мозгового кровотока, а при использовании пакета программ для постпроцессорной обработки – оценить его количественную оценку (мл/100 г вещества/мин.). Методика pASL может успешно выявлять межприступную асимметрию мозгового кровотока у пациентов с височной эпилепсией и может легко сочетаться с обычной структурной визуализацией для латерализации эпилептического фокуса. Последовательность, ориентированная на выявление эффекта неоднородности магнитного поля при наличии

парамагнетика (SWI), позволяет выявить кровоизлияния, аномально развитые сосуды, патологические отложения железа, а также микрокальцинаты в паренхиме головного мозга. Трехмерная импульсная последовательность градиентного эхо с ускоренным сбором данных (MPRAGE), характеризуется высокой контрастностью между серым и белым веществом и позволяет получать изображения высокого качества с возможностью последующей реконструкции полученных данных в любой плоскости, что необходимо при выявлении мелкой патологии головного мозга и оценки его кортикальной пластинки (толщина, демаркация). Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) измеряет концентрацию метаболитов в веществе мозга неинвазивно и может помочь дифференцировать схожие по виду поражения и обнаружить удаленные поражения вещества головного мозга. При оценке данных протонной спектроскопии

можно оценить метаболические изменения не только в патологически измененных тканях, но и в случае «МР-негативной» эпилепсии в визуально сохранных тканях головного мозга. Типичные изменения МРС при МТС – снижение пика NAA и повышение пиков Cr и Cho (потеря нейронов и глиоз). У пациентов с височной эпилепсией с односторонними аномальными значениями МРС шанс достичь ремиссии значительно выше, чем у пациентов с двухсторонними изменениями. У пациентов с кортикальными дисплазиями наиболее частой находкой было снижение пика NAA.

Также стоит отметить, что ввиду значительной гетерогенности и зачастую тонкости структурной патологии, лежащей в основе эпилептогенеза, оценка результата исследования должна проводиться опытными специалистами, ориентированными в вопросах нейрорадиологии и эпилептологии.

Литература:

1. 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 пароксизмальные состояния. 2017; 1: 6-25.
2. Авакян Г. Н. Вопросы современной эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7 (4): 16-21.
3. Мухин К. Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект классификации эпилептических приступов 2016 года. Русский журнал детской неврологии. 2017; 1: 8-20.
4. About ILAE – International League Against Epilepsy. URL: http://www.ilae.org/Visitors/About_ILAE/Index.cfm. Дата обращения: 12.11.2017.
5. Rodionov R., Bartlett P. A., He C. et al. T2 mapping outperforms normalised FLAIR in identifying hippocampal sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2015; 7: 788-791.
6. Pitkänen A., Sutula T. P. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002; 1 (3): 173-181.
7. Blumcke I., Thom M., Aronica E. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia.* 2013; 54: 1315-1329.
8. Mitsueda-Ono T., Ikeda A., Sawamoto N., Aso T., Hanakawa T., Kinoshita M. et al. Internal structural changes in the hippocampus observed on 3-Tesla MRI in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Intern Med.* 2013. 52 (8): 877-85.
9. Winston G. P., Vos S. B., Burdett J. L., Cardoso M. J., Ourselin S. and Duncan J. S. Automated T2 relaxometry of the hippocampus for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2017; 58: 1645-1652. DOI:10.1111/epi.13843.
10. Scanlon C., Mueller S. G., Cheong I., Hartig M., Weiner M. W., Laxer K. D. Grey and white matter abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J. Neurol.* 2013; 260: 2320-2329.
11. Никитина М. А., Мухин К. Ю., Глухова Л. Ю., Чадаев В. А., Барлетова Е. И. Клинические латерализационные признаки при симптоматической височной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 2: 59-64.
12. Pustina D., Doucet G., Sperling M., Sharan A., Tracy J. Increased microstructural white matter correlations in left, but not right, temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp.* 2015; 36: 85-98.
13. Otte W. M., van Eijsden P., Sander J. W., Duncan J. S., Dijkhuizen R. M., Braun K. P. A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia.* 2012; 53: 659-667.
14. Concha L., Kim H., Bernasconi A., Bernhardt B. C., Bernasconi N. Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2012; 79: 455-462.
15. Sierra A., Laitinen T., Grohn O., Pitkanen A. Diffusion tensor imaging of hippocampal network plasticity. *Brain Struct Funct.* 2015; 220 (2): 781-801.
16. Sagi Y., Tavor I., Hofstetter S., Tzur-Moryosef S., Blumenfeld-Katzir T., Assaf Y. Learning in the fast lane: new insights into neuroplasticity. *Neuron.* 2012; 73 (6): 1195-1203.
17. Sierra A., Grohn O., Pitkanen A. Imaging microstructural damage and plasticity in the hippocampus during epileptogenesis. *Neuroscience.* 2015; 309: 162-172.
18. Lee C. Y., Tabesh A., Benitez A., Helpert J. A., Jensen J. H., Bonilha L. Microstructural integrity of early- versus late-myelinating white matter tracts in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 54: 1801-1809.
19. Budde M. D., Janes L., Gold E., Turtzo L. C., Frank J. A. The contribution of gliosis to diffusion tensor anisotropy and tractography following traumatic brain injury: validation in the rat using Fourier analysis of stained tissue sections. *Brain.* 2011; 134 (8): 2248-2260.
20. Slinger G., Sinke M. R. T., Braun K. P. J., Otte W. M. White matter abnormalities at a regional and voxel level in focal and generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage.* 2016; 12: 902-909.
21. Diao L., Yu H., Zheng J., Chen Z., Huang D., Yu L. Abnormalities of the uncinate fasciculus correlate with executive dysfunction in patients with left temporal lobe epilepsy. *Magn. Reson. Imaging.* 2015; 33: 544-550.
22. Concha L., Beaulieu C., Collins D. L., Gross D. W. White-matter diffusion abnormalities in temporal-lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80: 312-319.
23. McDonald C. R., Ahmadi M. E., Hagler D. J., Tecoma E. S., Iragui V. J., Gharapetian L., Dale A. M., Halgren E. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2008; 71: 1869-1876.
24. Riley J. D., Franklin D. L., Choi V., Kim R. C., Binder D. K., Cramer S. C., Lin J. J. Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia.* 2010; 51: 536-545.

25. Sone D., Matsuda H., Ota M., Maikusa N., Kimura Y., Sumida K., Yokoyama K., Imabayashi E., Watanabe M., Watanabe Y., Okazaki M., Sato N. Impaired cerebral blood flow networks in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: A graph theoretical approach. *Epilepsy Behav.* 2016 Sep; 62: 239-45. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.07.016.
26. Lim Y.M., Cho Y.W., Shamim S., Solomon J., Birn R., Luh W.M., Gaillard W.D., Ritzl E.K., Theodore W.H. Usefulness of pulsed arterial spin labeling MR imaging in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008 Dec; 82 (2-3): 183-9.
27. Sone D., Ota M., Yokoyama K., Sumida K., Kimura Y., Imabayashi E., Matsuda H., Sato N. Noninvasive evaluation of the correlation between regional cerebral blood flow and intraventricular brain temperature in temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging.* 2016 May 18; 34 (4): 451-4.
28. Guo X., Xu S., Wang G., Zhang Y., Guo L., Zhao B. Asymmetry of cerebral blood flow measured with three-dimensional pseudocontinuous arterial spin-labeling mr imaging in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Magn Reson Imaging.* 2015; 42 (5): 1386-97.
29. Wolf R.L., Alsop D.C., Levy-Reis I., Meyer P.T., Maldjian J.A., Gonzalez-Atavales J., French J.A., Alavi A., Detre J.A. Detection of Mesial Temporal Lobe Hypoperfusion in Patients with Temporal Lobe Epilepsy by Use of Arterial Spin Labeled Perfusion MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Aug; 22 (7): 1334-41.
30. Yusuf Oner A., Bulent Eryurt, Murat Ucar, Irem Capraz, Gokhan Kurt, Erhan Bilir, Turgut Tali. pASL versus DSC perfusion MRI in lateralizing temporal lobe epilepsy. *Acta Radiologica.* 2015; 56 (4): 477-81.
31. Xu M.Y., Ergene E., Zagardo M., Tracy P.T., Wang H., Liu W., Machens N.A., Proton MR Spectroscopy in Patients with Structural MRI-Negative Temporal Lobe Epilepsy. *J Neuroimaging.* 2015; 25: 1030-1037. DOI: 10.1111/jon.12263.
32. Willmann O., Wennberg R., May T. et al. The role of 1H magnetic resonance spectroscopy in pre-operative evaluation for epilepsy surgery. A meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2006; 71: 149-158.
33. McLean M.A., Koepp M., Woermann F.G. Magnetic resonance spectroscopy in patients with epilepsy. In: Luders H (ed) *Textbook of epilepsy Surgery.* Informa Healthcare. 2008; London.

References:

1. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions (in Russian). 2017; 1: 6-25.
2. Avakyan G. N. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions (in Russian). 2015; 7 (4): 16-21.
3. Mukhin K. Yu. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions (in Russian). 2017; 1: 8-20.
4. About ILAE – International League Against Epilepsy. URL: http://www.ilae.org/Visitors/About_ILAE/Index.cfm. Accessed: 12.11.2017.
5. Rodionov R., Bartlett P.A., He C. et al. T2 mapping outperforms normalised FLAIR in identifying hippocampal sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2015; 7: 788-791.
6. Pitkänen A., Sutula T.P. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002; 1 (3): 173-181.
7. Blumcke I., Thom M., Aronica E. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia.* 2013; 54: 1315-1329.
8. Mitsueda-Ono T., Ikeda A., Sawamoto N., Aso T., Hanakawa T., Kinoshita M. et al. Internal structural changes in the hippocampus observed on 3-Tesla MRI in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Intern Med.* 2013. 52 (8): 877-85.
9. Winston G. P., Vos S. B., Burdett J. L., Cardoso M. J., Ourselin S. and Duncan J. S. Automated T2 relaxometry of the hippocampus for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2017; 58: 1645-1652. DOI:10.1111/epi.13843.
10. Scanlon C., Mueller S. G., Cheong I., Hartig M., Weiner M. W., Laxer K. D. Grey and white matter abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J. Neurol.* 2013; 260: 2320-2329.
11. Nikitina M. A., Mukhin K. Yu., Glukhova L. Yu., Chadaev V. A., Barletova E. I. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions (in Russian). 2015; 2: 59-64.
12. Pustina D., Doucet G., Sperling M., Sharan A., Tracy J. Increased microstructural white matter correlations in left, but not right, temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp.* 2015; 36: 85-98.
13. Otte W.M., van Eijsden P., Sander J. W., Duncan J. S., Dijkhuizen R. M., Braun K. P. A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia.* 2012; 53: 659-667.
14. Concha L., Kim H., Bernasconi A., Bernhardt B. C., Bernasconi N. Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2012; 79: 455-462.
15. Sierra A., Laitinen T., Grohn O., Pitkanen A. Diffusion tensor imaging of hippocampal network plasticity. *Brain Struct Funct.* 2015; 220 (2): 781-801.
16. Sagi Y., Tavor I., Hofstetter S., Tzur-Moryosef S., Blumenfeld-Katzir T., Assaf Y. Learning in the fast lane: new insights into neuroplasticity. *Neuron.* 2012; 73 (6): 1195-1203.
17. Sierra A., Grohn O., Pitkanen A. Imaging microstructural damage and plasticity in the hippocampus during epileptogenesis. *Neuroscience.* 2015; 309: 162-172.
18. Lee C.Y., Tabesh A., Benitez A., Helpner J. A., Jensen J. H., Bonilha L. Microstructural integrity of early- versus late-myelinating white matter tracts in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 54: 1801-1809.
19. Budde M. D., Janes L., Gold E., Turtzo L. C., Frank J. A. The contribution of gliosis to diffusion tensor anisotropy and tractography following traumatic brain injury: validation in the rat using Fourier analysis of stained tissue sections. *Brain.* 2011; 134 (8): 2248-2260.
20. Slinger G., Sinke M. R.T., Braun K. P.J., Otte W.M. White matter abnormalities at a regional and voxel level in focal and generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage.* 2016; 12: 902-909.
21. Diao L., Yu H., Zheng J., Chen Z., Huang D., Yu L. Abnormalities of the uncinate fasciculus correlate with executive dysfunction in patients with left temporal lobe epilepsy. *Magn. Reson. Imaging.* 2015; 33: 544-550.
22. Concha L., Beaulieu C., Collins D.L., Gross D.W. White-matter diffusion abnormalities in temporal-lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80: 312-319.
23. McDonald C.R., Ahmadi M. E., Hagler D. J., Tecoma E. S., Iragui V. J., Gharapetian L., Dale A. M., Halgren E. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2008; 71: 1869-1876.
24. Riley J. D., Franklin D. L., Choi V., Kim R. C., Binder D. K., Cramer S. C., Lin J. J. Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia.* 2010; 51: 536-545.
25. Sone D., Matsuda H., Ota M., Maikusa N., Kimura Y., Sumida K., Yokoyama K., Imabayashi E., Watanabe M., Watanabe Y., Okazaki M., Sato N. Impaired cerebral blood flow networks in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: A graph theoretical approach. *Epilepsy Behav.* 2016 Sep; 62: 239-45. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.07.016.
26. Lim Y.M., Cho Y.W., Shamim S., Solomon J., Birn R., Luh W.M.,

- Gaillard W. D., Ritzl E. K., Theodore W. H. Usefulness of pulsed arterial spin labeling MR imaging in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008 Dec; 82 (2-3): 183-9.
27. Sone D., Ota M., Yokoyama K., Sumida K., Kimura Y., Imabayashi E., Matsuda H., Sato N. Noninvasive evaluation of the correlation between regional cerebral blood flow and intraventricular brain temperature in temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging.* 2016 May 18; 34 (4): 451-4.
28. Guo X., Xu S., Wang G., Zhang Y., Guo L., Zhao B. Asymmetry of cerebral blood flow measured with three-dimensional pseudocontinuous arterial spin-labeling mr imaging in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Magn Reson Imaging.* 2015; 42 (5): 1386-97.
29. Wolf R. L., Alsop D. C., Levy-Reis I., Meyer P. T., Maldjian J. A., Gonzalez-Atavales J., French J. A., Alavi A., Detre J. A. Detection of Mesial Temporal Lobe Hypoperfusion in Patients with Temporal Lobe Epilepsy by Use of Arterial Spin Labeled Perfusion MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Aug; 22 (7): 1334-41.
30. Yusuf Oner A., Bulent Eryurt, Murat Ucar, Irem Capraz, Gokhan Kurt, Erhan Bilir, Turgut Tali. pASL versus DSC perfusion MRI in lateralizing temporal lobe epilepsy. *Acta Radiologica.* 2015; 56 (4): 477-81.
31. Xu M. Y., Ergene E., Zagardo M., Tracy P. T., Wang H., Liu W., Machens N. A., Proton MR Spectroscopy in Patients with Structural MRI-Negative Temporal Lobe Epilepsy. *J Neuroimaging.* 2015; 25: 1030-1037. DOI: 10.1111/jon.12263.
32. Willmann O., Wennberg R., May T. et al. The role of 1H magnetic resonance spectroscopy in pre-operative evaluation for epilepsy surgery. A meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2006; 71: 149-158.
33. McLean M.A., Koepp M., Woermann F.G. Magnetic resonance spectroscopy in patients with epilepsy. In: Luders H (ed) *Textbook of epilepsy Surgery.* Informa Healthcare. 2008; London.

Сведения об авторах:

Перепелова Елена Михайловна – к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики, ФГАОУ ВО ПМГМУ им И. М. Сеченова МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: elena_perepelova@mail.ru.

Перепелов Всеволод Андреевич – врач-ординатор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Россия, 125993. E-mail: sevash84@mail.ru.

Меркулова Мария Сергеевна – врач-ординатор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Россия, 125993. E-mail: maria_merkulova@yahoo.com.

Authors' information:

Perepelova Elena Mikhailovna – MD, PhD, Head of the Department of Radiology, the First Moscow National Medical University n.a. I. M. Sechenov Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: elena_perepelova@mail.ru.

Perepelov Vsevolod Andreevich – MD, Medical Resident at the Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Address: ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, Russia, 125993. E-mail: sevash84@mail.ru.

Merkulova Mariya Sergeevna – MD, Medical Resident at the Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Address: ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, Russia, 125993. E-mail: maria_merkulova@yahoo.com.

© Коллектив авторов, 2017
DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.050-063

ISSN 2077-8333

ВЛИЯНИЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ НА СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ И ПРОВОДИМОСТЬ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Рублёва Ю. В.¹, Миронов М. Б.², Красильщикова Т. М.¹, Бурд С. Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», Москва

Резюме

Эпилептические приступы влияют на функцию сердца и могут вызывать нарушения сердечного ритма и проводимости. Основную роль в возникновении аритмического синдрома при эпилепсии отводят дисфункции надсегментарных вегетативных образований. Асимметричное влияние левого и правого полушарий головного мозга на частоту сердечных сокращений, влияние противосудорожных препаратов и других факторов на сердечный ритм все еще находятся в стадии обсуждения. Также обсуждается роль нарушений ритма сердца в патогенезе внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии. Мы рассматриваем патогенетические механизмы нарушений ритма сердца при эпилепсии, факторы риска, их частоту возникновения, типы нарушений, роль противосудорожной терапии и их значение в механизмах развития внезапной смерти больных эпилепсией (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP).

Ключевые слова

Эпилепсия, нарушения ритма сердца, вегетативная дисфункция, внезапная неожиданная смерть при эпилепсии.

Статья поступила: 18.09.2017 г.; в доработанном виде: 23.10.2017 г.; принята к печати: 11.12.2017 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

Рублёва Ю. В., Миронов М. Б., Красильщикова Т. М., Бурд С. Г. Влияние эпилептических приступов на сердечный ритм и проводимость: литературный обзор. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 50-63. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.050-063.

THE IMPACT OF EPILEPTIC SEIZURES ON THE HEART RHYTHM AND CONDUCTION: A REVIEW ARTICLE

Rubleva Yu. V.¹, Mironov M. B.², Krasilshchikova T. M.¹, Burd S. G.¹

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

²The Institute of advanced training of Federal medical-biological Agency, Moscow

Abstract

Epileptic seizures affect the heart function and can provoke heart rhythm abnormalities and conduction disorders. Dysfunctions of the supra-segmental vegetative structures are thought to play a significant role in the development of

arrhythmic syndrome in epilepsy. The asymmetric influence of the left and right cerebral hemispheres on the heart rate, the impact of antiepileptic drugs and other factors on the heart rhythm are still under discussion. The role of heart rhythm abnormalities in the pathogenesis of sudden unexplained death in epilepsy is also reviewed here. We analyze the pathogenesis of cardiac arrhythmias in epilepsy, the occurrence and risk factors, the types of disorders, the role of antiepileptic therapy and the significance of cardiac arrhythmias for the development of sudden death in patients with epilepsy (SUDEP).

Key words

Epilepsy, cardiac arrhythmias, vegetative dysfunction, sudden unexpected death in epilepsy.

Received: 18.09.2017; **in the revised form:** 23.10.2017; **accepted:** 11.12.2017.

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

Rubleva Yu. V., Mironov M. B., Krasilshchikova T. M., Burd S. G. Pathogenetic mechanisms of cardiac arrhythmias in epilepsy: a review article. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (4): 50-63 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.050-063.

Corresponding author

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

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

Введение

Эпилепсия – хроническое заболевание центральной нервной системы, одно из наиболее распространенных патологических состояний в мире. Эпилепсией страдает около 50 млн человек, или 0,5-1% населения мира [1]. Сопутствующие заболевания утяжеляют течение эпилепсии, влияют на выбор противоэпилептического препарата (ПЭП) и прогноз течения заболевания. Коморбидные заболевания могут быть причинными или результирующими. Известно, что эпилептические приступы и ПЭП могут вызывать нарушения сердечного ритма и проводимости [2-5]. Вместе с тем соматическая патология и эпилепсия могут быть независимыми, конкурирующими и влияющими друг на друга заболеваниями, как в случае с эпилепсией и нарушениями ритма сердца.

В многочисленных исследованиях сообщается, что в более чем в 50% случаев зарегистрированных эпилептических приступов выявляются различные типы сердечных аритмий (синусовые аритмии, суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий), нарушения проводимости (атриовентрикулярные

и синоатриальные блокады), изменения реполяризации и преждевременная деполяризация предсердий и желудочков, депрессия сегмента ST и инверсия зубца T [6,7]. При этом патофизиологические механизмы возникновения сердечных аритмий при эпилепсии окончательно не установлены. Основную роль в возникновении аритмического синдрома при эпилепсии отводят дисфункции надсегментарных вегетативных образований [8,9] и сочетанным мембранным сдвигам в структурах сердца и головного мозга [10,11]. В основе вегетативной регуляции кардиальной функции лежат симпато-парасимпатические взаимодействия, осуществляемые не только на уровне сердца, но и всех сегментах вегетативной нервной системы (ВНС) посредством экстракардиальных, интракардиальных и гуморальных механизмов [3].

Церебральный контроль кардиальной функции

Влияние ВНС на кардиальную функцию

Вегетативная нервная система имеет основополагающее значение для поддержания гомеостаза

Сокращения: ВГСР – вторично генерализованный судорожный приступ; ВНС – вегетативная нервная система; ЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия; НЖНРС – наджелудочковые нарушения ритма сердца; НЖТ – наджелудочковая тахикардия; НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия; НРС – нарушения ритма сердца (все, за исключением синусовой тахикардии); СБ – синусовая брадикардия; СПП – сложно парциальный приступ; ЧСС – частота сердечных сокращений; СТ – синусовая тахикардия; СФЭ – симптоматическая фокальная эпилепсия; ФП – фибрилляция предсердий; ФП – фибрилляция предсердий; ФЭ – фокальная эпилепсия; SUDEP – внезапная необъяснимая смерть при эпилепсии; СА – синоатриальный узел; АВ – атриовентрикулярный узел.

в организме путем регулирования сердечного ритма, дыхания, мочеиспускания, пищеварения и репродукции.

Симпатические и парасимпатические отделы вегетативной нервной системы обеспечивают модуляцию инотропного, хронотропного и дромотропного эффектов на сердце и реализуют свои влияния через холинорецепторы и адренорецепторы клеток сердца. Кардиальные нервы ВНС состоят из двух нейронов. Тела первых нейронов расположены в ЦНС, а тела вторых нейронов образуют ганглии за пределами ЦНС [3,12].

Влияние парасимпатической нервной системы на кардиальную функцию

Парасимпатическая регуляция сердца осуществляется сердечными ветвями правого и левого блуждающих нервов. Тела первых двигательных нейронов локализованы в двойном ядре (*nucleus ambiguus*), дорзальном двигательном ядре (*dorsal motor nucleus*) и ядре одиночного пути (*nucleus tractus solitarius*) в продолговатом мозге. Их работа регулируется гипоталамусом. Также установлена связь преганглионарных парасимпатических нейронов с корой головного мозга и спинным мозгом [13].

Нейромедиатором, выделяющимся из постганглионарных парасимпатических волокон блуждающего нерва, является ацетилхолин. Действие ацетилхолина на сердце характеризуется коротким латентным периодом реакции (50-200 мс). Это обусловлено тем, что ацетилхолин действует на специфические ацетилхолинэргические калиевые каналы сердца, у которых короткий латентный период (50-100 мс) [12]. Вследствие того, что ацетилхолин быстро разрушается ацетилхолинэстеразой в области атриоventрикулярного соединения и синоатриального узла, происходит быстрое угасание ответной реакции на стимуляцию блуждающего нерва. Таким образом, сочетание этих двух особенностей парасимпатической регуляции работы сердца – короткого латентного периода и быстрого угасания ответной реакции – позволяет осуществлять контроль за работой атриоventрикулярного соединения и синоатриального узла при каждом сердечном сокращении.

Согласно классическим представлениям, активация парасимпатической нервной системы приводит к отрицательному дромотропному и хронотропному эффекту.

Однако многие исследователи сообщают о противоположных результатах. Показано, что активация М-холинорецепторов может вызывать как положительный, так и отрицательный инотропный и хронотропный эффекты [14]. Разнонаправленный эффект ацетилхолина может быть связан с активацией разных подтипов М-холинорецепторов и модуляцией активности различных систем вторичных посредников и различных эффекторов [15].

Влияние симпатической нервной системы на кардиальную функцию

Симпатическая регуляция осуществляется спинальными нервами. Тела первых нейронов располагаются в интермедиолатеральных столбах боковых рогов серого вещества 5-6 верхних грудных и 1-2-го шейных сегментов спинного мозга [16,17].

Активация симпатической системы приводит к усилению инотропного, хронотропного, дромотропного эффектов. Важно отметить отличие развития и угасание скорости ответной реакции при стимуляции симпатической и парасимпатической нервной системы. Ответная реакция на стимуляцию блуждающего нерва происходит значительно быстрее, чем при симпатической стимуляции. После стимуляции симпатических нервов угасание ответной реакции происходит медленно, тогда как прекращение стимуляции блуждающего нерва приводит к мгновенному угасанию ответа. Это объясняется тем, что часть норадреналина, выработанного при стимуляции симпатических волокон, захватывается нервными окончаниями, а оставшееся количество поступает в кровоток. Поэтому элиминация норадреналина происходит медленнее по сравнению с другими медиаторами [12]. Вероятно, это вызвано тем, что выработка норадреналина происходит медленно и влияет на кардиомиоциты через относительно медленную систему вторичных мессенджеров. Все это позволяет сделать важное заключение о том, что регуляция сердечной деятельности парасимпатической системой происходит при каждом сердечном цикле, в то время как симпатическая система не осуществляет такую регуляцию [12].

Вместе с тем, наряду с центральной регуляцией кардиальной функции, в настоящее время большое внимание уделяется интрамуральным ганглиям, содержащим постганглионарный парасимпатический нейрон, как к структурам, оказывающим регулирующее действие на работу сердца [18,19]. В исследованиях указывается, что внутрисердечные нервные сплетения, обозначаемые как «внутрисердечная нервная система», не являются простым переключателем центральных вагусных влияний на сердце, и в значительной степени модулируют как симпатические, так и парасимпатические влияния на сердце [19-21]. Эти нейроны интегрируют экстра- и интракардиальные регуляторные влияния, ингибируют спонтанную активность пейсмекеров [21].

Принципы интегративного влияния симпатической и парасимпатической систем на функцию сердца

Вегетативная регуляция сердечной деятельности осуществляется сложным взаимообусловленным и взаимозависимым влиянием симпатической и парасимпатической нервной системы и интегрируется деятельностью надсегментарных церебральных структур, центром которых является лимбико-ретикулярный комплекс с участием новой коры [2]. Выделяют несколько типов симпато-парасимпатиче-

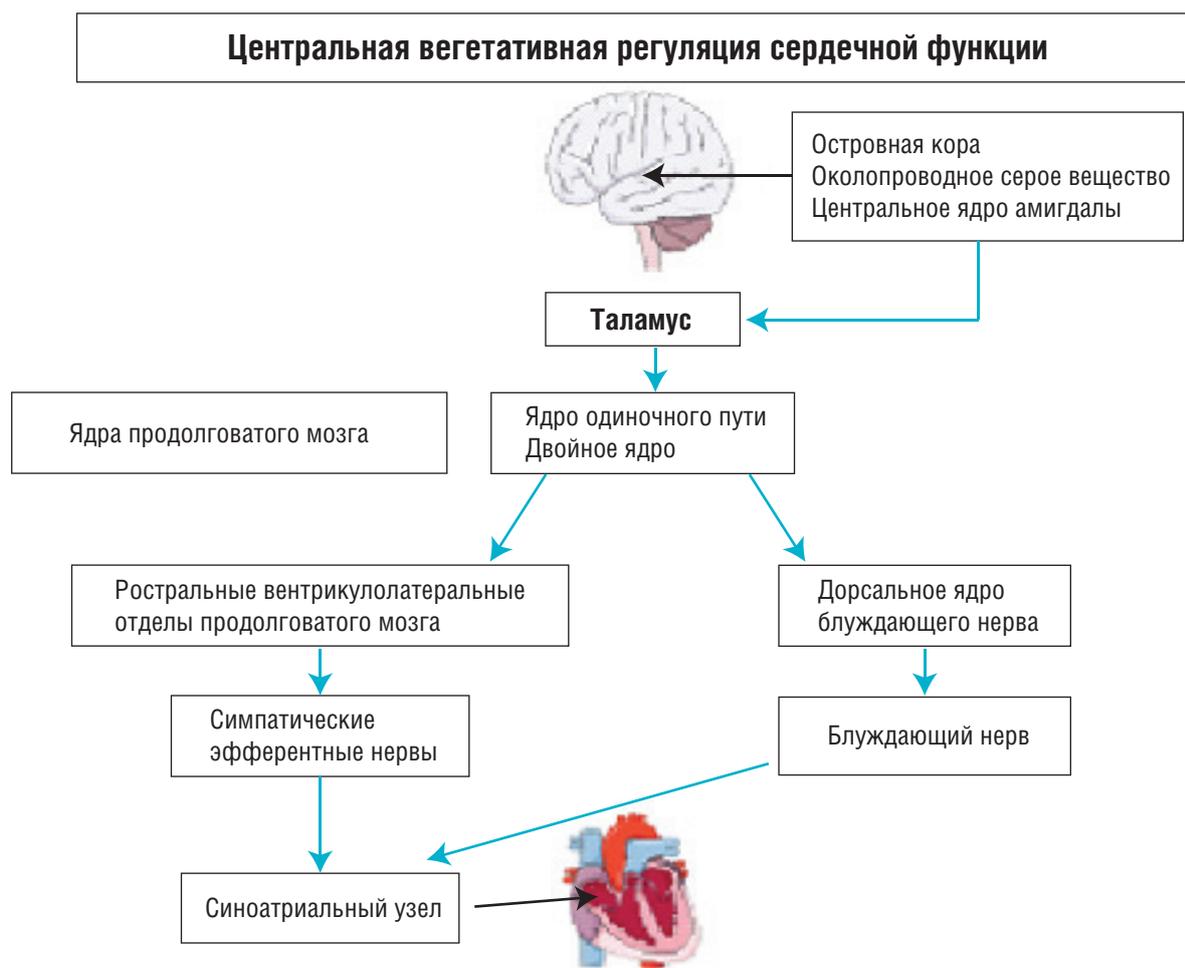


Рисунок 1. Автономная ось «мозг – сердце» при эпилепсии (по [23]).

Figure 1. The autonomous axis «brain – heart» in epilepsy (according to [23])

ских взаимодействий – функциональная синергия (относительный антагонизм) и акцентированный антагонизм.

Термин «функциональная синергия» обозначает совместное влияние симпатического и парасимпатического отделов ВНС, при котором наблюдается повышение активности одной системы и снижение другой. Например, изменение положения тела из вертикального в горизонтальное приводит к усилению парасимпатических влияний и ослаблению симпатических, в результате снижается частота сердечных сокращений (ЧСС). Небольшая двигательная активность приводит к ослаблению парасимпатического влияния и, таким образом увеличению ЧСС [12]. При дальнейшем нарастании активности отмечается увеличение ЧСС за счет усиления симпатических влияний.

При дальнейших экспериментальных исследованиях выявлено, что повышение активности одной системы приводит к еще большему возрастанию другой. Показано, что чем больше при стимуляции блуждающего нерва снижалось ЧСС, тем выше была симпатическая активность [22]. Эти исследования

позволили определить принцип «акцентированного антагонизма», при котором «ингибирующий эффект данного уровня парасимпатической активности выражен тем сильнее, чем выше уровень симпатической активности» [22].

Таким образом, развитие адапционных кардиальных реакций на стрессовые факторы обусловлено сложной взаимообусловленной динамической интеграцией симпатических и парасимпатических влияний. Взаимодействие двух отделов проявляется и при реализации адаптивных реакций, когда симпатическая нервная система обеспечивает быструю «аварийную» мобилизацию энергетических ресурсов и активирует функциональные ответы на раздражители, или «эрготропную функцию», а парасимпатическая – корректирует и поддерживает гомеостаз, обеспечивая резервы для аварийной регуляции, или осуществляет «трофическую» функцию. Вызываемые эффекты симпатической и парасимпатической нервной системы могут быть противоположными, но в целом оба этих отдела ВНС являются синергистами, выполняя одну и ту же задачу – регулирование гомеостаза [2].

Становится понятным, что рассогласование кардиоцеребральных взаимодействий приводит не только к межсистемным, но и внутрисистемным нарушениям [12].

Центральная регуляция сердечной деятельности

Центральная регуляция сердечно-сосудистой системы имеет четыре уровня: спинной мозг, ствол мозга, область гипоталамуса, кору головного мозга. Более высокие мозговые системы имеют нисходящий контроль через вегетативные пути от ствола мозга к сердцу. Активация медуллярных рефлексов опосредуется влиянием островковой коры, орбитофронтальной коры поясной извилины, миндаины, гипоталамуса и околопроводного серого вещества головного мозга [23].

Nagai с соавт. (2010) [23] предложили термин ось «мозг – сердце» для описания центральной вегетативной регуляции сердечного ритма при эпилепсии. Ключевые вегетативные надсегментарные (центральные) структуры (островковая кора, околопроводное серое вещество, центральное ядро миндалевидного тела) напрямую стимулирует вегетативные ядра продолговатого мозга через таламус. Медуллярные вегетативные ядра отдельно активируют парасимпатические и симпатические ядра. Конечным результатом является прямая автономная иннервация через блуждающий нерв и симпатические висцеральные эфферентные волокна на клетки синоатриального узла, что отображено в схеме на **рисунке 1**.

Симпатическое сосудосуживающее действие осуществляется ретикулярной формацией ствола головного мозга, которые объединены в медуллярные и ромбэнцефальные центры. На активность сосудодвигательного центра может влиять дыхательный центр и другие отделы центральной нервной системы (ЦНС). Показано, что стимуляция ретикулярной формации среднего и промежуточного мозга может оказывать на сердечно-сосудистую систему не только стимулирующее, но и тормозящее влияние. Раздражение каудальной части гипоталамуса приводит к повышению симпатической активности, тогда как стимуляция ростральных отделов, наоборот, тормозит ее активность. Высшим регуляторным центром является лобная кора, которая действует на моторные и вегетативные центры [24]. Островковая и префронтальная кора, как полагают, представляют собой вегетативную нервную систему на корковом уровне [23]. Во время развития плода островок является первым корковым центром созревания и васкуляризации с правосторонней преобладающей [25-28]. Возбуждение от островка может привести к возбуждающим «прессорным» или «тормозным» депрессорным ответам на сердечном уровне [25-27].

Существует свидетельства конкретной полушарной организации этой реакции, показанные при погружении электродов в островковую долю в исследованиях Оппенгеймера и др. [25-27] с латерализованным влия-

нием – прессорным из правой гемисферы и депрессорным влиянием левого полушария.

Эпилептогенные нарушения ритма сердца

Иктальная тахикардия

В ряде исследований показано, что синусовая тахикардия выявляется в 50-100% случаев зарегистрированных приступов [29-31].

Хотя частота сердечных сокращений (ЧСС) в период иктальной тахикардии, как правило, составляет 100-120 ударов в минуту, имеются сообщения о ЧСС, превышающей 170 ударов в минуту [29].

Наиболее часто тахикардия возникает в начале иктальной фазы приступа, вскоре после начала, реже перед началом приступа, или может отмечаться в постприступном периоде [30-32], что подтверждается данными ЭЭГ-мониторирования.

Синусовая тахикардия не всегда является физиологической реакцией на тонико-клонические судороги во время приступа. Это подтверждается тем, что зачастую тахикардия возникает до судорожной фазы приступа.

Время задержки между тахикардией и приступом колеблется от начала и до 0,7-49,3 сек. [30]. Возможным механизмом является распространение эпилептических разрядов на правую островковую кору [25-27].

В некоторых публикациях описывается преобладание тахикардии при правосторонней латерализации [25-27,33]. Эти данные получены в работах в результате экспериментальных и клинических исследований по стимуляции соответствующей зоны [23,26], хотя важно отметить, что иктальная тахикардия зачастую возникает независимо от конкретной латерализации. В других исследованиях предполагается влияние иных факторов на возникновение тахикардии [34].

Иктальное начало тахикардии описывается чаще при височной доле эпилепсии (temporal lobe – TLE, ВЭ) по сравнению с экстраатемпоральной эпилепсией (extratemporal lobe epilepsy – XTLE) [34,35] и это поддерживает гипотезу о том, что участие островковой коры является ключевой частью иктальной тахикардии. Продолжительность тахикардии также больше у пациентов с медиальной височной эпилепсией по сравнению с экстраатемпоральной эпилепсией. Вполне возможно, что эпилептические разряды распространяются в сторону островковой коры легче и на более длительный срок при медиальной височной эпилепсии по сравнению с экстраатемпоральной эпилепсией.

Тахикардия и развитие тахикардии во время приступов является одним из возможных причин внезапной смерти больных эпилепсией (Sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP). Синусовая тахикардия может переходить в злокачественную желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудоч-

ков, что, как было показано, является причиной недалеко SUDEP у пациента с темпоральной эпилепсией [36].

Espinosa (2009) описал случай с пациентом, у которого во время генерализованного тонико-клонического эпилептического приступа с началом в правой височной доле возникла фибрилляция желудочков, потребовавшая сердечно-легочной реанимации, в т.ч. дефибрилляции. После проведения обследования коронарография, функциональные электрофизиологические исследования не выявили патологии со стороны сердца у данного пациента [36].

Иктальная брадикардия и асистолия

Хотя иктальная тахикардия наблюдается практически во всех случаях, иктальной брадикардии уделяется большое внимание из-за потенциальной возможности возникновения сердечной асистолии и предположительно связанной, но еще недоказанной, возможностью развития SUDEP. Первый опубликованный доклад об иктальной асистолии представил Рассел в 1906 г., который отметил исчезновение пульса у молодого мужчины во время эпилептического приступа. Небольшое количество описанных случаев и серия небольших исследований значительно ограничивает достоверность выводов, извлеченных из данных литературы. Иктальная брадикардия наблюдается в <5% зарегистрированных приступов [29,37,38,40], но может возникать в большем проценте случаев приступов, которые не зафиксированы электроклинически [29].

В некоторых исследованиях сообщается о регистрации асистолии в иктальном периоде у пациентов с рефрактерной эпилепсией продолжительностью от 4 до 60 [29,39,40]. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что иктальная брадикардия может привести к остановке сердца [29]. Однако брадикардия и асистолия имеют в основе различные патофизиологические базы и не являются двумя точками на континууме цереброгенных аритмий. Тем не менее, характеристики эпилепсии по отношению к локализации, латерализации, типов приступов и демографических показателей схожи у пациентов с иктальной брадикардией.

В обзоре литературы, проведенном Britton (2006), показано, что из 65 случаев иктальной брадикардии, зафиксированных по данным ЭЭГ и ЭКГ, эпилептический очаг (в начале приступа) был локализован в височной доле в 55%, лобной доле – в 20%, лобно-височной области – в 23%, и затылочной доле – в 2%. Информация о латерализации эпилептиформной активности была доступна в 56 случаях. Из них брадикардия возникала при локализации эпилептического очага в левом полушарии в 63%, в правом – в 34%, и двусторонней – в 4% [40]. Таким образом, выявлена тенденция левой височной доли в причастности к иктальной брадикардии, однако этих данных недостаточно, чтобы достоверно оценить взаимо-

связь локализации эпилептического очага с конкретными нарушениями ритма и проводимости (в частности, с иктальной брадикардией) [30,40].

Наибольший интерес представляют случаи с сочетанием двусторонней эпилептической активностью и иктальной брадикардией [40,41].

Ranchani J. с соавт. (2011) сообщают о двух пациентах с фокальной эпилепсией с эпилептиформной активностью и эпилептическими приступами, исходящими из обоих полушарий головного мозга независимо. У первого пациента наблюдалось учащение ЧСС во время приступа с иктальным началом в правом полушарии, при этом во время приступов, исходящих из левого полушария, регистрировалось снижение ЧСС. У второго пациента при приступах с началом в левом полушарии ЧСС увеличивалось в 1,3 раза, а при приступах из правого полушария отмечалась брадикардия и асистолия. Таким образом, эти случаи подтверждают латерализационную организацию вегетативных центров в головном мозге, однако указывают на то, что вегетативная латерализация индивидуальна для каждого человека [41].

Возможно, при двусторонней локализации эпилептических поражений возникает более значительный дисбаланс функции парасимпатической и симпатической систем, чем при односторонней стимуляции. Вовлечение подкорковых и стволовых структур, кортико-кардиальных связей во время эпилептического приступа может способствовать возникновению брадикардии [25-28].

Как было сказано выше, короткие по продолжительности исследования ЭЭГ-мониторинга с дополнительным кардиоэлектродом могут приводить к недооценке истинной распространенности иктальной асистолии. Например, Schuele с соавт. (2007) оценивали базу данных из 6825 пациентов, которым в стационаре проведен видео-ЭЭГ мониторинг, и выявили иктальную асистолию только у 0,27% всех больных, страдающих эпилепсией [42].

В другом исследовании Fergus J Rugg-Gunn, Diana Holdright (2010) сообщается о 20 больных с рефрактерной фокальной эпилепсией, которым были имплантированы регистраторы ЭКГ на срок до 18 мес. [29]. Были проверены более 220 000 часов записи ЭКГ, во время которых пациентами сообщено о 3377 приступов (1897 сложные парциальные или вторично генерализованные тонико-клонические приступы и 1480 простые парциальные приступы). Сердечный ритм был оценен на имплантируемых регистраторах при 377 приступах. Иктальная брадикардия с ЧСС менее 40 ударов в минуту была отмечена в 0,24% всех приступов за период исследования, и 2,1% от зарегистрированных приступов. У 7 из 19 пациентов брадикардия возникла в иктальном периоде. У четырех из них была серьезно выраженная брадикардия или периоды асистолии, что потребовало установки постоянного кардиостимулятора. Небольшое коли-

чество участвующих пациентов не позволило провести статистический анализ данных локализации и латерализации. Не было выявлено четкой корреляции между сердечно-сосудистыми событиями и конкретными противосудорожными препаратами. Примечательно, что лишь небольшая доля приступов для каждого пациента была связана со значительными сердечными событиями, несмотря на идентичные характеристики приступов [29].

Интериктальная кардиальная и вегетативная дисфункция

На самом простом уровне интериктальная сердечная функция может быть оценена путем визуальной оценки стандартного 12-канального ЭКГ-исследования, главным образом для выявления нарушения проводимости, хотя у больных эпилепсией оно часто нормальное [29] или лишь незначительно изменено [9]. Амбулаторное мониторирование ЭКГ показало, что возникновение межприступных нарушений сердечного ритма (например, увеличение числа желудочковых и предсердных экстрасистол, возникновение бигеминии или тригеминии) у пациентов с эпилепсией было близко к общепопуляционным показателям (5,3%) [43], однако более позднее исследование 128 пациентов с тяжелой рефрактерной эпилепсией и нарушениями обучаемости показало интериктальные аномалии ЭКГ примерно у 60% пациентов, в т.ч. атриовентрикулярная блокада 1-й степени и недостаточное нарастание зубца R [44]. В другом исследовании 19 пациентов с рефрактерной эпилепсией ЭКГ-аномалии, такие как блокада ножек пучка Гиса, изменения сегмента ST и АВ-блокада первой степени, были выявлены примерно у 35% больных с фармакорезистентной эпилепсией при отсутствии диагностированных заболеваний сердца [45]. Потенциально существует ряд важных сопутствующих факторов, однако вызывает сомнения, были ли исследования адекватно представлены, был ли представлен отчет о системных сопутствующих заболеваниях и применении психотропных препаратов, и есть ли клинически значимые признаки аномалии проводимости.

Ранние экспериментальные исследования показали, что интериктальная эпилептиформная активность была связана с симпатической и парасимпатической вегетативной дисфункцией, совпадающей по времени с эпилептическими разрядами [46]. Tomson T. и соавт. (1998) показали снижение вариабельности сердечного ритма, особенно в ночное время, у больных с височной эпилепсией по сравнению со здоровыми людьми [47]. Это открытие может иметь отношение к SUDEP, которая возникает чаще всего в ночное время. Снижение вариабельности сердечного ритма отражает дисбаланс между симпатической и парасимпатической регуляцией сердечной функции у больных эпилепсией.

Роль нарушения ритма сердца в патогенезе внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (SUDEP)

Внезапная смерть при эпилепсии может быть определена как внезапная, неожиданная, нетравматическая, не связанная с утоплением, эпилептическим статусом, бронхиальной аспирацией или удушьем, то есть смерть больного, страдавшего эпилепсией, с признаками или без признаков предшествующего эпилептического приступа, когда посмертная экспертиза не выявляет анатомическую или токсикологическую причину смерти [48,49].

Среди патофизиологических механизмов развития SUDEP выделяют кардиальный (иктальные аритмии, включая иктальную асистолию и lock-step phenomenon), респираторный (иктальное подавление дыхания, центральное или обструктивное апноэ), нейрогенный (нейрогенный отек легких) [48,49]. Точный механизм SUDEP до конца не известен, вероятно, многофакторного генеза. Предполагается, что ключевую роль играет нарушение взаимодействия между центральной и периферической вегетативной нервной системой и сердечно-сосудистой системой.

Кардиальный механизм

Нарушения ритма сердца остаются главной причиной внезапной смерти в популяции, при эпилепсии аритмия – одна из ведущих причин внезапной смерти. Точка зрения о том, что именно сердечная аритмия является наиболее вероятным механизмом внезапной смерти при эпилепсии, поддерживается в настоящее время большинством исследователей [29,50,51]. Об этом свидетельствуют как патологоанатомические находки, так и немногочисленные описания очевидцев.

M. P. Earnest и соавт. (1992) [51] в качестве основного механизма SUDEP рассматривают либо эпилептический приступ с развитием немедленной фатальной аритмии, либо последовательно возникающие: приступ, восстановление, а затем отсроченная вторичная остановка дыхания или аритмия. В обзоре, проведенном van der Lende M., Surges R. с соавт. (2015) [50] рассматривались все опубликованные случаи SUDEP до 2013 г. и выделено семь вариантов пост- и иктальных аритмий:

- иктальная асистолия (103 случая);
- постиктальная асистолия (13 случаев);
- иктальная брадикардия (25 случаев);
- иктальная AV-блокада (11 случаев);
- постиктальная AV-блокада (два случая);
- постиктальное фибрилляция/трепетание предсердий (14 случаев).

Тахикардия может развиваться в желудочковую тахикардию и в дальнейшем – в фибрилляцию желудочков.

У пациентов с фокальной эпилепсией описаны случаи брадиаритмии с эволюцией в иктальную аси-

столию, что может быть следствием резкого увеличения тонуса блуждающего нерва или воздействия эпилептикогенных на постганглионарные волокна. Этот феномен (lock-step phenomenon), как будет описано ниже, может быть рассмотрен в качестве объяснения нарушения сердечного ритма при эпилептических приступах [46,52].

Schuele с соавт. (2008) сообщают о 10 пациентах с фокальной эпилепсией и икталной асистолией, восемь из которых – с темпоральной эпилепсией (TLE, ВЭ) и двое – с экстратемпоральной эпилепсией (XTLE) [42]. Потеря сознания во время видео ЭЭГ и ЭКГ-мониторинга произошло ночью во время клинического эпизода. Потеря мышечного тонуса возникла за 8 сек. до асистолии. Вероятно, икталная асистолия возникла вследствие увеличения тонуса блуждающего нерва. Характер икталной асистолии и замедления ЭЭГ вследствие гипоперфузии головного мозга напоминал картину вазовагальной асистолии. Основные механизмы, скорее всего, схожи в обоих условиях и предполагается вовлечение мозговых рефлекторных центров во время эпилептических разрядов, ответственных за повышение тонуса блуждающего нерва. У двух пациентов с экстратемпоральной эпилепсией (XTLE) возникновение асистолии может быть связано с гипоксией из-за длительного тонического напряжения мышц и остановки дыхания, а не из-за распространения эпилептической активности в мозговые рефлекторные центры.

Еще один важный нейрофизиологический феномен был описан Хилз с коллегами в 2002 г. [52]. Приступ индуцированной активации центральной вегетативной нервной системы может привести к непосредственному возбуждающему влиянию на постганглионарные сердечные нервы. Это приводит к синхронизации вегетативных сердечных разрядов с эпилептической активностью, называемой lock-step phenomenon, и вызывает летальную брадиаритмию или асистолию.

Стимуляция островковой коры у людей приводит к нарушениям сердечного ритма. Также это продемонстрировано в моделях на животных. Электрическая микростимуляция, синхронизированная с Т-волной на ЭКГ, приводила к увеличению степени блокады проводящих путей и выскальзывающим ритмам, и, в конечном итоге к асистолии и смерти [53]. Потенциальный механизм этого явления – распространение электрической активности на область миндалины, которая имеет эфферентные связи с кардиорегуляторным центром в продолговатом мозге. Аритмия может быть следствием этих процессов. Массивный симпатический всплеск во время судорожного приступа и ингибирование блуждающего нерва могут быть другим возможным механизмом повышения эктопической активности желудочков. В то же время чрезмерная стимуляция блуждающего нерва может привести к блокаде сердечного ритма. Таким образом, механизм дисфунк-

ции вегетативной нервной системы при эпилептических пароксизмах может быть многофакторным.

S. J. Tavernor и соавт. (1996) посвятили свои исследования изучению изменения сегмента ST и удлинению интервала Q-T во время приступов эпилепсии [54]. Было установлено, что удлинение интервала Q-T отмечалось во всех случаях, где впоследствии развился SUDEP.

Сердечная аритмия в межприступном периоде является другим потенциально смертельным состоянием. Оценка вегетативных сердечно-сосудистых рефлексов у пациентов с эпилепсией указывает на дисфункции симпатической и парасимпатической систем. Хорошо известное снижение вариабельности сердечного ритма повышает уязвимость кардиорегуляторных центров, что приводит к увеличению желудочкового автоматизма и, таким образом, вероятности аритмии [2].

Патофизиологические изменения сердца при SUDEP

Как упоминалось ранее, чрезмерная вегетативная стимуляция может привести к сердечной аритмии. Также повторяющаяся вегетативная стимуляция может привести к структурным повреждениям сердца. Это увеличивает восприимчивость к сердечной аритмии или ишемии. У больных с SUDEP выявляется фиброз миокарда [55]. У пациентов с неосложненным приступом без повышения тропонина в постиктальном периоде, но с признаками ишемии на ЭКГ и повышением сердечных ферментов, можно предположить вторичные сердечные поражения [56].

Малые неспецифические патологические изменения, предположительно не смертельные, такие как атеросклероз, фиброз проводящей системы, диффузный фиброз миокарда и вакуолизация миоцитов, были выявлены в большем количестве случаев SUDEP по сравнению с контрольными случаями в ряде исследований [56,57].

Вакуолизация миоцитов считается обратимым патологическим процессом, протекающим в контексте субэндокардиальной ишемии. Однако пациенты имели нормальные коронарные артерии. Было предположено, что периодически возникающий нейрогенный коронарный вазоспазм может быть причиной патологических изменений, приводящих в конечном итоге к прогрессированию до периваскулярного и интерстициального фиброза. Это может, в свою очередь, предрасполагать к развитию аритмий, особенно в условиях значительного вегетативного дисбаланса во время приступов [58,59].

В исследовании Codrea (2005) качественный и количественный гистологический анализ фиброза миокарда оценен в случаях с SUDEP и без SUDEP, учитывая возраст и гендерные соответствия. Хотя визуальная оценка показала значительно более выраженный фиброз в случаях SUDEP, это не было доказано количественным методом. Кроме того, ника-

ких отклонений со стороны проводящей нервной системы выявлено не было [58].

Влияние противоэpileптических препаратов на нарушения сердечного ритма и риски развития SUDEP

По данным J. E. Leesa и соавт. (1997), низкая концентрация антиэpileптических препаратов в сыворотке крови является одним из главных факторов риска внезапной смерти [60]. Так, необходимую терапевтическую концентрацию ПЭП в крови имели только 10% больных эpileпсией, умерших в результате внезапной смерти. Кроме того, риск смерти был в 3,7 раза выше у лиц, страдавших эpileпсией и не контролировавших концентрацию ПЭП на протяжении двух лет, хотя более свежие исследования не показали подобных закономерностей.

Субтерапевтические уровни противоэpileптических препаратов в сыворотке крови у больных с SUDEP могут быть следствием как неадекватной терапии эpileпсии, так и низкой комплаентности больных к регулярному приему антиэpileптических препаратов, что является причиной развития псевдорезистентности приступов и обуславливает повышение риска SUDEP [61].

В исследовании, проведенном T. Walczak (2003), не подтвердилось, что ведущим фактором риска является концентрация препарата в сыворотке крови. Также не выявлено какого-либо одного препарата, связанного с риском внезапной смерти. Однако сообщается, что наиболее важным фактором риска является большое количество принимаемых ПЭП (политерапия) [62]. Частые изменения противоэpileптической терапии и несколько противоэpileптических препаратов обычно являются маркерами тяжелой и нестабильной эpileпсии, увеличение риска внезапной смерти при этом синергично [67].

Несмотря на ряд описательных и контролируемых исследований, никакой конкретно антиэpileптический препарат не был, очевидно, напрямую связан с повышенным риском SUDEP [57,62-64], хотя небольшое количество исследований указывали на карбамазепин в качестве независимого фактора риска [64,65].

В частности, Timmings и соавт. (1998) [66] сообщают, что повышенные уровни в сыворотке карбамазепина были связаны с повышенным риском SUDEP даже после прекращения приступов.

Трудно определить, является ли высокий уровень карбамазепина независимым фактором риска или просто показателем труднокурабельной эpileпсии. При исследовании сердечно-сосудистых рефлексивных у больных с рефрактерной эpileпсией Devinsky и соавт. (1997) показали повышение вариабельности сердечного ритма на фоне приема карбамазепина [68], что было подтверждено и другими исследователями. Tomson и соавт. (1998) показали, что у пациен-

тов, принимающих карбамазепин, были значительно ниже стандартные отклонения кардиоинтервалов, низкое энергопотребление частоты и пониженный коэффициент мощности высокой частоты, чем у здоровых людей. У пациентов, принимающих вальпроаты, только соотношение низкой частоты/высококачественной энергии было низким [69]. Интериктальные вегетативные расстройства, связанные с приемом карбамазепина, также рассматривались в ряде аналогичных исследований.

Isojarvi и соавт. (1998) включили в исследование 84 пациентов с различными формами эpileпсии и выявили вегетативную дисфункцию у пациентов, принимающих карбамазепин [70]. Быстрая отмена карбамазепина была связана как с увеличением симпатического тонуса во время сна, что измеряется отношением от низкой до высокой частот, так и со значительным снижением вариабельности сердечного ритма в обоих доменах времени и частоты, в частности, значительным снижением частоты малой мощности и симпатического тонуса. Evrengul H. и соавт. (2005), напротив, показали увеличение мощности низкой частоты и увеличение симпатического тонуса [71].

Таким образом, данные относительно влияния карбамазепина на вариабельность сердечного ритма противоречивы. Причина для расхождения между этими исследованиями не ясна, но важно отметить, что они были небольшими. Кроме того, возможно, были методологические различия.

В исследовании пациентов с височной эpileпсией (TLE, ВЭ), после ганглионарной сердечной симпатической иннервации количественно с помощью [(123)I] метайодбензилгуанидином-однофотонной компьютерной томографии (ОФЭКТ-МИБГ), поглощение сердца МИБГ было значительно меньше у больных с ВЭ, чем в контрольной группе, но не отличалось между подгруппами с лечением и без лечения карбамазепином [72].

Полученные данные согласуются с постганглионарной транссинаптической дегенерацией в результате длительного повышения активности в симпатических центрах во время интериктальных разрядов или конкурентного ингибирования поглощения МИБГ из-за постоянно повышенной активности симпатической нервной системы. Авторы пришли к выводу, что это может перевести к повышенным рискам сердечной нестабильности и сердечным аритмиям [72].

Наконец, есть отдельные примеры антиэpileптических препаратов, утяжеляющие уже имеющуюся сердечную патологию, например, фенитоин может вызвать ранее не проявляющийся синдром Бругада, а ламотриджин – нарастание обструкции путем нарушения венозного оттока у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией [73,74].

Некоторые авторы связывают случаи SUDEP с приемом ламотриджина и удлинением интервала QT [75]. *In vitro* было показано, что ламотриджин может

вызывать блокаду быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления (IKr), ответственного за реполяризацию клеток Пуркинье сердца и кардиомиоцитов в более поздней стадии потенциала действия сердца. Такое ингибирование может удлинить реполяризацию и интервал QT, что, в свою очередь, может увеличить риск смертельных желудочковых тахикардий [76]. Плацебо-контролируемые клинические исследования, однако, не показали QT-продолжения на обычно используемых дозах ламотриджина [77].

Укорочение QT может возникать при приеме карбамазепина, руфинамида или примидона [78,79]. Как уже было сказано, QT-укорочение, как QT-продолжение, может увеличить риск летальных тахикардий.

В исследовании Ishizue N. и соавт. (2016) сообщается о 120 пациентах, принимающих несколько препаратов-блокаторов натриевых каналов в политерапии (карбамазепин, ламотриджин, фенитоин). Оценивалась интериктальная ЭКГ. У 15 из них зарегистрирована Бругада-подобная элевация ST, у 35 – аномалия сегмента S-T по типу J-волны [80].

Также, наряду с вышеуказанными, предполагают наличие других факторов, увеличивающих риски SUDEP при приеме препаратов группы блокаторов быстрых потенциалзависимых натриевых каналов. Например, ПЭП могут сократить количество клеток красной крови. В результате возникает гипоксия. Дефицит кислорода в крови способствует сложным кардиореспираторным и метаболическим условиям во время приступа. В исследовании, проведенном Yuen A. и соавт. [81], у пациентов, принимающих карбамазепин, описан нарушенный профиль жирных кислот, входящих в состав клеточной мембраны. Эти нарушения также могут влиять на нейрональную проводимость и сердечную возбудимость.

Заключение

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что эпилептические приступы могут иметь значительное влияние на функцию сердца. Пациенты с эпилепсией могут быть предрасположены к острым эпилептогенным нарушениям вегетативной функции и последующим сердечным аритмиям.

Это может осуществляться за счет воздействия повторяющихся приступов на сердечные микроструктуры, генетической предрасположенности, и/или последствий противосудорожной терапии на базовую вегетативную функцию. Тем не менее, степень и характер этих влияний остаются окончательно неясными. Хотя большинство последствий эпилептогенных нарушений ритма сердца являются доброкачественными и транзиторными, кардиальная дисфункция может играть ведущую роль в патогенезе таких грозных состояний, как SUDEP.

С целью определения роли нарушения ритма сердца в этиологии SUDEP последующие работы должны включать многоцентровые когортные или случай-контроль исследования со стандартизованными показателями, включающие все клинические и патологоанатомические данные, а не отдельные случаи. Интериктальные и иктальные электрофизиологические, кардиореспираторные и метаболические показатели должны быть оценены в большой популяции пациентов, в т.ч. при конкретных синдромах, чтобы в дальнейшем уточнить патофизиологические механизмы нарушения ритма сердца и SUDEP при эпилепсии. Ключевой целью является стратифицировать риск нарушений сердечного ритма и, соответственно, SUDEP для отдельного пациента и в идеале определить потенциальные возможности профилактики нарушений сердечной функции при эпилепсии.

Литература:

1. Карлов В. А., Петрухин А. С. Эпилепсия у подростков. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2002; 9: 9-13.
2. Карлов В. А. Дисфункция вегетативной нервной системы как дополнительный фактор риска эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2012; 5: 108-113.
3. Ноздрачев А. Д., Котельников С. А., Мажора Ю. П., Наумов К. М. Один из взглядов на управление сердечным ритмом: интракардиальная регуляция. Физиология человека. 2005; 31 (2): 116-129.
4. Eddy M., Hugh E. Rickards, Andrea E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. Ther Adv Neurol Disord. 2011; 4 (6): 385-407.
5. Kenneback G., Ericson M., Tomson T. et al. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs. Implications for sudden death. Seizure. 1997; 6: 369-75.
6. Altenmuller D. M., Zehender M., Schulze-Bonhage A. High-grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation-induced epileptic activity in the left temporal lobe. Epilepsia. 2004; 45: 1640-4.
7. Nei M., Ho R. T., bou-Khalil B.W. et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. Epilepsia. 2004; 45: 338-45.
8. Шпрах В. В., Синьков А. В., Синькова Г. М. Цереброгенные нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2000; 9: 16-20.
9. Drake M. E., Andrews J. M., Castleberry C. M. Electrophysiologic assessment of autonomic function in epilepsy. Seizure. 1998; 7 (2): 91-96.
10. Антюфьев В. Ф., Гузовский Е. В., Мякотных В. С. Характеристика биоэлектрической активности структур головного мозга у пациентов с различными видами тахикардий. Кардиология. 1992; 4: 17-20.
11. Persson H., Ericson M., Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. Seizure. 2007; 16: 504-08.
12. Мамалыга М. Л. Применение инновационных технологий при изучении церебральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы: Научные и учебно-методические рекомендации. 2015; 9-11.
13. Wiersma A., Bohus B., Koolhaas J. M. Corticotropin-releasing hormone microinfusion in the central amygdala diminishes a cardiac parasympathetic

- outflow under stressfree conditions. *Brain Res.* 1993; 625 (2): 219-227.
14. Kitazawa T., Asakawa K. M3 muscarinic receptors mediate positive inotropic responses in mouse atria: a study with muscarinic receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 487-93.
 15. Ganzinelli S., Joensen L., Borda E., Bernabeo G., Sterin-Borda L. Mechanisms involved in the regulation of mRNA for M2 muscarinic acetylcholine receptors and endothelial and neuronal NO synthases in rat atria. *Br J Pharmacol.* 2007; 151: 175-185.
 16. Скок В. И. Физиология вегетативных ганглиев. Л. 1970; 235 с.
 17. Скок В. И. Строение и физиологические свойства нейронов симпатических ганглиев. Естественная активность вегетативных ганглиев. Киев. 1989; 21-23.
 18. Lathrop D. A., Spooner P. M. On the neural connection. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001; 12: 841-4.
 19. Kukanova B., Mravec B. Complex intercardiac nervous system. *Bratislav Lek Listy* 2006; 107 (3): 45-51.
 20. Thompson G. W., Collier K., Ardell J. L., Kember G., Armour J. A. Functional interdependence of neurons in a single canine intrinsic cardiac ganglionated plexus. *J. Physiol.* 2000; 528: 561-571
 21. Gray A. L., Johnson T. A., Ardell J. L., and Massari V. J. Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate. *J. Appl Physiol.* 2004; 96: 2273-2278.
 22. Леви М. Н., Мартин П. Ю. Нейрогуморальная регуляция работы сердца. Физиология и патофизиология сердца. В 2 т. Пер. с англ. Под ред. Н. Сперелакиса. 2-е изд. М. 1990; 2: 64-90.
 23. Nagai M., Hoshida S., Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens.* 2010 Jul-Aug; 4 (4): 174-82.
 24. Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure.* October 2010; 19 (8): 455-460.
 25. Oppenheimer S. M., Cechetto D. F. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res.* 1990; 533: 66-72.
 26. Oppenheimer S. M., Gelb A., Girvin J. P. et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology.* 1992; 42: 1727-32.
 27. Oppenheimer S. M., Saleh T., Cechetto D. F. Lateral hypothalamic area neurotransmission and neuromodulation of the specific cardiac effects of insular cortex stimulation. *Brain Res.* 1992; 581: 133-42.
 28. Ostrowsky K., M. Maglin, P. Ryvlin, J. Isnard, M. Guenot, F. Mauguière Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex.* 2002; 12 (4): 376-385.
 29. Rugg-Gunn F. J., Simister R. J., Squirrell M. et al. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet.* 2004; 364: 2212-19.
 30. Zijlmans M., Flanagan D., Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia.* 2002; 43: 847-54.
 31. Surges R. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Macmillan Publishers Limited.* 2009; 5: 492-504.
 32. Gennaro G. Di, Quarato P., Sebastiano F. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clinical Neurophysiology.* 2004; 115: 1169-1177.
 33. Massetani R., Strata G., Galli R. et al. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different role of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia.* 1997; 38 (3): 363-369.
 34. Epstein M. A., M. R. Sperling, M. J. O'Connor Cardiac rhythm during temporal lobe seizures. *Epilepsia.* 2009; 50 (4): 760-775.
 35. Freeman R. Cardiovascular manifestations of autonomic epilepsy *Clinical Autonomic Research.* 2006; 16: 12-17.
 36. Espinosa P. S., Lee J. W., Tedrow U. B. et al. Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure. *Neurology.* 2009; 72: 1702-03.
 37. Leutmezer F., Scherthaner C., Lurger S. et al. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia.* 2003; 44: 348-54.
 38. Tinuper P., Bisulli F., Cerullo A. et al. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain.* 2001; 124: 2361-71.
 39. Rocamora R., Kurthen M., Lickfett L. et al. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia.* 2003; 44: 179-85.
 40. Britton J. W., Ghearing G. R., Benarroch E. E. et al. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia.* 2006; 47: 737-44.
 41. Rossetti A. O., Dworetzky B. A., Madsen J. R. et al. Ictal asystole with convulsive syncope mimicking secondary generalisation: a depth electrode study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76: 885-7.
 42. Schuele S. U., Bermeo A. C., Alexopoulos A. V., Locatelli E. R., Burgess R. C., Dinner D. S. et al. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology.* 2007; 69: 434-441.
 43. Keilson M. J., Hauser W. A., Magrill J. P., Goldman M. ECG abnormalities in patients with epilepsy. *Neurology.* 1987; 37: 1624-1626.
 44. Petkar S., Cooper P., Fitzpatrick A. High incidence of ECG abnormalities in severe epilepsy. *World Congress of Cardiology.* 2006; 1335.
 45. Nei M., Sperling M. R., Mintzer S., Ho R. T. Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Aug; 53 (8): e137-40. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03561.x. Epub 2012 Jun 18.
 46. Lathers C. M., Schraeder P. L., Weiner F. L. Synchronization of cardiac autonomic neural discharge with epileptogenic activity: the lockstep phenomenon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1987; 67: 247-59.
 47. Tomson T., Ericson M., Ihrman C., Lindblad L. E. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1998; 30: 77-83.
 48. Nashef L., Hindocha N., Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms. *Epilepsia.* 2007; 48: 859-71.
 49. Nashef L., So E. L., Ryvlin P., Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Feb; 53 (2): 227-33. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x. Epub 2011 Dec 22.
 50. Van der Lende M., Surges R., Sander J. W., Thijs R. D. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Jun 2.
 51. Earnest M. P., Thomas G. E., Eden R. A., Hossack K. F. The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical, and postmortem features. *Epilepsia.* 1992; 33 (2): 310-6.
 52. Hiltz M. J., Devinsky O., Doyle W., Mauerer A., Dütsch M. Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain.* 2002; 125: 985-995.
 53. Kovach J. A., Nearing B. D., Verrier R. L. An angerlike behavioral state potentiates myocardial ischemia-induced T-wave alternans in canines. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1719-25.
 54. Tavernor S. J. Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges – a role in sudden unexplained death in epilepsy? *Seizure.* 1996; 5 (1): 79-83.
 55. Natelson B. H., Suarez R. V., Terrence C. F. et al. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease. *Arch Neurol.* 1998; 55: 857-60.
 56. Tigarán S., Molgaard H., McClelland R., Dam M., Jaffe A. S. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients *Neurology.* 2003; 60: 492-495.
 57. Kloster R., Engelskjón T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67: 439-44.
 58. Codrea T. S., Ager-Pedersen S., Baandrup U. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: is death by seizures a cardiac disease? *Am J Forensic Med Pathol.* 2005; 26: 99-105.
 59. Cordero D. L., Cagin N. A., Natelson B. H. Neurocardiology update: role of the nervous system in coronary vasomotion. *Cardiovasc Res.* 1995; 29: 319-28.
 60. Leestma J. E., Annegers J. F., Brodie M. J. et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia.* 1997; 38: 47-55.

61. Tomson T., Walczak T., Sillanpaa M. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*. 2005; 46 (11): 54-61.
62. Walczak T. Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Drug Saf*. 2003; 26: 673-83.
63. Lear-Kaul K.C., Coughlin L., Dobersen M. J. Sudden unexpected death in epilepsy: a retrospective study. *Am J Forensic Med Pathol*. 2005; 26: 11-17.
64. Opekin S., Berkovic Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure*. 2003; 12: 456-464.
65. Hennessy M. J., Tighe M. G., Binnie C. D. et al. Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology*. 2001; 57: 1650-4.
66. Timmings P. L. sudden unexpected death in epilepsy: a local audit. *Seizure*. 1993; 2: 287-290.
67. Nilsson L., Bergman U., Diwan V. et al. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*. 2001; 42: 667-73.
68. Devinsky O., Pacia S., Tatabhotla G. Bradycardia and asystole induced by partial seizures: a case report and literature review. *Neurology*. 1997; 48 (6): 1712-1714.
69. Tomson T., Kenneback G. Arrhythmia, heart rate variability and anti-epileptic drugs. *Epilepsia*. 1997; 38: 48-51.
70. Isojarvi J. I., Ansakorpi H., Suominen K. et al. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1998; 39: 420-6.
71. Evrengul H., Tanriverdi H., Dursunoglu D. et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005; 63: 131-9.
72. Druschky A., Hilz M. J., Hopp P. et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(123I)]metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain*. 2001; 124: 2372-82.
73. Al A. B., Adabag A. S., Houghland M. A. et al. Brugada pattern electrocardiogram associated with supratherapeutic phenytoin levels and the risk of sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; 30: 713-15.
74. Stollberger C., Hoftberger R., Finsterer J. Lamotrigine-triggered obstructive hypertrophic cardiomyopathy, epilepsy and metabolic myopathy. *Int J Cardiol*. 2009.
75. Aurlen D., Tauboll E., Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand*. 2007; 115 (3): 199-203.
76. Saetre E. et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: A comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia*. DOI:10.1111/j.1528-1167.2009.02069.x.
77. Dixon R. et al. Lamotrigine does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2008; 66: 396-404.
78. Cheng-Hakimian A., Anderson G. D., Miller J. W. Rufinamide: pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. *Int. J. Clin. Pract*. 2006; 60: 1497-1501.
79. Desilvey D. L., Moss, A. J. Primidone in the treatment of the long QT syndrome: QT shortening and ventricular arrhythmia suppression. *Ann. Intern. Med*. 1980; 93: 53-54.
80. Ishizue N., Niwano S., Saito M. et al. Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy. *Seizure*. 2016 Aug; 40: 81-7. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.06.004.
81. Yuen A. W. et al. erythrocyte and plasma fatty acid profiles in patients with epilepsy: does carbamazepine affect omega-3 fatty acid concentrations? *Epilepsy Behav*. 2008; 12: 317-323.

References:

1. Karlov V. A., Petrukhin A. S. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova* (in Russian). 2002; 9: 9-13.
2. Karlov V. A. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2012; 5: 108-113.
3. Nozdrachev A. D., Kotelnikov S. A., Mazhora Yu. P., Naumov K. M. *Fiziologiya cheloveka* (in Russian). 2005; 31 (2): 116-129.
4. Eddy M., Hugh E. Rickards, Andrea E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4 (6): 385-407.
5. Kenneback G., Ericson M., Tomson T. et al. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs. Implications for sudden death. *Seizure*. 1997; 6: 369-75.
6. Altenmuller D. M., Zehender M., Schulze-Bonhage A. High-grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation-induced epileptic activity in the left temporal lobe. *Epilepsia*. 2004; 45: 1640-4.
7. Nei M., Ho R. T., bou-Khalil B. W. et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 338-45.
8. Shprakh V. V., Sin'kov A. V., Sin'kova G. M. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova* (in Russian). 2000; 9: 16-20.
9. Drake M. E., Andrews J. M., Castleberry C. M. Electrophysiologic assessment of autonomic function in epilepsy. *Seizure*. 1998; 7 (2): 91-96.
10. Antyuf'ev V. F., Guzvovskii E. V., Myakotnykh V. S. *Kardiologiya* (in Russian). 1992; 4: 17-20.
11. Persson H., Ericson M., Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure*. 2007; 16: 504-08.
12. Mamalyga M. L. Application of innovative technologies in the study of cerebral mechanisms of regulation of the cardiovascular system: Scientific and educational-methodical recommendations [*Primenenie innovatsionnykh tekhnologii pri izuchenii tserebral'nykh mekhanizmov regulyatsii serdechno-sosudistoi sistemy: Nauchnye i uchebno-metodicheskie rekomendatsii* (in Russian)]. 2015; 9-11.
13. Wiersma A., Bohus B., Koolhaas J. M. Corticotropin-releasing hormone microinfusion in the central amygdala diminishes a cardiac parasympathetic outflow under stressfree conditions. *Brain Res*. 1993; 625 (2): 219-227.
14. Kitazawa T., Asakawa K. M3 muscarinic receptors mediate positive inotropic responses in mouse atria: a study with muscarinic receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009; 487-93.
15. Ganzinelli S., Joensen L., Borda E., Bernabeo G., Sterin-Borda L. Mechanisms involved in the regulation of mRNA for M2 muscarinic acetylcholine receptors and endothelial and neuronal NO synthases in rat atria. *Br J Pharmacol*. 2007; 151: 175-185.
16. Skok V. I. Physiology of vegetative ganglia [*Fiziologiya vegetativnykh gangliov* (in Russian)]. Leningrad. 1970; 235 s.
17. Skok V. I. Structure and physiological properties of neurons of sympathetic ganglia. The natural activity of vegetative ganglia [*Stroenie i fiziologicheskie svoystva neuronov simpaticeskikh gangliov. Estestvennaya aktivnost' vegetativnykh gangliov* (in Russian)]. Kiev. 1989; 21-23.
18. Lathrop D. A., Spooner P. M. On the neural connection. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001; 12: 841-4.
19. Kukanova B., Mravec B. Complex intercardiac nervous system. *Bratisl Lek Listy*. 2006; 107 (3): 45-51.
20. Thompson G. W., Collier K., Ardell J. L., Kember G., Armour J. A. Functional interdependence of neurons in a single canine intrinsic cardiac ganglionated plexus. *J. Physiol*. 2000; 528: 561-571
21. Gray A. L., Johnson T. A., Ardell J. L., and Massari V. J. Parasympathetic control of the

- heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate. *J. Appl Physiol.* 2004; 96: 2273-2278.
22. Levi M. N., Martin P. Yu. Neurohumoral regulation of the heart. Physiology and pathophysiology of the heart. In 2 tons. Trans. with English. Ed. N. Sperelakis. 2 nd ed. [*Neirogumoral'naya regulyatsiya raboty serdtsa. Fiziologiya i patofiziologiya serdtsa. V 2 t. Per. s angl. Pod red. N. Sperelakisa. 2-e izd. (in Russian)*]. Moscow. 1990; 2: 64-90.
 23. Nagai M., Hoshida S., Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens.* 2010 Jul-Aug; 4 (4): 174-82.
 24. Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure.* October 2010; 19 (8): 455-460.
 25. Oppenheimer S. M., Cechetto D. F. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res.* 1990; 533: 66-72.
 26. Oppenheimer S. M., Gelb A., Girvin J. P. et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology.* 1992; 42: 1727-32.
 27. Oppenheimer S. M., Saleh T., Cechetto D. F. Lateral hypothalamic area neurotransmission and neuromodulation of the specific cardiac effects of insular cortex stimulation. *Brain Res.* 1992; 581: 133-42.
 28. Ostrowsky K., M. Maglin, P. Ryvlin, J. Isnard, M. Guenot, F. Mauguière Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex.* 2002; 12 (4): 376-385.
 29. Rugg-Gunn F.J., Simister R. J., Squirrell M. et al. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet.* 2004; 364: 2212-19.
 30. Zijlmans M., Flanagan D., Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia.* 2002; 43: 847-54.
 31. Surges R. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Macmillan Publishers Limited.* 2009; 5: 492-504.
 32. Gennaro G. Di, Quarato P., Sebastiano F. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clinical Neurophysiology.* 2004; 115: 1169-1177.
 33. Massetani R., Strata G., Galli R. et al. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different role of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia.* 1997; 38 (3): 363-369.
 34. Epstein M. A., M. R. Sperling, M. J. O'Connor Cardiac rhythm during temporal lobe seizures. *Epilepsia.* 2009; 50 (4): 760-775.
 35. Freeman R. Cardiovascular manifestations of autonomic epilepsy. *Clinical Autonomic Research.* 2006; 16: 12-17.
 36. Espinosa P. S., Lee J. W., Tedrow U. B. et al. Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure. *Neurology.* 2009; 72: 1702-03.
 37. Leutmezer F., Scherthner C., Lurger S. et al. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia.* 2003; 44: 348-54.
 38. Tinuper P., Bisulli F., Cerullo A. et al. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain.* 2001; 124: 2361-71.
 39. Rocamora R., Kurthen M., Lickfett L. et al. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia.* 2003; 44: 179-85.
 40. Britton J. W., Ghearing G. R., Benarroch E. E. et al. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia.* 2006; 47: 737-44.
 41. Rossetti A. O., Dworetzky B. A., Madsen J. R. et al. Ictal asystole with convulsive syncope mimicking secondary generalisation: a depth electrode study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76: 885-7.
 42. Schuele S. U., Bermeo A. C., Alexopoulos A. V., Locatelli E. R., Burgess R. C., Dinner D. S. et al. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology.* 2007; 69: 434-441.
 43. Keilson M. J., Hauser W. A., Magrill J. P., Goldman M. ECG abnormalities in patients with epilepsy. *Neurology.* 1987; 37: 1624-1626.
 44. Petkar S., Cooper P., Fitzpatrick A. High incidence of ECG abnormalities in severe epilepsy. World Congress of Cardiology. 2006; 1335.
 45. Nei M., Sperling M. R., Mintzer S., Ho R. T. Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Aug; 53 (8): e137-40. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03561.x. Epub 2012 Jun 18.
 46. Lathers C. M., Schraeder P. L., Weiner F. L. Synchronization of cardiac autonomic neural discharge with epileptogenic activity: the lockstep phenomenon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1987; 67: 247-59.
 47. Tomson T., Ericson M., Ihrman C., Lindblad L. E. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1998; 30: 77-83.
 48. Nashef L., Hindocha N., Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms. *Epilepsia.* 2007; 48: 859-71.
 49. Nashef L., So E. L., Ryvlin P., Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Feb; 53 (2): 227-33. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x. Epub 2011 Dec 22.
 50. Van der Lende M., Surges R., Sander J. W., Thijs R. D. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Jun 2.
 51. Earnest M. P., Thomas G. E., Eden R. A., Hossack K. F. The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical, and postmortem features. *Epilepsia.* 1992; 33 (2): 310-6.
 52. Hilz M. J., Devinsky O., Doyle W., Mauerer A., Dütsch M. Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain.* 2002; 125: 985-995.
 53. Kovach J. A., Nearing B. D., Verrier R. L. An angerlike behavioral state potentiates myocardial ischemia-induced T-wave alternans in canines. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1719-25.
 54. Tavernor S. J. Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges – a role in sudden unexplained death in epilepsy? *Seizure.* 1996; 5 (1): 79-83.
 55. Natelson B. H., Suarez R. V., Terrence C. F. et al. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease. *Arch Neurol.* 1998; 55: 857-60.
 56. Tigarán S., Molgaard H., McClelland R., Dam M., Jaffe A. S. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology.* 2003; 60: 492-495.
 57. Kloster R., Engelskjón T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67: 439-44.
 58. Codrea T. S., ager-Pedersen S., Baandrup U. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: is death by seizures a cardiac disease? *Am J Forensic Med Pathol.* 2005; 26: 99-105.
 59. Cordero D. L., Cagin N. A., Natelson B. H. Neurocardiology update: role of the nervous system in coronary vasomotion. *Cardiovasc Res.* 1995; 29: 319-28.
 60. Leestma J. E., Annegers J. F., Brodie M. J. et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia.* 1997; 38: 47-55.
 61. Tomson T., Walczak T., Sillanpaa M. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia.* 2005; 46 (11): 54-61.
 62. Walczak T. Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Drug Saf.* 2003; 26: 673-83.
 63. Lear-Kaul K. C., Coughlin L., Dobersen M. J. Sudden unexpected death in epilepsy: a retrospective study. *Am J Forensic Med Pathol.* 2005; 26: 11-17.
 64. Opeškin S. Berkovic Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure.* 2003; 12: 456-464.
 65. Hennessy M. J., Tighe M. G., Binnie C. D. et al. Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology.* 2001; 57: 1650-4.
 66. Timmings P. L. sudden unexpected death in epilepsy: a local audit. *Seizure.* 1993; 2: 287-290.
 67. Nilsson L., Bergman U., Diwan V. et al. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia.* 2001; 42: 667-73.
 68. Devinsky O., Pacia S., Tatambhotla G. Bradycardia and asystole induced by partial seizures: a case report and literature review. *Neurology.* 1997; 48 (6): 1712-1714.

69. Tomson T., Kenneback G. Arrhythmia, heart rate variability and anti-epileptic drugs. *Epilepsia*. 1997; 38: 48-51.
70. Isojarvi J. I., Ansakorpi H., Suominen K. et al. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1998; 39: 420-6.
71. Evrengul H., Tanriverdi H., Dursunoglu D. et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005; 63: 131-9.
72. Druschky A., Hilz M. J., Hopp P. et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(123I)]metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain*. 2001; 124: 2372-82.
73. Al A. B., Adabag A. S., Houghland M. A. et al. Brugada pattern electrocardiogram associated with supratherapeutic phenytoin levels and the risk of sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; 30: 713-15.
74. Stollberger C., Hoftberger R., Finsterer J. Lamotrigine-triggered obstructive hypertrophic cardiomyopathy, epilepsy and metabolic myopathy. *Int J Cardiol*. 2009.
75. Aurlien D., Tauboll E., Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand*. 2007; 115 (3): 199-203.
76. Saetre E. et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: A comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia*. DOI:10.1111/j.1528-1167.2009.02069.x.
77. Dixon R. et al. Lamotrigine does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2008; 66: 396-404.
78. Cheng-Hakimian A., Anderson G. D., Miller J. W. Rufinamide: pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. *Int. J. Clin. Pract*. 2006; 60: 1497-1501.
79. Desilvey D. L., Moss, A. J. Primidone in the treatment of the long QT syndrome: QT shortening and ventricular arrhythmia suppression. *Ann. Intern. Med*. 1980; 93: 53-54.
80. Ishizue N., Niwano S., Saito M. et al. Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy. *Seizure*. 2016 Aug; 40: 81-7. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.06.004.
81. Yuen A. W. et al. erythrocyte and plasma fatty acid profiles in patients with epilepsy: does carbamazepine affect omega-3 fatty acid concentrations? *Epilepsy Behav*. 2008; 12: 317-323.

Сведения об авторах:

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

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., доцент кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства». Адрес: Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, Россия, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: burds@yandex.ru.

About the authors:

Rubleva Yulia Vladimirovna – Postgraduate MD, the Pirogov Russian National Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: julia2105@rambler.ru.

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

Krasil'shchikova Tat'yana Mikhailovna – MD, Assistant professor of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of Pediatrics, the Pirogov Russian National Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

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

© Заваденко Н. Н., 2017
DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.064-071

ISSN 2077-8333

НАРУШЕНИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ: ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И АУТИЗМ

Заваденко Н. Н.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва**

Резюме

Большинство случаев эпилепсии начинается в детстве. У детей с эпилепсией значительно чаще, чем у ровесников, встречаются тяжелые формы нарушений нервно-психического развития: общая интеллектуальная недостаточность и расстройства аутистического спектра. Приводятся данные о частоте встречаемости общей интеллектуальной недостаточности и расстройства аутистического спектра (РАС) при эпилепсии. Рассматриваются четыре возможных варианта ассоциации эпилепсии и РАС: РАС и эпилепсия могут развиваться одновременно, но независимо, и вызываются они разными причинами; РАС и эпилепсия взаимосвязаны, являются проявлением одного и того же генетического дефекта или раннего повреждения ЦНС; РАС – следствие эпилептического процесса, вовлекающего развивающиеся нейронные сети, ответственные за коммуникацию и социальное поведение; РАС – результат реакции на изоляцию у детей с эпилепсией. Обсуждаются данные исследований, подтверждающих положительное влияние леветирацетама на поведение и когнитивные функции (память, внимание) детей с эпилепсией.

Ключевые слова

Эпилепсия, дети, нарушения нервно-психического развития, эпилептические энцефалопатии, общая интеллектуальная недостаточность, расстройства аутистического спектра, леветирацетам.

Статья поступила: 09.10.2017 г.; в доработанном виде: 21.11.2017 г.; принята к печати: 20.12.2017 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Заваденко Н. Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией: интеллектуальная недостаточность и аутизм. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 64-71. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.064-071.

NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN WITH EPILEPSY: INTELLECTUAL DISABILITY AND AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Zavadenko N. N.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Summary

The majority of epilepsy cases have their onset in childhood. Compared to their peers, many more children with epilepsy suffer from severe neurodevelopmental disorders, including intellectual disability and autism spectrum disorders. In the

present report, the incidence of intellectual disability and autism spectrum disorders among children with epilepsy is reviewed. Four types of connection between epilepsy and autism are discussed: these two conditions are independent as they have different etiologies and may co-occur just by chance; epilepsy and autism are associated because both originate from the same genetic defect or from an early CNS damage; autism is caused by the epileptic process, which interferes with the developing brain networks involved in communication and social behavior. Studies demonstrating positive effects of levetiracetam on the behavioral and cognitive functions (memory, attention) in epileptic children are cited.

Key words

Epilepsy, children, neurodevelopmental disorders, epileptic encephalopathies, intellectual disability, autism spectrum disorders, levetiracetam.

Received: 09.10.2017; **in the revised form:** 21.11.2017; **accepted:** 20.12.2017.

Conflict of interests

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

For citation

Zavadenko N. N. Neurodevelopmental disorders in children with epilepsy: intellectual disability and autism spectrum disorders. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (4): 64-71 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.064-071.

Corresponding author

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

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

Большинство случаев эпилепсии начинается в детстве. При этом помимо приступов у многих детей и подростков с эпилепсией отмечаются отставание в интеллектуальном и речевом развитии, когнитивные дисфункции, нарушения поведения, трудности обучения. Поэтому приступы являются ключевым, но не единственным проявлением заболевания.

Психиатрические, поведенческие и когнитивные нарушения типичны для детей с эпилепсией и наблюдаются у 35-50% из них [1]. Данные расстройства могут создавать даже более серьезные проблемы, чем сама эпилепсия. При этом значительно страдает качество жизни пациентов. Между тем, нарушения развития и когнитивные дисфункции у многих детей с эпилепсией долго остаются неустановленными или неточно диагностированными.

Почему важна своевременная оценка когнитивных нарушений и отклонений нервно-психического развития у детей с эпилепсией? Для этого имеется ряд обстоятельств, среди которых необходимо отметить следующие:

- Современные достижения в лечении эпилептических приступов выводят на первый план когнитивные и поведенческие нарушения у пациентов;
- Побочные эффекты ряда антиэпилептических препаратов (АЭП) могут характеризоваться когнитивными и поведенческими нарушениями;
- Развитие нейрохирургических методов лечения эпилепсии делает необходимой динамическую оценку показателей нервно-психического развития, когнитивных и поведенческих нарушений до и после вмешательства.

Нарушения нервно-психического развития (neurodevelopmental disorders) – группа состояний с началом в период детства, манифестирующих на ранних этапах развития. Если в классификациях МКБ-10 и DSM-IV они были представлены в разделе «Расстройства, обычно впервые диагностируемые в младенческом, детском и подростковом возрасте», то в МКБ-11 и DSM-V они составляют самостоятельный раздел и представлены следующими состояниями [2]: общая интеллектуальная недостаточность (расстройство развития интеллекта); коммуникативные расстройства (включая расстройства развития речи); расстройства аутистического спектра (РАС); синдром дефицита внимания и гиперактивности; трудности освоения школьных навыков (чтения, письма, математики); расстройства развития двигательной сферы (диспраксия, двигательное расстройство со стереотипиями, тикозные расстройства). Проявления различных форм нарушений нервно-психического развития могут сочетаться друг с другом, а также претерпевать возрастную эволюцию.

К наиболее тяжелым формам нарушений нервно-психического развития относятся общая интеллектуальная недостаточность и РАС. Это подтверждают результаты национального исследования состояния детского здоровья в США [3], охватывавшего 91605 участников от первого года жизни до 17 лет, среди которых 977 страдали эпилепсией. По сравнению со сверстниками у пациентов с эпилепсией общее отставание в интеллектуальном развитии отмечалось в 51% случаев (в сравнении с частотой в обследованной популяции 3%), РАС – в 16 % (в сравнении с 1%).

В группе из 85 детей школьного возраста с активной эпилепсией, проживавших в графстве Сассекс (Великобритания), были диагностированы: РАС – у 21% пациентов, пограничное снижение интеллекта (со значениями общего интеллектуального показателя IQ<85) – у 55%, общая интеллектуальная недостаточность (IQ<70) – у 40% [4].

Эпилептические энцефалопатии у детей наиболее неблагоприятны в отношении формирования как общей интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости), так и РАС с регрессом в развитии и утратой ранее приобретенных навыков. На их долю приходится около 40% случаев эпилепсии с началом в первые три года жизни, а к основным проявлениям эпилептических энцефалопатий, дебютирующих в неонатальном, младенческом или раннем детском возрасте, относятся [5,6]:

- продолженная и выраженная (разрушительная) эпилептиформная активность на ЭЭГ, которая рассматривается в качестве важной причины прогрессирующего снижения когнитивных функций или регресса в нервно-психическом развитии в период созревания головного мозга;

- эпилептические приступы – у большинства пациентов полиморфные и фармакорезистентные;

- значительные проявления неврологического и когнитивного дефицита, а также трудности поведения;

- к подростковому возрасту нередко наблюдается замедление или прекращение прогрессирования, но, как правило, продолжают сохраняться стойкие нейрокognitive нарушения.

При таком варианте эпилептических энцефалопатий, как синдром Веста, у 68-85% пациентов признаки отставания в психомоторном развитии начинают отмечаться еще до возникновения спазмов [7]. После периода нормального психомоторного развития у младенцев начинается его регресс с утратой интереса к окружающему миру, ухудшением или потерей ранее приобретенных навыков. Инфантильные спазмы могут манифестировать позже либо оставаться нераспознанными, поэтому любой ребенок первого года жизни с признаками регресса в развитии должен проходить обследование для исключения синдрома Веста [8]. При прекращении приступов развитие ребенка обычно возобновляется, но для восстановления когнитивных функций может потребоваться длительное время, при этом во многих случаях отмечаются симптомы РАС [8].

Развитие РАС характерно для эпилептических энцефалопатий, которые сопровождаются массивной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, особенно во время сна [9]. Так, частота встречаемости РАС при синдроме Веста составляет 9-35% [10], при синдроме Ландау-Клеффнера, эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне – около 20% [11], а наиболее высока при такой тяжелой генетической энцефалопатии, как синдром Драве – до 60% всех случаев [12].

Следует отметить, что в клинической практике встречаются трудности дифференциального диагноза РАС и таких эпилептических энцефалопатий, как синдром Ландау-Клеффнера и эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне, что может быть связано с отсутствием эпилептических приступов, особенно в начале заболевания. Аутистический регресс в раннем возрасте (при атипичном детском психозе) следует отличать от синдрома Ландау-Клеффнера [13] – «эпилептической афазии», при которой происходит быстрый распад понимания речи (слуховая вербальная агнозия) [8,14]. Изменения на ЭЭГ характеризуются выраженной пароксизмальной активностью: выявляются, как правило, комплексы спайк-волна, множественные острые волны с преобладанием в височных отделах, с одной или двух сторон, обычно асимметричные. В большинстве случаев развиваются когнитивные и поведенческие нарушения. У многих детей с синдромом Ландау-Клеффнера во время медленного сна выявляется продолженная спайк-волновая активность. Примерно у 80% пациентов периодически возникают эпилептические приступы (средний возраст – 5-7 лет, но их начало также описано в более старшем и младшем возрастах): вторично-генерализованные тонико-клонические, фокальные моторные, атипичные абсансы и атонические приступы, а также эпилептический статус. Приступы чаще отмечаются в ночное время. Эпилептические приступы и изменения на ЭЭГ при синдроме Ландау-Клеффнера обычно исчезают до 15-летнего возраста, но его течение характеризуется гетерогенностью.

Другой относительно редкий эпилептический синдром – эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне (с электрическим эпилептическим статусом во время медленного сна). Эти ЭЭГ-паттерны обнаруживаются у детей 4-5 лет или старше, иногда на резидуально-органическом фоне [8,14,15]. Примерно у 70% пациентов изменения на ЭЭГ сопровождаются эпилептическими приступами, в большинстве случаев – фокальными приступами во время ночного сна. Эпилептиформная активность на ЭЭГ сохраняется на протяжении нескольких месяцев или лет. Одновременно возникают когнитивные и поведенческие нарушения и/или регресс в развитии, затрагивающие речевые функции. С исчезновением эпилептиформной активности на ЭЭГ наблюдается положительная динамика в когнитивной сфере.

Кроме того, имеются описания состояния, известного как «детский аутистический эпилептиформный регресс» [16,17]. Установлено, что явления аутистического регресса встречаются примерно у одной трети детей с РАС. После нормального психомоторного развития на первом году жизни начинается глобальный регресс на втором году, который охватывает речевые функции, общение и игровые навыки. У некоторых пациентов выявляется эпилептиформная активность на ЭЭГ с приступами или без таковых.

Данные проявления могут характеризоваться сходством с регрессом речи и нарушениями поведения при синдроме Ландау-Клеффнера. На ЭЭГ определяется фокальная или мультифокальная, а также продолженная эпилептиформная активность, нарастающая во время сна [16,17].

При манифестации у ребенка проявлений аутизма и регресса в нервно-психическом развитии Т. Деонна и E. Roulet [18] рекомендуют 24-часовую регистрацию ЭЭГ для исключения синдрома Ландау-Клеффнера и эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Безусловно, число случаев этих энцефалопатий в детской популяции невелико по сравнению с частотой встречаемости РАС. Однако их своевременная диагностика с последующим назначением соответствующей терапии, включающей АЭП, способствуют остановке дальнейшего регресса и определенному восстановлению когнитивных функций [18].

В целом данные по частоте РАС при эпилепсии у детей существенно варьируют – от 6 до 46% [19]. По всей вероятности, частота встречаемости РАС зависит от возраста пациентов и форм эпилепсии, которыми они страдают. В целом считается, что частота встречаемости РАС при эпилепсии находится в пределах от 20 до 30% [1,9]. Однако помимо этих случаев среди детей с различными формами эпилепсии немало таких, у кого не имеется полного соответствия критериям диагноза РАС, но присутствуют некоторые аутистические черты, то есть имеется «стусеванный» или легкий аутистический фенотип.

В исследовании С. Reilly и соавт. [4], охватывавшем детское население Суссекса, Великобритания, диагноз РАС был подтвержден у 21% из 115 детей с активной эпилепсией. Проявления аутизма отмечались одинаково часто, независимо от уровня интеллектуального развития детей с эпилепсией. При этом отдельные аутистические черты наблюдались у абсолютного большинства: они отсутствовали лишь у 9% пациентов – по данным анкетирования их родителей и 15% – по данным анкетирования педагогов.

E. Roulet-Perez и Т. Deonna [18] рассматривают четыре основных варианта сочетания РАС и эпилепсии: РАС и эпилепсия развиваются одновременно, но независимо и вызываются разными причинами; РАС и эпилепсия взаимосвязаны, являются проявлением одного и того же генетического дефекта или раннего повреждения центральной нервной системы; РАС – следствие эпилепсии, начинающейся или распространяющейся на развивающиеся нейронные сети, ответственные за коммуникацию и социальное поведение; РАС – результат реакции на изоляцию у детей с эпилепсией.

1. РАС и эпилепсия могут развиваться одновременно, но они не связаны между собой и вызываются разными причинами. Пример: у пациента отмечаются юношеская абсансная эпилепсия и РАС. Эти состояния возникли независимо друг от друга у одного ре-

бенка, который приобрел или унаследовал их одновременно (например, в случае типичной юношеской абсансной эпилепсии со стороны матери и РАС с отцовской стороны).

2. Аутистические проявления и эпилепсия взаимосвязаны и являются проявлением одного и того же генетического заболевания (например, синдром ломкой X-хромосомы) или последствием раннего поражения ЦНС (например, при врожденной краснухе). В этих случаях приступы и эпилептиформные разряды являются маркерами лежащей в их основе патологии головного мозга, которая не обязательно напрямую, но приводит к аутистическому поведению. Это, возможно, наиболее часто встречающаяся ситуация, при этом тяжелые или частые приступы могут оказывать негативное влияние на различные аспекты нервно-психического развития.

С помощью современных методов генетической диагностики у детей, имеющих РАС в сочетании с эпилепсией, а также со снижением интеллекта, нередко обнаруживаются генетические нарушения, в частности в локусах, содержащих гены, участвующие в формировании структур головного мозга, экспрессии рецепторов к нейромедиаторам. Роль генетических нарушений активно изучается, но не вызывает сомнений, что для РАС характерен широкий спектр генетических аномалий, и у разных пациентов они отличаются. С аутизмом ассоциированы мутации более чем в 100 генах и более 250 различных форм хромосомных перестроек [20].

Наиболее частой моногенной патологией среди пациентов с РАС, в т.ч. сопровождающимся эпилепсией и интеллектуальным дефицитом, является синдром ломкой X-хромосомы (FMR1), на долю которого приходится около 2% случаев РАС [21]. К другим моногенным заболеваниям относятся туберозный склероз (TSC1, TSC2), нейрофиброматоз (NF1), синдром Ангельмана (UBE3A), синдром Ретта (MECP2) и мутации PTEN, ассоциированные с макроцефалией и РАС. В редких случаях идентифицируются мутации синаптических генов, к которым относятся NLGN3, NLGN4X, SHANK3 и SHANK. Кроме того, могут быть обнаружены вариации числа копий генов (copy number variations – CNVs) – субмикроскопические делеции и дупликации с вариабельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью. Среди последних с расстройствами нервно-психического развития ассоциируются 1q21.1, 15q13.3, 16p13.11, 16p11.2 и 22q11.2 [1,21].

3. РАС – следствие эпилепсии, начинающейся или распространяющейся на развивающиеся нейронные сети, ответственные за коммуникацию и социальное поведение, например, лимбическую систему. Примеры: повторяющиеся приступы или постиктальные состояния, связанные с врожденными эпилептогенными поражениями головного мозга; продолжительный эпилептический статус, приводящий к билатеральному склерозу гиппокампа; длительные

билатеральные эпилептиформные разряды (преимущественно в лобных или височных отделах).

Эпилептический процесс напрямую вмешивается в функционирование специфических нейронных сетей, вовлеченных в процесс развития коммуникации между людьми и социального поведения. В этих случаях лежащая в основе патология (известная, как, например, фокальная кортикальная дисплазия, или гамартома гипоталамуса, или неизвестная) не служит непосредственной причиной развития аутизма, но является триггерным фактором для эпилепсии. Эпилептический процесс распространяется на структуры головного мозга, которые считаются дисфункциональными при РАС: орбитофронтальная кора, передняя поясная извилина, миндалина, относящиеся к лимбической системе, и другие, связанные с ними области (дорсомедиальная фронтальная кора/передняя поясная область) [18]. Это происходит в критический период развития ЦНС, что приводит к развитию симптомов РАС. Данные нейронные сети могут быть уже изменены в силу тех или иных причин (генетических или повреждения в более ранний период), таким образом, способствуя формированию легких аутистических признаков или задержке когнитивного развития, но в дальнейшем приводить к эпилепсии, на фоне которой эти симптомы усугубляются.

4. РАС – результат реакции на изоляцию у детей с эпилепсией. Например, при синдроме Ландау-Клеффнера эпилептический процесс влияет непосредственно на сенсорные или когнитивные функции (в т.ч. на систему расшифровки звуков при словесной слуховой агнозии), что очень важно для коммуникации, даже если эти функции и не связаны напрямую с эмоциональными и социальными поведенческими системами. Ребенок неожиданно лишается значимого речевого общения. В этих случаях пациенту может очень помочь введение, помимо лечения, замещающих средств общения, например, упрощенного языка жестов.

Как замечает F. Besag [1], поиск у пациента конкретной причины РАС, независимо от того, сочетается РАС с эпилепсией или нет, вряд ли приведет к однозначному результату. Причина состоит в том, что РАС – это группа различных состояний с общими клиническими характеристиками. Существует много этиологических факторов, но идентификация хотя бы некоторых из них может иметь значение для планирования лечения.

Одновременно с эпилепсии с началом в детском возрасте – это спектр расстройств, который включает много синдромов и клинических форм, имеющих разные причины и сопровождающихся различными типами приступов. В зависимости от этиологии в новой классификации Международной противэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) эпилепсии делятся на структурные, генетические, инфекционные, метаболические, им-

мунные и с неизвестной этиологией. В этой новой классификации особое внимание обращается на диагностику коморбидных расстройств у пациентов с эпилепсией, которые в детском возрасте представлены, прежде всего, нарушениями нервно-психического развития [22,23].

Принципы лечения нарушений нервно-психического развития при эпилепсии включают комплексный, междисциплинарный подход и оптимизацию основной терапии АЭП. Перспективы фармакотерапии связаны с применением лекарственных средств, оказывающих положительное влияние на механизмы нейропластичности и высшие психические функции. Среди современных АЭП положительное влияние на состояние когнитивных функций (память, внимание) показано для леветирацетама, в т.ч.:

– на 8-12 неделях терапии при назначении в качестве дополнительного АЭП 64 пациентам 4-16 лет с недостаточно контролируруемыми приступами с фокальным началом [24];

– на 24-48 неделях терапии при назначении в качестве дополнительного АЭП 103 пациентам 4-16 лет с приступами с фокальным началом [25], у которых одновременно достигалось положительное влияние терапии леветирацетамом на поведение и эмоциональную сферу по показателям анкеты Ахенбаха (Achenbach Child Behavior Checklist – CBCL).

L. Lagae et al. [26] оценили влияние терапии леветирацетамом продолжительностью 20 недель у 77 детей с различными формами эпилепсии (с фокальными и генерализованными приступами): 67 пациентам в возрасте от 6 мес. до 16 лет он был назначен в качестве дополнительного АЭП, 10 пациентам 4-16 лет в виде монотерапии. По результатам анкетирования родителей с помощью структурированных опросников у 25% пациентов отмечено улучшение вербальной и невербальной коммуникации между ребенком и взрослыми членами семьи, а также улучшение поведения (становилось более упорядоченным, спокойным и послушным). Среднее снижение частоты приступов составило 60% (50% при комбинированной, 81% при монотерапии). Среди побочных явлений отмечались симптомы утомляемости (у 7,8% пациентов) и агрессивности (5%), которые носили дозозависимый характер, не были значительно выражены и не потребовали отмены леветирацетама. Таким образом, леветирацетам способен оказывать положительное влияние на показатели поведения у детей с эпилепсией.

Щедеркиной И. О. с соавт. [27], назначавших леветирацетам (Леветинол) в амбулаторной практике 61 пациенту в возрасте от 2 до 17 лет с различными формами эпилепсии, подтверждены высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость препарата, в т.ч. у детей и подростков с сопутствующими неврологическими, соматическими и эндокринными заболеваниями, требующими особенно тщательного подхода при выборе АЭП. Леве-

тинол применялся в терапевтической дозе от 30 до 70 мг/кг/сут. Монотерапию получали 23 ребенка (37,7%), 33 (54%) – дуотерапию, 5 (8,1%) – три АЭП. Положительный клинический эффект был достигнут у 53 детей – у большинства на 3-м месяце терапии, а в некоторых случаях уже на 1-2-м месяцах лечения, в т.ч.: урежение приступов на 25% – у двух, на 50% – у 11, на 75% – у трех, отсутствие приступов в течение 3-5 месяцев – у 38 (62,2%). Большинство (78,7%) хорошо переносило терапию и она не сопровождалась нежелательными явлениями. Побочные явления за время приема препарата возникли у 13 (21,3%) пациентов: нарушения сна (прерывистость) у шести, усиление тиков – у одного, раздражительность, агрессивность – у пяти, аллергическая сыпь – у одного. Важно отметить, что ни в одном случае побочные эффекты не были настолько значительными, чтобы потребовалась отмена препарата. Кроме того, у детей с указанными побочными эффектами и до начала приема Леветинола имелись проблемы со сном и повышенный уровень тревожности.

Кожевникова В. Ю. с соавт. [28] изучали проблему фармакорезистентности эпилепсии и возможности ее преодоления в результате комбинированной терапии АЭП и пептидургическим ноотропным препаратом Кортексином. Ими обследованы 34 ребенка 5-7 лет с фармакорезистентными формами эпилепсии, задержкой в психическом развитии, нарушениями в аффективно-эмоциональной сфере. В основную

группу вошли 17 детей, у которых в дополнение к базисной терапии АЭП были проведены два 10-дневных курса Кортексина с 2-месячным интервалом (в/м в дозе 10 мг); в контрольную группу вошли 17 пациентов, получавших только АЭП. Включение Кортексина в комплексную терапию сопровождалось у пациентов с эпилепсией положительной динамикой когнитивных показателей и эмоционально-личностных характеристик, результатов ЭЭГ, а также снижением частоты эпилептических приступов. В этой связи представляют интерес также данные о дозозависимой противозепилептической активности Кортексина, полученные в экспериментах у животных при моделировании хронической судорожной активности (модель височной эпилепсии) [29].

Таким образом, для эпилепсии, дебютирующей в детстве, характерны сопутствующие нарушения нервно-психического развития, среди которых наиболее тяжелыми являются общая интеллектуальная недостаточность и РАС. Необходим индивидуализированный подход к лечению таких пациентов, который включает оптимизацию назначения АЭП. При этом целесообразно учитывать как терапевтическую эффективность АЭП в отношении приступов, так и особенности влияния АЭП на когнитивные функции, эмоциональную сферу и показатели поведения детей с эпилепсией. Необходимы новые исследования влияния современных АЭП на когнитивные функции и показатели поведения детей с эпилепсией.

Литература:

1. Besag F., Aldenkamp A., Caplan R., Dunn D. W., Gobbi G., Sillanpaa M. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Epilepsy and autism. *Epileptic Disord.* 2016; 18 (Suppl. 1): 16-23. DOI: 10.1684/epd.2016.0809.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V). American Psychiatric Association. Washington. 2013; 947 p.
3. Russ S. A., Larson K., Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics.* 2012; 129 (2): 256-264. DOI: 10.1542/peds.2010-1371.
4. Reilly C., Atkinson P., Das K. B. et al. Features of autism spectrum disorder (ASD) in childhood epilepsy: a population-based study. *Epilepsy Behav.* 2015; 42: 86-92. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.11.014.
5. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet.* 2006; 367 (9509): 499-524. doi: dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68182-8.
6. Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. London. 2010; 578 p.
7. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics.* 1982; 13 (1): 14-23. DOI: 10.1055/s-2008-1059590.
8. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. под ред. А. А. Скоромца. М. 2013; 1036 с.
9. Besag F. M. Current controversies in the relationships between autism and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 47:143-146. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.032.
10. Bitton J. Y., Demos M., Elkouby K., Connolly M., Weiss S. K., Donner E. J., Whiting S., Ronen G. M., Bello-Espinosa L., Wirrell E. C., Mohamed I. S., Dooley J. M., Carmant L. Does treatment have an impact on incidence and risk factors for autism spectrum disorders in children with infantile spasms? *Epilepsia.* 2015; 56 (6): 856-863. DOI: 10.1111/epi.12997.
11. Lesca G., Rudolf G., Labalme A., Hirsch E., Arzimanoglou A., Genton P., Motte J., De Saint Martin A., Valenti M. P., Boulay C., De Bellescize J., Kéo-Kosal P., Boutry-Kryza N., Ederly P., Sanlaville D., Szepetowski P. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism *Epilepsia.* 2012; 53(9): 1526-1538. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03559.x.
12. Berkvens J. J., Veugen I., Veendrick-Meekes M. J., Snoeijen-Schouwenaars F. M., Schelhaas H. J., Willemsen M. H., Tan I. Y., Aldenkamp A. P. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 11-16. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.057.
13. Симашкова Н. В., Ключник Т. П., Якупова Л. П., Зверева Н. В., Коваль-Зайцев А. А., Заваденко Н. Н., Манелис Н. Г., Таратина Л. П. Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра. М. 2016; 288 с.
14. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. М. 2010; 720 с.
15. Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне: обзор литературы. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (4-2): 52-58.
16. Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997; 99: 560-566. doi: http://dx.doi.org/10.1542/peds.99.4.560.

17. Canitano R., Zappella M. Autistic epileptiform regression. *Functional Neurology* 2006; 21(2): 97-101. doi: 10.1177/08830738050200010401.
18. Deonna T., Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 (Suppl 2): 79-82. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00697.x.
19. Trauner D. A. Behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 163-166. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.10.020.
20. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы. М. 2014; 352 с.
21. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res.* 2011; 1380: 42-77. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.11.078.
22. Scheffer I. E., Berkovic S, Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y. H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
23. 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 пароксизмальные состояния*. 2017; 9(1): 6-25. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025
24. Levisohn P. M., Mintz M., Hunter S. J., Yang H., Jones J. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2009; 50 (11): 2377-2389. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02197.x.
25. Schiemann-Delgado J., Yang H., de la Loge C., Stalvey T. J., Jones J., Legoff D., Mintz M. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol.* 2012; 27 (1): 80-89. DOI: 10.1177/0883073811417183.
26. Lagae L., Buyse G., Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure*. 2005; 14: 66-71. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.10.004.
27. Щедеркина И. О., Заваденко Н. Н., Орлова Е. В., Яковлева В. Н., Заваденко А. Н. Эпилепсия в амбулаторной невропедиатрической практике: современные подходы к фармакотерапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60 (4): 93-99.
28. Кожевникова В. Ю., Калачева И. О., Шпрехер Б. Л. Опыт применения кортексина в комплексном лечении больных эпилепсией, резистентных к базовой терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2010; 89 (3): 106-110.
29. Аниол В. А., Новицкая Ю. А., Бородин Т. Н., Букреева Т. В., Лазарева Н. А., Моисеева Ю. В., Онуфриев М. В., Степанович М. Ю., Яковлев А. А., Гехт А. Б., Гранстрем О. К., Гуляева Н. В. Оценка противозлептических эффектов кортексина на модели судорожной активности. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011; 111 (12): 68-73.

References:

1. Besag F., Aldenkamp A., Caplan R., Dunn D. W., Gobbi G., Sillanpaa M. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Epilepsy and autism. *Epileptic Disord.* 2016; 18 (Suppl. 1): 16-23. DOI: 10.1684/epd.2016.0809.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V). American Psychiatric Association. Washington. 2013; 947 p.
3. Russ S. A., Larson K., Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012; 129 (2): 256-264. DOI: 10.1542/peds.2010-1371.
4. Reilly C., Atkinson P., Das K. B. et al. Features of autism spectrum disorder (ASD) in childhood epilepsy: a population-based study. *Epilepsy Behav.* 2015; 42: 86-92. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.11.014.
5. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006; 367 (9509): 499-524. DOI: dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68182-8.
6. Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. London. 2010; 578 p.
7. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1982; 13 (1): 14-23. DOI: 10.1055/s-2008-1059590.
8. Aikardi Zh., Baks M., Gillberg K. Diseases of the nervous system in children. Trans. with English. Ed. A. A. Skoromets [Zabolevaniya nervnoi sistemy u detei. Per. s angl. pod red. A. A. Skorometsa (in Russian)]. Moscow. 2013; 1036 s.
9. Besag F. M. Current controversies in the relationships between autism and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 47:143-146. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.032.
10. Bitton J. Y., Demos M., Elkouby K., Connolly M., Weiss S. K., Donner E. J., Whiting S., Ronen G. M., Bello-Espinosa L., Wirrell E. C., Mohamed I. S., Dooley J. M., Carmant L. Does treatment have an impact on incidence and risk factors for autism spectrum disorders in children with infantile spasms? *Epilepsia*. 2015; 56 (6): 856-863. DOI: 10.1111/epi.12997.
11. Lesca G., Rudolf G., Labalme A., Hirsch E., Arzimanoglou A., Genton P., Motte J., De Saint Martin A., Valenti M. P., Boulay C., De Bellescize J., Kéo-Kosal P., Boutry-Kryza N., Edery P., Sanlaville D., Szeptowski P. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia*. 2012; 53(9): 1526-1538. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03559.x.
12. Berkvens J. J., Veugen I., Veendrick-Meekes M. J., Snoeijen-Schouwenaars F. M., Schelhaas H. J., Willemsen M. H., Tan I. Y., Aldenkamp A. P. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 11-16. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.057.
13. Simashkova N. V., Klyushnik T. P., Yakupova L. P., Zvereva N. V., Koval' Zaitsev A. A., Zavadenko N. N., Manelis N. G., Taratina L. P. Clinical and biological aspects of autism spectrum disorders [Kliniko-biologicheskie aspekty rasstroistv *avtisticheskogo spectra* (in Russian)]. Moscow. 2016; 288 s.
14. Karlov V. A. Epilepsy in children and adults, women and men: A guide for doctors [Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2010; 720 s.
15. Belousova E. D., Ermakov A. Yu. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2014; 114 (4-2): 52-58.
16. Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997; 99: 560-566. DOI: http://dx.doi.org/10.1542/peds.99.4.560.
17. Canitano R., Zappella M. Autistic epileptiform regression. *Functional Neurology*. 2006; 21(2): 97-101. DOI: 10.1177/08830738050200010401.
18. Deonna T., Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 (Suppl 2): 79-82. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00697.x.
19. Trauner D. A. Behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 163-166. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.10.020.
20. Yurov I. Yu., Vorsanova S. G., Yurov Yu. B. Genomic and chromosomal diseases of the central nervous system [Genomnye i khromosomnye bolezni tsentral'noi nervnoi sistemy (in Russian)]. Moscow. 2014; 352 s.
21. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res.* 2011; 1380: 42-77. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.11.078.

22. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y. H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
23. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (1): 6-25. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025
24. Levisohn P. M., Mintz M., Hunter S. J., Yang H., Jones J. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2009; 50 (11): 2377-2389. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02197.x.
25. Schiemann-Delgado J., Yang H., de la Loge C., Stalvey T. J., Jones J., Legoff D., Mintz M. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol*. 2012; 27 (1): 80-89. DOI: 10.1177/0883073811417183.
26. Lagae L., Buyse G., Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure*. 2005; 14: 66-71. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.10.004.
27. Shchederkina I. O., Zavadenko N. N., Orlova E. V., Yakovleva V. N., Zavadenko A. N. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* (in Russian). 2015; 60 (4): 93-99.
28. Kozhevnikova V. Yu., Kalacheva I. O., Shprekher B. L. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo* (in Russian). 2010; 89 (3): 106-110.
29. Aniol V. A., Novitskaya Yu. A., Borodina T. N., Bukreeva T. V., Lazareva N. A., Moiseeva Yu. V., Onufriev M. V., Stepanichev M. Yu., Yakovlev A. A., Gekht A. B., Granstrem O. K., Gulyaeva N. V. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russian). 2011; 111 (12): 68-73.

Сведения об авторе:

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., невролог, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)9369452. E-mail: zavadenko@mail.ru.

About the author:

Zavadenko Nikolay Nikolaevich – MD, PhD, Professor and Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, the Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)9369452. E-mail: zavadenko@mail.ru.

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЭПИЛЕПТОЛОГОВ СТРАН СНГ/ЕвРАЗЭС «ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ»

(30-31 октября 2017 г., Сочи)

VIII International Forum of epileptologists of the CIS/EurAsEC “Epileptology and Paroxysmal States”

(30-31 October, 2017, Sochi, Russian Federation)

В работе форума приняли участие ведущие ученые: epileptологи, неврологи, психиатры, нейрохирурги, нейрофизиологи, организаторы здравоохранения, представители фундаментальных медицинских наук Российской Федерации, стран СНГ/ЕвРАЗЭС и других стран.

Научная программа *Scientific Program*

30.10.2017 — Понедельник (*Monday*)

Заседание 1. Пленарное.

Session 1. Plenary.

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

Co-chairs: *The Chairman of All-Russian Society of neurologists, Full member of the Russian Academy of Medical Sciences E. I. Gusev; Corresponding member of*

the Russian Academy of Medical Sciences V. A. Karlov; President of Russian League Against Epilepsy, Professor G. N. Avakyan; Chairperson of Public Association «Antiepileptic League» of R. Belarus T. V. Dokukina; President of Uzbekistan League Against Epilepsy Professor E. N. Madzhidova; President of Moldovan League Against Epilepsy, Vice-President of the Academy of Sciences of Moldova St. A. Groppa.

Заседание 2. Диагностика эпилепсий и эпилептических синдромов.

Session 2. Diagnosis of epilepsy and epileptic syndromes.

Председатели: М. Н. Авагян (Р. Армения), С. Г. Бурд (Россия), Н. А. Шнайдер (Россия).

Co-chairs: *M. N. Avagyan (R. Armenia), S. G. Burd (Russia), N. A. Schnider (Russia).*

Заседание 3. Лечение эпилепсии и пароксизмальных состояний.

Session 3. Treatment of epilepsy and paroxysmal states.

Председатели: А. В. Лебедева (Россия), Л. В. Липатова (Россия), Н. Н. Маслова (Россия), И. Г. Рудакова (Россия).

Co-chairs: *A. V. Lebedeva (Russia), L. V. Lipatova (Russia), N. N. Maslova (Russia), I. G. Rudakova (Russia).*



Обсуждение. Заключение.
Discussion. Conclusion.

31.10.2017 — Вторник (Tuesday)
Заседание 4. Образовательная программа.

Session 4. Школа эпилептолога. Клиническая эпилептология.
Educational program for epileptologists. Clinical epileptology.

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

Co-chairs: P. N. Vlasov (Russia), T. A. Voronina (Russia), V. I. Guzeva (Russia), St. A. Groppa (Moldova).

Заседание 5. Образовательный симпозиум. Базисная противосудорожная терапия. Вопросы дифференцированной стартовой терапии.

Session 5. Educational symposium. Basic antiepileptic therapy. Problems of differential starting therapy.

Председатели: Г. Н. Авакян (Россия), В. И. Гузева (Россия).

Co-chairs: G. N. Avakyan (Russia), V. I. Guzeva (Russia).

Заседание 6. Детская эпилептология.
Session 6. Pediatric epileptology.

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

Материалы форума

Co-chairs: E.D. Belousova (Russia), V.I. Guzeva (Russia), N.N. Zavadenko (Russia), E.N. Madzhidova (Uzbekistan), N.A. Schneider (Russia).

Заседание 7. Предхирургическая подготовка к лечению больных эпилепсией и хирургическое лечение эпилепсии.

Session 7. Presurgical preparation and surgical treatment of patients with epilepsy.

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

Co-chairs: G.N. Avakyan (Russia), S.K. Akshulakov (Kazakhstan), V.A. Karlov (Russia), A.A. Sufianov (Russia).

Обсуждение. Заключение. Выдача сертификатов участникам форума.

Distribution of Certificates to the Forum Participants.



© Карлов В.А., 2017
DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.076-085

ISSN 2077-8333

УЧЕНИЕ ОБ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ. ЗАСЛУГА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НАУЧНОЙ ШКОЛЫ

Карлов В. А.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Резюме

В зарубежной литературе в механизме эпилептогенеза основное значение придается взаимоотношению эпилептического очага и нервной сети. Заслугой отечественной нейрофизиологической и клинической школы является концепция про- и противозэпилептических систем. Приведены результаты 50-летних экспериментальных и клинических исследований, показывающих ключевую роль про- и противозэпилептических систем в эпилептогенезе. В частности, впервые объяснено, почему про лавинообразном нарастании противозэпилептических препаратов на фармацевтическом рынке в принципе они не могут предупредить развитие эпилептических припадков как проявления эпилепсии при поражениях мозга.

Ключевые слова

Проэпилептические системы, противозэпилептические системы, отечественная нейрофизиологическая и эпилептологическая школы.

Статья поступила: 08.11.2017 г.; **в доработанном виде:** 28.11.2017 г.; **принята к печати:** 25.12.2017 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Карлов В. А. Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 76-85. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.076-085.

THE CONCEPT OF THE “EPILEPTIC SYSTEM” IS CREDITED TO RUSSIAN MEDICAL SCIENCE

Karlov V. A.

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Summary

In the international literature, the nature of epileptogenesis is largely viewed through the relations between the epileptic focus and the nervous system. The Russian national neurophysiological and clinical science proposed the concept of pro- and anti-epileptic systems. The results of 50-year experimental and clinical studies fully confirmed this theory; some of the results are presented in this report. Among other aspects, for the first time, we explain why the avalanche of antiepileptic drugs in the pharmaceutical market cannot prevent the development of epileptic seizures resulted from the epileptic forms of brain damage.

Key words

Pro-epileptic systems, anti-epileptic systems, National neurophysiological science, epileptology.

Received: 08.11.2017; **in the revised form:** 28.11.2017; **accepted:** 25.12.2017.

Conflict of interests

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

For citation

Karlov V. A. The concept of the "epileptic system" is credited to Russian medical science. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya].* 2017; 9 (4): 79-85 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.076-085.

Corresponding author

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

E-mail address: v_karlov@barnsly.ru (Karlov V. A.).

Представление о возможности возникновения в мозговой ткани локусов, обладающих чрезмерной возбудимостью, возникло в английской неврологической школе задолго до введения в исследовательскую и клиническую практику метода регистрации биоэлектрической активности головного мозга – электроэнцефалографии (ЭЭГ). Н. Jackson, впервые использовавший эпилепсию как модель для изучения функциональной организации головного мозга человека, проявился и в другом качестве, именно им была сформулирована концепция сущности самой эпилепсии: где и что происходит – в мозговой коре возникает внезапный чрезмерный и быстрый разряд (1870). Незадолго до этого другой известный английский ученый Todd (1849) описал электрические разряды при эпилепсии и на этой основе представил электрическую концепцию функционирования мозга у здоровых и больных. Jackson, присоединившись к этому представлению, пошел дальше: он представил электрический процесс в нервной системе следствием биохимических процессов и впервые применил слово «ток» (corrent) для описания трансмиссии «химических» разрядов (Reynolds E., 2007). Следующий принципиальный этап развития проблемы эпилептогенеза связан с именами двух великих нейробиологов – один из них Ramon y Cajal, другой – Golgi, авторов соответственно синаптической теории и теории нервной сети, получивших за свои исследования нервной системы (НС) в 1906 г. Нобелевскую премию. Ramon y Cajal придавал основное значение как в норме, так и в патологии процессам, происходящим в синапсах (и на этой основе обосновал глобальную концепцию структурно-функциональной организации НС – экономия пространства, времени и объема), Golgi – процессам в нервной сети (облегчение и задержка). Это вызвало массивную дискуссию с участием крупных неврологов мира. Тогда победил Ramon y Cajal. Однако в дальнейшем именно в связи с изучением эпилепсии появились данные, что фактически играют роль про-

цессы, происходящие как в синапсах, так и в нервной сети. При этом первые представлены главным образом в эпилептогенном очаге, а вторые – регионарно. Нервная сеть – это функционально и анатомически связанный, билатерально представленный комплекс кортикальных и субкортикальных структур и регионов головного мозга, где изменение активности в какой-либо части действует на активность всех ее частей (Spencer S. S., 2002). Поскольку нервная сеть – именно сеть, трудно было представить возможность не глобальных, а регионарных ее изменений. Однако с появлением современных методов нейровизуализации, позволивших обнаружить регионарные и полирегионарные микроструктурные изменения серого и белого вещества головного мозга, в т.ч. и при идиопатической эпилепсии, такая возможность не исключается, хотя это уже противоречит вышеприведенному определению нервной сети, предполагающему изменение всех ее частей. Концепция нервной сети удобна для объяснения пластичности мозга, но не объясняет многих относящихся к эпилепсии фактов, в частности, почему при наличии эпилептогенного поражения и даже эпилептиформной активности в ЭЭГ субъект может быть практически здоровым. Она не объясняет также безрезультатности использования противоэпилептических препаратов для предупреждения развития припадков у пациентов с факторами риска по эпилепсии, включая наличие эпилептических очагов. Чтобы объяснить это, мы должны рассмотреть следующий этап развития нейрофизиологии эпилепсии, созданный в основном советской, российской нейрофизиологической школой. Это – концепция эпилептических систем.

У ее истоков стояли крупнейшие физиологи И.А. Бернштейн и П.К. Анохин, предложившие системный подход к анализу движений (1947 г. и последующие годы). Функциональные системы образуются для достижения конкретной цели. Цель

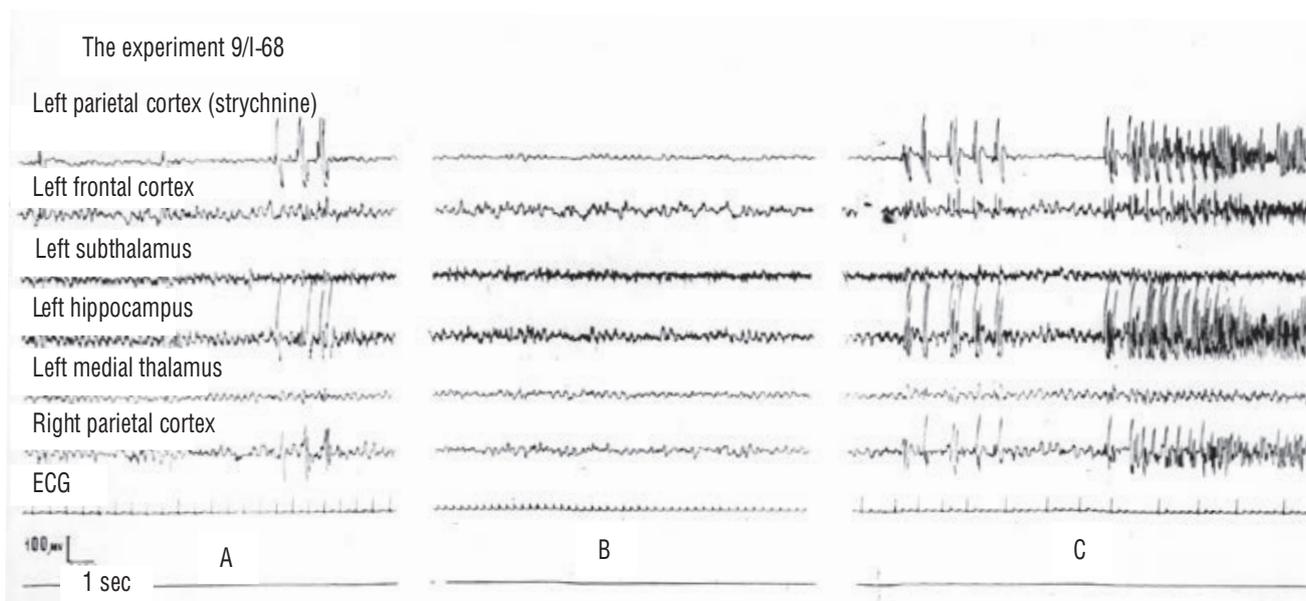


Рисунок 1. Влияние асфиксии на эпилептическую активность.

A – Фон. Эпилептическая активность в левой теменной коре (стрихнин). B – 30 сек. после начала асфиксии. C – 2 мин. после окончания асфиксии: нарастание интенсивности спайковой активности, начало клинического припадка.

Figure 1. The effect of asphyxia on epileptic activity.

A – Background. The epileptic activity in the left parietal cortex (strychnine). B – 30 sec after the onset of asphyxia. C – 2 min after the end of asphyxia: an increase in the spike activity and the onset of a clinical seizure.

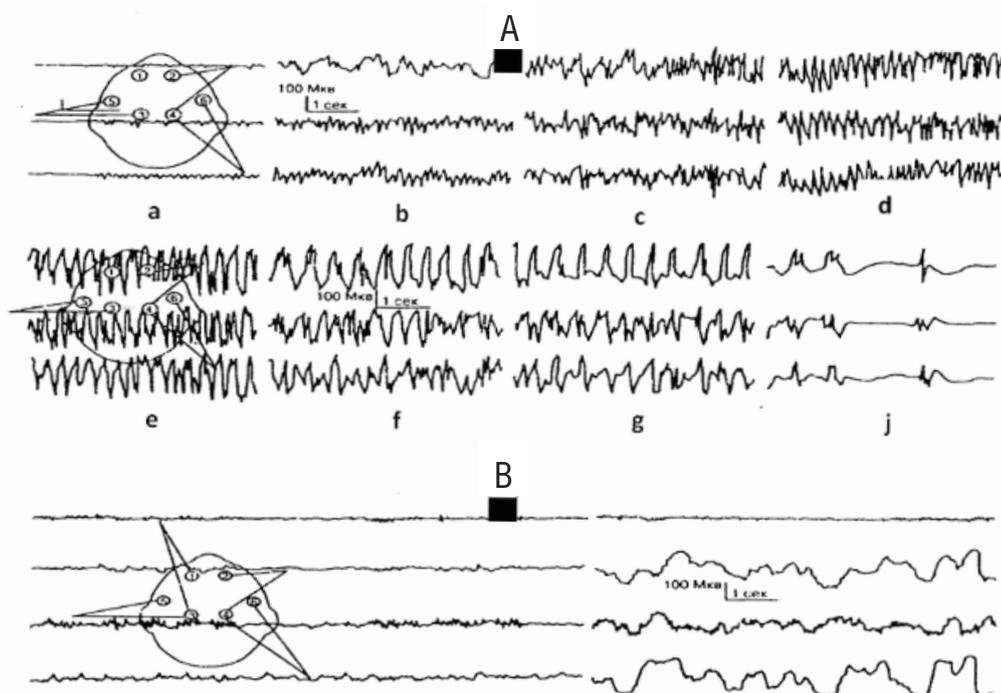


Рисунок 2. Наблюдение, относящееся к 1968 г.

Суперрезистентный эпилептический статус генерализованных судорожных припадков. ИВЛ, мышечные релаксанты. A a,b,c – тоническая фаза припадка, рекрутинг феномен; e,f,g,j – трансформация островолновой активности в спайк – медленноволновую, перевод тонической фазы приступа в клоническую. B – блокирование рекрутинг-ритма медленной активностью.

Figure 2. Observation made in 1968.

Super-resistant status epilepticus with generalized convulsive seizures. ИВЛ, muscle relaxants. A – a, b, c – the tonic phase of the seizure, the recruiting phenomenon; e, f, g, j – transformation of the acute wave activity into the spike-slow wave form, transformation of the tonic phase into the clonic phase. B – blocking of the recruiting rhythm by the slow activity.

инвариантна, способы достижения ее различны. Важнейшим звеном функциональной системы является афферентация с периферии. Результат непрерывно считывается (акцептор действия) и корректируется центром. В патологии наряду с системами, реализующими те или иные болезненные явления, возникают антисистемы, препятствующие этому процессу. Так, хорошо изучены антиболевы системы: сегментарные, супрасегментарные и антиневротические, в особенности теория, предложенная советским психологом Д.Н. Узнадзе (1960), а также нейрофизиологом Ф.В. Бассиным (1968). Учение об эпилептических системах – про- и антиэпилептических – также разработано в СССР и России экспериментально: В.М. Окуджава (1969 г. и последующие годы), Г.Н. Крыжановский (1970-1990-е годы), В.А. Карлов и С.Е. Петренко (1980) и клинически: Т.С. Степанова и К.В. Грачев (1970-е годы), В.А. Карлов и Б.С. Овнатанов (1987-1997), В.А. Карлов и В.В. Гнездицкий (2000 г. и последующие годы), Г.Н. Авакян и соавт. (2010 г. и последующие годы).

В качестве комментария к указанным исследователям следует подчеркнуть большой вклад, помимо клиницистов, физиологов (П.К. Анохин), патофизиологов (Г.Н. Крыжановский), патоморфологов (Э.Л. Гербер) и биохимиков (Н.А. Смажнова).

Основные итоги исследования системного подхода к патогенезу эпилепсии были подведены к состоявшемуся в феврале 2010 г. в Санкт-Петербурге конгрессу, посвященному столетию Российской Противозэпилептической Лиги, в частности ознаменовавшимся торжественным выстрелом из пушки с Петропавловской крепости, который был поручен мне.

Наши исследования эпилептогенеза были начаты с конца 1960-х гг. и отрабатывались на экспериментальной и клинической модели эпилептического статуса (ЭС). Отправной точкой послужили:

1. Данные литературы – даже в «дофенобарбиталовую эпоху» при ЭС умирали далеко не все больные (Bourneville, 1874), следовательно, организм обладает некими защитными пртивоэпилептическими механизмами; недооцененные современниками исследования моего учителя Е.К. Сеппа (1935-1937), рассматривавшего эпилепсию как сложный процесс борьбы противоположных тенденций – патогенных и компенсаторных.

2. Относящаяся к 1967 г. наше уникальное наблюдение пациента с классической картиной травматической эпидуральной гематомы и клинически первично генерализованным судорожным ЭС, у которого поиск гематомы, согласно схеме Кронлейна, в типичных местах оказался безрезультатным, а на секции была обнаружена травматическая внутричерепная гематома лобного полюса левого полушария. Следовательно, в данном случае префронтальная кора имела прямое отношение к эпилептогенезу.

В экспериментальных и клинических исследованиях были обнаружены следующие защитные меха-

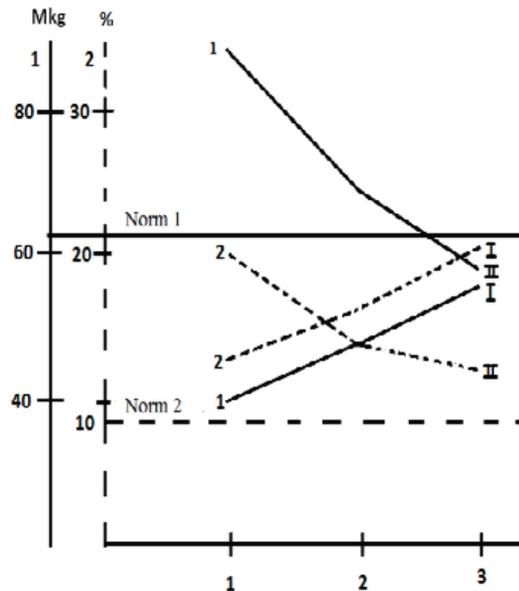


Рисунок 3. Система адаптации при эпилептическом статусе.

1 – уровень 17-оксикортикостероидов; 2 – уровень катехоламинов. I – первая группа больных, II – вторая группа пациентов. Нумерация по горизонтали – время исследования крови: 1 – во время статуса; 2 – после его устранения; 3 – перед выпиской.

Figure 3. The adaptation mechanism in the epileptic status. 1 – level of 17-oxycorticosteroids; 2 – level of catecholamines. I – the first group of patients, II – the second group of patients. The horizontal scale – time of the blood test: 1 – during the status; 2 – after its elimination; 3 – before patient discharge.

низмы: гиперкапния, блокирующая эпилептическую активность (рис. 1), медленная волна, встраивающая в рекрутирующий ритм тонической фазы ГТК припадка и переводящая его в спайк-волновый паттерн, и, таким образом, трансформирующая жизнеугрожающую тоническую фазу приступа (рис. 2 A a,b,c,d) в менее опасную клоническую (рис. 2 A e,f,g,j). Недостаточность системы адаптации – глюкокортикоидной и адреналовой (рис. 3). Последний рисунок отражает результат сравнения лабораторных и клинических данных, согласно которым пациенты разделились на две группы. В первой группе (22 человека; возраст пациентов – более 40 лет) течение эпилепсии – тяжелое ($4,3 \pm 0,2$ по шкале от 0 до 5). Вторая группа (девять человек) включала пациентов молодого возраста с мягким течением эпилепсии ($2,7 \pm 0,3$ по шкале от 0 до 5). Данные, полученные в первой группе, демонстрируют парадоксальный ответ 17-оксикортикостероидов и недостаточный уровень катехоламинов, а также тенденцию к медленной нормализации, в то время как во второй – адекватный ответ и своевременную устойчивую нормализацию показателей.

Тип очага в сенсомоторной коре	Состояние орбито-фронтальной коры	Время появления на ЭЭГ пароксизмов после аппликации	Время появления судорог после аппликации	Тип припадка	Степень выраженности клинических проявлений	Состояние животного после развития приступа
Пенициллиновый	интактна	20 мин	30 мин	Джексоновский	Достаточно сильная	Без осложнений
То же	Электрокоагуляция	0,5-1 мин	1-2 мин	Генерализованный	Сильная	Параличи
Алюминиевый	интактна	10-й день	28-30-й день	Джексоновский	Достаточно сильная	Часто с летальным исходом
То же	стимуляция	То же	32-34*й день	Двигательные автоматизмы	Слабая	Паралич конечностей
»»	Электрокоагуляция	8-10-й день	12-15-й день	Генерализованный	Сильная	Летальный исход

Таблица 1. Характеристика судорожного приступа в зависимости от функционального состояния орбитофронтальной коры [В.А. Карлов, С.Е. Петренко, 1980].

Table 1. Types of seizure at different functional states of the orbitofrontal cortex [V.A. Karlov, S.E. Petrenko, 1980].

Нами были проведены эксперименты по изучению влияния функционального состояния орбитофронтальной коры на epileптогенный сенсомоторный очаг в острых (пенициллин) и хронических (алюминиевый крем) опытах. Результаты представлены в **таблице 1**. Регистрировалась клиническая картина и ЭЭГ. После вызревания epileптогенного очага животные с пенициллиновым фокусом были подвергнуты коагуляции орбито-фронтальной коры. В другой серии экспериментов часть животных с алюминиевым очагом была подвергнута электростимуляции, а другая часть – коа-

гуляции орбито-фронтальной коры. Из таблицы следует, что стимуляция орбитофронтальной коры замедляла epileптогенез и облегчала характер припадков. Наоборот, элиминация орбитофронтальной коры стимулировала epileптогенез и приводила к смертельным исходам в результате припадков.

В экспериментальных и клинических исследованиях нами обнаружены защитные антиэпилептические механизмы:

1. Гуморальные (гиперкапния в тонической фазе ГТК припадка);

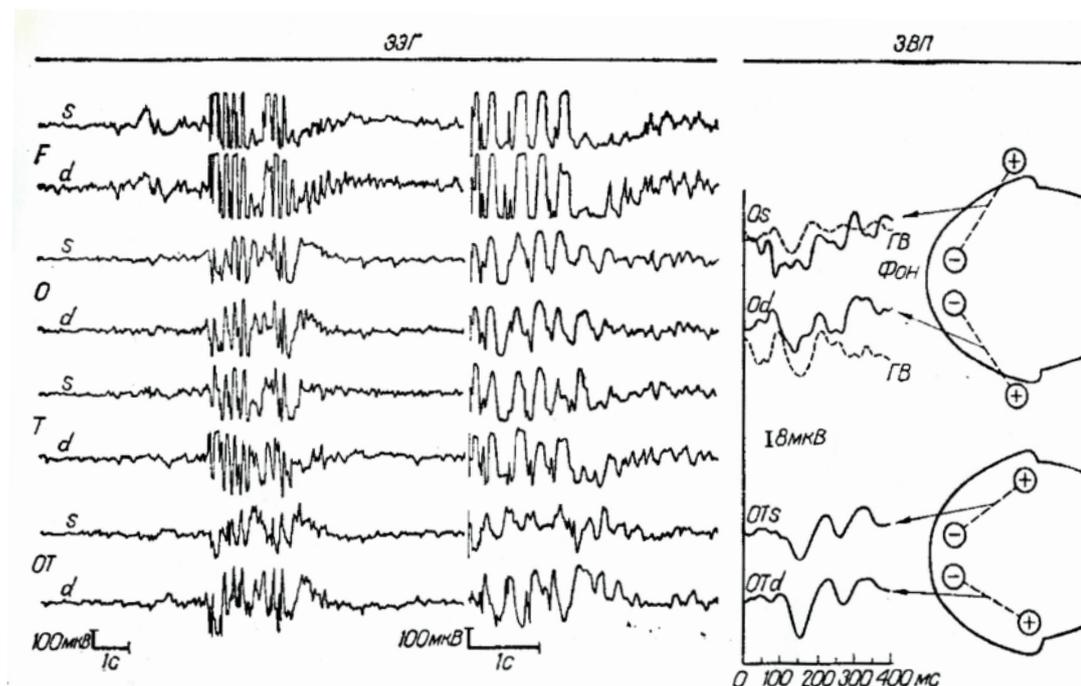
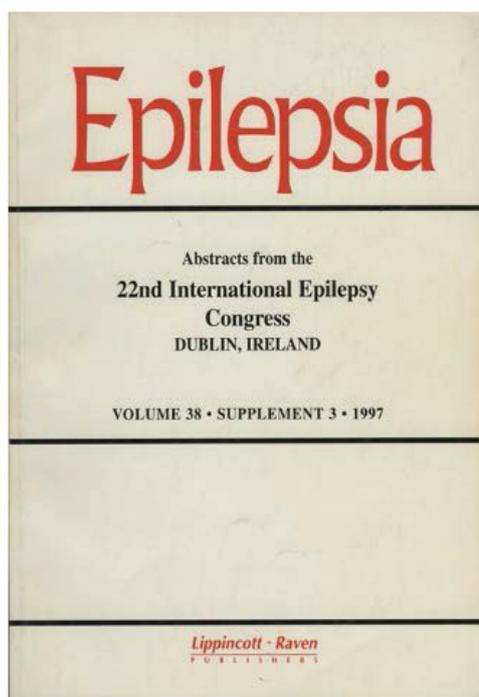


Рисунок 4. Зрительные вызванные потенциалы (справа) у пациента с абсансной активностью в ЭЭГ (слева). Варяженная асимметрия ранних компонентов (1987).

Figure 4. Visual evoked potentials (right) in a patient with the absence activity on the EEG (left). Obvious asymmetry of the early components (1987).



Epilepsy with a Combination of Absence and Focal Activity on the EEG. VA Karlov, BS Ovnatanov, TG Zubakina (Moscow Medical Stomatological Inst., Moscow, Russia)

Purpose: To determine the interaction of focal and absence activity in patients with these types of activity on the EEG.

Methods: Clinical and encephalographic (EEG, mapping, visually evoked potentials/VEP/).

Results: Two groups of patients were investigated. First group included 167 patients with partial seizures and the second group included 73 patients with generalised seizures. 9 and 10 patients with combination of focal and absence activity on EEG were identified for both groups respectively. In 13 patients VEP showed clear asymmetry: confluence of components, their transformation in sharp-wave and spike-wave on the side of epileptic focus. This gives the reason to suggest pathogenetic correlation between focal and absence activity, possibly with instant generalisation of focal epileptic activity.

Conclusions: In 12.5% of epileptic patients the combination of EEG focal and absence epileptic activity with typical changes of VEP on the side of epileptic focus was revealed. This indicates the pathogenetic correlation between focal and absence activity.

Рисунок 5. Публикация в журнале МПЭЛ "Epilepsia" (1997).

Figure 5. Publication in the "Epilepsia" journal of the International League against Epilepsy (1997).

2. Нейрофизиологические (перевод рекрутирующего островолнового ритма тонической фазы ГТКП в спайк-волновый ритм и трансформация в связи с этим жизнеугрожающей тонической фазы в более благоприятную клоническую);

3. Система адаптации (17-оксикортикостероиды и катехоламины).

Эти данные были детально представлены на лекции, прочтенной мною на V London-Innsbruck коллоквиуме в Лондоне в апреле 2015 г.

Параллельное направление наших исследований – изучение эпилептических систем. В качестве модели был взят абсанс, где спайк является выражением эпилептического возбуждения, а послеспайковая медленная волна – ингибирования.

В 1987 г. нами совместно с В. С. Овнатановым были проведены исследования по изучению вызванных зрительных потенциалов у больных с абсансной ак-

тивностью в ЭЭГ. Впервые была обнаружена грубая асимметрия ранних компонентов ВП, что однозначно указывало на происхождение абсанса не из срединных структур, как это было принято считать, а из медиобазальной мозговой коры (**рис. 4,5**).

Дальнейший этап этих исследований проводился совместно с В. В. Гнездицким (Институт неврологии РАМН, ныне Научный центр неврологии РАН), применялся метод многошаговой дипольной локализации (МДЛ).

Вначале нами было исследовано 26 пациентов с абсансными формами эпилепсии, 29 с ГТКП и 26 с парциальной эпилепсией – все с наличием коррелятов абсансов в ЭЭГ. Результаты представлены в **таблице 2**.

Также нами было показано, что при одной и той же локализации эпилептогенного очага могут формироваться разные эпилептические системы, что, в свою очередь, обуславливает возникновение различных

Зона локализации по МДЛ	Компоненты пик-волнового комплекса	
	Спайк	Медленная волна
Лобная область	53%	81%
Таламус, ствол	9%	10%
Височная (мелиальные отделы, теменная)	38%	9%

Таблица 2. Сопоставление локализации спайка и медленной волны при ЭЭГ коррелятах абсанса.

Примечание. МДЛ – многошаговая дипольная локализация.

Table 2. Localizations of spikes and slow waves in the EEG "correlates" of the absence.

Note. MDL is a multi-step dipole localization.



Рисунок 6. Фрагмент ЭЭГ того же больного. ЭЭГ паттерн абсанса. Опережение на 100 мс дебюта спайкволновой активности в лобных отведениях.

Figure 6. Fragment of the EEG of the same patient: the pattern of absence. An advance of 100 ms of the spike-wave activity debut in the frontal leads.

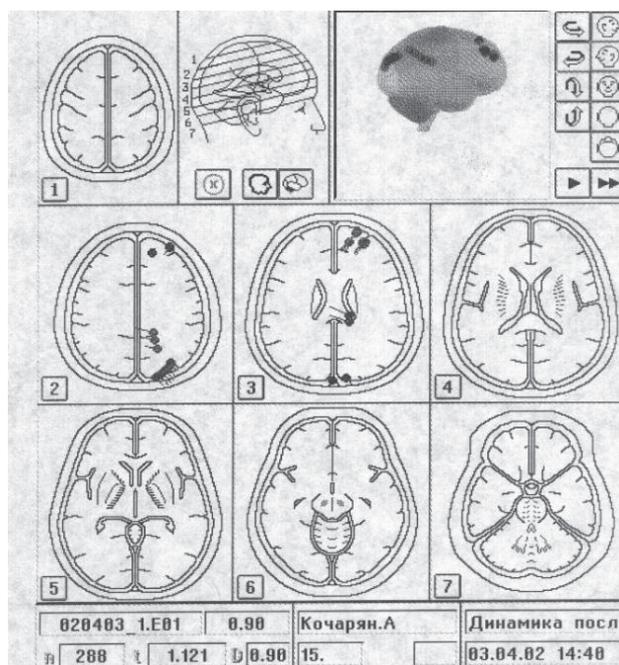


Рисунок 7. Трехмерная локализация спайковой активности в фоне.

Figure 7. Three-dimensional localization of spike activity on the background.

форм эпилепсии и типов эпилептических припадков. Ниже представлены фрагменты ЭЭГ и данные МДЛ-исследования двух пациентов с гипомоторными припадками («замирания»). Первое наблюдение относится к 16-летнему юноше (рис. 6, 7), второе к 14-летней девочке (рис. 8). В частности, уже на обычной ЭЭГ (см. рис. 6) можно видеть опережающее, примерно на 100 мс, появление спайка в лобных отведениях.

В целом анализ результатов наших 50-летних клинико-ЭЭГ наблюдений в свете международных публикаций позволяет выделить следующие типы эпилептических систем при префронтальных очагах:

1. *Первичная корково-таламическая генерализация.* ЭЭГ паттерн – типичный абсанс. Вариантом этой системы является отсутствие эпилептогенного очага в общепринятом смысле этого слова при наличии множественных эктопированных нейронов в префронтальном регионе (Janz, 2004). Таламус в этих случаях является структурой, обеспечивающей режим функционирования множественных эктопированных нейронов в виде генерализованных синхронных и синфазных разрядов. Таким образом, создается своего рода функциональный очаг;

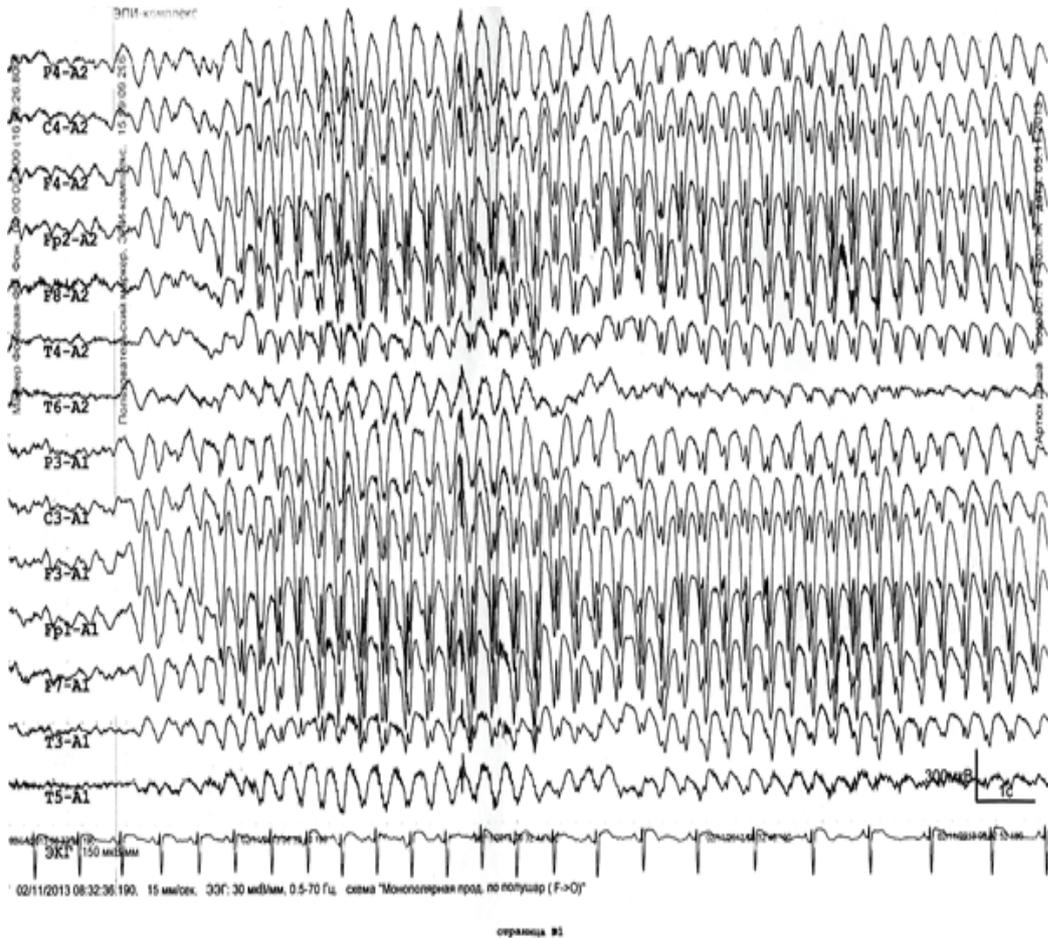


Рисунок 8. Фрагмент ЭЭГ девочки 8 лет с фармакорезистентной детской абсансной эпилепсией.

Figure 8. Fragment of the EEG of a 8 y.o. girl with pediatric drug-resistant absence epilepsy.

2. Система быстрой вторичной кортико-таламической генерализации, опосредованная транскаллозально. ЭЭГ-паттерн – атипичный абсанс;

3. Система билатеральной регионарной лобно-таламической реверберации. ЭЭГ паттерн – регионарный абсанс (Shorvon S., Walker M. 2005): «сложный парциальный абсанс»;

4. Латерализованная кортико-субкортикальная система. ЭЭГ паттерн – односторонняя или преимущественно односторонняя фокальная эпилептическая активность.

Ниже представлен фрагмент ЭЭГ 8-летней девочки с резистентной абсансной эпилепсией (см. рис. 8), на котором демонстрируется необычный коррелят абсанса, сочетающий в себе черты типичного и атипичного абсансов. Это указывает на одновременное действие двух разных эпилептических систем: генерализация через таламус и одновременно транскаллозально.

Wolf предложил концепцию «системных эпилепсий» (systemic epilepsy) (2005). Впоследствии, в 2009 г., а затем в 2012 г. Avanzini совместно с другими эпилептологами выдвинул гипотезу, согласно которой «некоторые формы эпилепсий – «системные эпилепсии» (SysEs). SysEs приводит к функциональным результатам, которые не могут быть получены

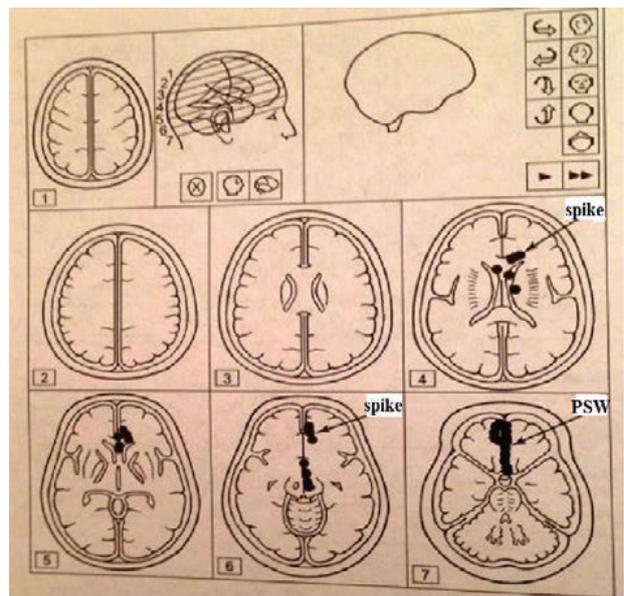


Рисунок 9. МДЛ. Диссоциация компонентов спайк-волнового комплекса по вертикали и горизонтали: Sp – спайк, PSW – послеспайковая медленная волна.

Figure 9. MDL. Dissociation of the spike-wave complex vertically and horizontally: Sp – spike, PSW – post-spike slow wave.

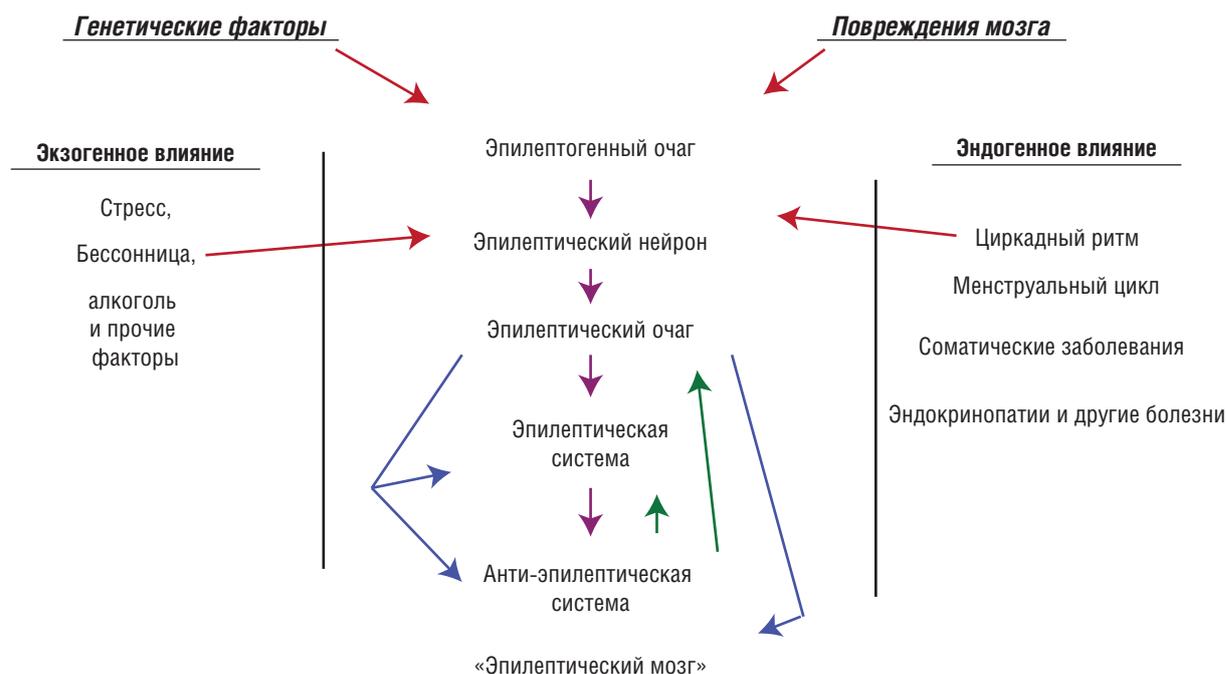


Рисунок 10. Взаимодействие эпилептического очага с про- и противозепилептическими системами, генетических факторов и повреждений мозга на фоне экзогенных и эндогенных влияний.

Figure 10. Interaction of the epileptic focus with pro- and anti-epileptic systems associated with genetic variations and brain damage on the background of exogenous and endogenous factors.

вследствие патологической активности только одного ее элемента. Следует заметить, что это положение полностью соответствует концепции П.К. Анохина о функциональных системах. Согласно Avanzini с соавт., полученные данные подтверждают идею о том, что триггерная зона с вовлечением таламо-кортикальной системы имеет определенное генетическое предрасположение к эпилептогенной активности. Эта гипотеза послужила предметом обсуждения после предложенной дефиниции эпилепсии Fischer, согласно которой эпилепсия является следствием стойкого предрасположения к генерации приступов.

Наши данные показывают, что по сути все эпилепсии являются системными эпилепсиями, так как для того чтобы развилась эпилепсия как болезнь, необходимо не только эпилептогенный очаг, но и должна сформироваться эпилептическая система. Организация эпилептических систем и соответствующая клиническая картина могут быть очень разными, даже если они исходят из одного и того же эпилептического очага.

Со времен Gastaut & Willams-Fischer (1959), известно, что в комплексе спайк-волна спайк отражает эпилептическое возбуждение, а послеспайковая медленная волна – ингибирование. Однако о структурах, формирующих послеспайковую медленную волну, не было данных.

Кардинальным фактом специальной серии наших исследований является открытие диссоциации спайка и послеспайковой медленной волны: по вертика-

ли – спайк располагается в средних отделах лобного полюса и срединных срезах префронтальной коры, медленная волна – в орбитофронтальной коре (Карлов В. А., Гнездицкий В. В., 2000), что в англоязычной литературе было показано позже (Holms M. D. et al., 2004). Затем нами была обнаружена диссоциация спайка и послеспайковой ингибиторной медленной волны по горизонтали: независимо от латерализации спайка медленная волна всегда располагается в орбитофронтальной коре слева (у правой) или билатерально (рис. 9). Таким образом, нами было показано, что ключевым элементом системы антиэпилептической защиты является префронтальная медиобазальная кора полушария, ответственного за символические процессы. Это отражает главенствующую роль указанной структуры как управляющей системы мозга.

В последние десятилетия отмечается лавинообразное нарастание количества противозепилептических препаратов на фармакологическом рынке. Однако результат весьма скромный. Согласно известному исследованию Kwan & Brodie (2000), при адекватном применении препаратов первой, второй и третьей очереди выбор эффект достигается у 63% пациентов, то есть фармакорезистентными остаются 37%. Соответственно данным более поздних исследований Kwan с соавт. (2013), эффективность с использованием новейших АЭП при тех же условиях едва достигала 71%. Соответственно хирургическое лечение эпилепсии всегда будет альтернативой фар-

макотерапии эпилепсии. В то же время нейрохирургия эпилепсии – это не только альтернативный метод лечения больных эпилепсией, но и важнейший инструмент изучения функциональной организации головного мозга.

Стратегическим этапом на этом пути явилась созданная отечественными учеными еще в 1980-х годах концепция функциональных систем: патогенетической – эпилептической и защитной – противозпилептической. Это обосновывает дальнейшие возможности хирургического лечения эпилепсии двумя принципиально разными способами воздействия – деструктивными, направленными на разрушение эпилептической системы, и стимулирующими, активирующими систему противозпилептической защиты (рис. 10).

Для реализации эпилептических припадков необходимо: 1) формирование системы, обеспечивающей сток эпилептической активности за пределы эпилептического очага с вовлечением субкортикальных структур; 2) недостаточность системы противозпилептической защиты. Нами показано, что концепция эпилептических систем объясняет отсутствие у ряда субъектов эпилепсии даже при наличии у них зарегистрированного в ЭЭГ эпилептического очага – защитные механизмы не позволяют сформироваться эпилептической системе. А поскольку не сформирована эпилептическая система, нет и субстрата для действия противозпилептических препаратов. Иными словами: нет эпилептической системы – нет припадков, нет и профилактического влияния АЭП!

Сведения об авторе:

Карлов Владимир Алексеевич – профессор кафедры неврологии Московского Государственного Медико-стоматологического Университета, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, дипломант Международного библиографического института. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: v_karlov@barnsly.ru.

About the author:

Karlov Vladimir Alekseevich – Professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Corresponding member of RAS, Honored scientist of the Russian Federation, Award winner of the International bibliographic Institute. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: v_karlov@barnsly.ru.

© Коллектив авторов, 2017
DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095

ISSN 2077-8333

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА

Пароникян Р. Г.¹, Саркисян Р. Ш.², Авагян М. Н.³,
Григорян М. С.¹, Пароникян А. Д.⁴

¹ Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной Академии Наук (НАН) РА, Ереван

² Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА, Армения, Ереван

³ Институт хирургии Микаелян, Армения, Ереван

⁴ Американский университет Армении, Ереван

Резюме

Цель исследования – оценка возможности использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для выявления направленности изменения интегративного состояния организма крыс под влиянием аналептика и судорожного агента коразола и известных противосудорожных препаратов фенобарбитала (люминала) и диазепама. **Материалы и методы.** Проведены шесть серий экспериментов с 90-минутной регистрацией интегративного состояния животных в норме, после введения коразола (50 мг/кг, подкожно), после введения люминала (40 мг/кг, внутривенно) и диазепама (2 мг/кг, внутривенно), а также после сочетанного введения люминала и коразола, диазепама и коразола. Для регистрации и анализа сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в программной среде Lab-View был разработан комплексный пакет программ. **Результаты.** Сигналы аппаратного комплекса «Биоскоп» меняются по-разному после введения коразола, люминала или диазепама. Вместе с тем из всех использованных показателей наиболее чувствительным к разным экспериментальным условиям оказалось спектральное распределение ВВ-интервалов сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». После инъекции коразола в спектральном распределении межпиковых ВВ-интервалов формируется выраженный пик в области частоты 0,3 кол./мин., который, возможно, отражает эпилептиформное состояние организма животного. После сочетанного введения люминала и коразола, а также диазепама и коразола спектральное распределение межпиковых ВВ-интервалов приближается к контрольному виду, что указывает на эффективность использованных противосудорожных препаратов. **Заключение.** Проведенное исследование выявило целесообразность применения аппаратного комплекса «Биоскоп» для экспресс-оценки типа и дозы противосудорожных препаратов для купирования эпилептиформных состояний организма.

Ключевые слова

Аппаратный комплекс «Биоскоп», эпилептиформные состояния, коразол, фенобарбитал, диазепам.

Статья поступила: 06.11.2017 г.; в доработанном виде: 29.11.2017 г.; принята к печати: 26.12.2017 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., Саркисян Р. Ш., Авагян М. Н., Григорян М. С., Пароникян А. Д. Неинвазивная оценка эффективности использования некоторых препаратов для купирования эпилептиформных состояний организма. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 86-95. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095.

NON-INVASIVE ASSESSMENT OF ANTI-SEIZURE DRUGS AND THEIR ABILITY TO PREVENT EPILEPTIFORM CHANGES

Paronikyan R. G.¹, Sarkisyan R. Sh.², Avagyan M. N.³, Grigoryan M. S.¹, Paronikyan A. D.⁴

¹ 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

² The Institute of Physiology after L. A. Orbeli NAS RA, Armenia, Yerevan

³ The Institute of Surgery Mikaelyan, Armenia, Yerevan

⁴ American University of Armenia, Yerevan

Summary

*The aim of the study is the assessment of possibility of using «Bioscope» device to detect the direction of changes in the integrative state of organism of rats under the influence of analeptic and convulsive agent of corazole, and known anticonvulsant medicaments the Phenobarbital, luminal, and diazepam. **Materials and methods.** Six series of experiments were performed with a 90-minute recording of integrative state of animals in the norm, after injection of corazol (50 mg/kg, subcutaneously), after injection of luminal (40 mg/kg, intraperitoneally) and diazepam (2 mg/kg, intraperitoneally), as well as after combined injection of luminal and corazole, diazepam and corazole. To record and analyze the signals of Bioscope device, a comprehensive software package was developed in the LabView software environment. **Results.** Signals of «Bioscope» device are changed differently after injection of corazole, luminal or diazepam. At the same time, among all used indicators, the spectral distribution of BB-intervals of «Bioscope» signals turned out to be the most sensitive to different experimental conditions. After injection of corazole, a pronounced peak in the frequency range of 0.3 osc/min is formed in the spectral distribution of inter-peak BB-intervals, which, perhaps, reflects the epileptiform state of the animal's organism. After combined injection of luminal and corazole, as well as diazepam and corazole, the spectral distribution of inter-peak BB-intervals approaches the control type, which indicates the effectiveness of used anticonvulsants medicaments. **Conclusion.** The conducted research revealed the expediency of using the «Bioscope» device complex for rapid assessment of the type and dose of anticonvulsant medicaments for interruption of epileptiform states of the organism.*

Key words

«Bioscope» device, epileptiform states, corazole, phenobarbital, diazepam.

Received: 06.11.2017; **in the revised form:** 29.11.2017; **accepted:** 26.12.2017.

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., Sarkisyan R. Sh., Avagyan M. N., Grigoryan M. S., Paronikyan A. D. Non-invasive assessment of anti-seizure drugs and their ability to prevent epileptiform changes. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (4): 86-95 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095.

Corresponding author

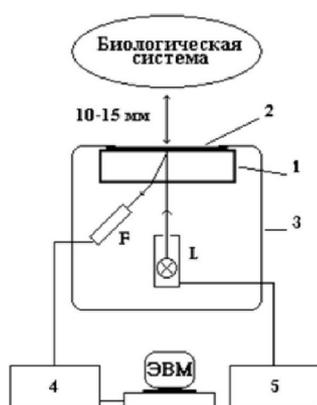
Address: pr. Azatutyan, 26, Erevan, Armeniya, 0014.

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

Введение

В Институте тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения (НАН РА) в течение многих лет проводились исследования по вы-

явлению новых соединений, обладающих противосудорожной активностью. Были выявлены высокоэффективные противосудорожные (противоэпилептические) соединения среди пиранотиенопиримидинов, тиенопиримидинов, морфолинопропанолов, бензохиназолонов, гидантоинов аминокислот и т.д.



- 1 – стеклянная пластина;
- 2 – непрозрачный покрывающий материал (черная бумага);
- 3 – металлический корпус;
- 4 – усилитель;
- 5 – блок питания;
- L – полупроводниковый лазер;
- F – фотоприемник;
- ЭВМ – система регистрации.



Рисунок 1. Конструкция аппаратного комплекса «Биоскоп».

Figure 1. Design of the «Bioscope» device complex.

[1-5]. Введен в медицинскую практику противоэпилептический препарат 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид (не зарегистрирован в РФ). Ряд других препаратов находится на стадии доклинических испытаний [6,7].

При поиске новых, более активных и менее токсичных соединений на стадии доклинических испытаний является актуальным использование простых, доступных методов быстрой и надежной оценки направленности влияния препаратов на физиологическое состояние организма животных. В связи с этим особый интерес представляет аппаратный комплекс «Биоскоп», разработанный в Институте физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА [8]. На неодушевленные предметы, имеющие температуру окружающей среды, прибор не реагирует, однако в его показаниях формируются характерные осцилляции, если на некотором расстоянии от него расположить биологический объект.

Конструктивно аппаратный комплекс «Биоскоп» состоит из источника светового излучения, фотоприемника и датчика – стеклянной пластины, покрытой непрозрачным материалом (рис. 1). Источник излучения, стеклянная пластина и фотоприемник полностью изолированы от внешнего света покрывающим непрозрачным материалом и металлическим корпусом. Регистрируется интенсивность света, рассеянного от стеклянной пластины и покрывающего ее непрозрачного материала.

Различные биологические объекты в разной степени влияют на показания аппаратного комплекса «Биоскоп», вместе с тем сигналы аппаратуры меняются и при изменении физиологического состояния исследуемой системы.

Проведенные исследования показали, что в отличие от обычных приборов аппаратный комплекс «Биоскоп» дистанционно реагирует только на изменение целостного (интегративного) состояния организма [9,10]. В настоящее время получены данные, которые демонстрируют эффективность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» при изучении влияния

различных фармакологических препаратов, стрессорных воздействий, раннего прогнозирования зараженности белых крыс паразитами (*Trichinella spiralis*) [11], начала формирования рака кожи у белых мышей [12] и особенностей развития куриного эмбриона [13].

Любое изменение в характере функционирования организма приводит к изменению его целостного состояния и должно отражаться в показаниях аппаратного комплекса «Биоскоп». Поэтому основная цель настоящей работы заключалась в оценке возможности использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для выявления направленности изменения интегративного состояния организма крыс под влиянием аналептика и судорожного агента коразола, а также известных противосудорожных препаратов фенобарбитала (люминала) и диазепама.

Материалы и методы

Исследования проводились на беспородных белых крысах-самцах весом 180-220 г. Проведено шесть серий экспериментов с 90-минутной регистрацией интегративного состояния животных в норме, после введения коразола (50 мг/кг подкожно, на 13 крысах), после введения люминала (40 мг/кг внутрибрюшинно, на 10 крысах) и диазепама (2 мг/кг внутрибрюшинно, на 8 крысах), после сочетанного введения люминала и коразола в вышеуказанных дозах и путях введения, с использованием 10 крыс, а также диазепама и коразола в вышеуказанных дозах и путях введения, с использованием 8 крыс. Все препараты вводились в виде водного раствора.

Выраженность осцилляционных сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» зависит от расстояния до исследуемой биологической системы, поэтому для обеспечения неизменности расстояния от животных до датчика аппаратного комплекса «Биоскоп» (10-15 мм) они помещались в специальную камеру, которая ограничивала возможность их перемещения относительно датчика аппаратного комплекса «Биоскоп».

Краткие обозначения	Интерпретация
Первичные показатели	
<BB> (мин.)	Среднее значение ВВ-интервалов
Std_BB (мин.)	Дисперсия ВВ-интервалов
CV (%)	Коэффициент вариации ВВ-интервалов
RMSDD_BB (мин.)	Квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных пар ряда ВВ-интервалов
Max-Min (мин.)	Разница между максимальным и минимальным значениями ВВ-интервалов
Max/Min	Отношение максимального и минимального значениями ВВ-интервалов
AMo (%)	Амплитуда моды гистограммы ВВ-интервалов
Mo (мин.)	Мода гистограммы ВВ-интервалов
F=1/<BB> кол/мин	Средняя частота осцилляций сигналов Биоскопа
СПМ сигналов «Биоскопа» (FFT)	Спектральная плотность мощности сигналов Биоскопа
СПМ ВВ-интервалов (FFT_BB)	Спектральная плотность мощности ВВ-интервалов
Вторичные показатели	
A=AMo/(Max-Min)	
B=1/(Mo×(Max-Min))	
C=AMo/(2×Mo×(Max-Min))	
D – общее количество ВВ-интервалов, отнесенных к AMo	
E=AMo/Mo	

Таблица 1. Статистические показатели сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

Table 1. Statistical characteristics of the Bioscope signals.

Для регистрации и анализа сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в программной среде LabView был разработан комплексный пакет программ. В программе анализа рассчитывалось спектральное распределение сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Кроме того, по аналогии с методологией, которая используется для анализа межпиковых RR интервалов электрокардиографических сигналов [14,15], рассчитывались временные интервалы между последовательными пиками осцилляционных сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (ВВ-интервалы) и оценивалась их вариабельность. Для кривой последовательных ВВ-интервалов рассчитывались спектральные распределения. Вместе с тем для совокупности ВВ-интервалов рассчитывались 16 статистических показателей, отражающих характер зарегистрированных сигналов. Из этих 16 показателей в качестве первичных условно были выделены 11, с использованием которых рассчитывались пять дополнительных (вторичных) показателей (**табл. 1**).

Рассчитывались относительные к контролю изменения статистических показателей. В последующем значения относительных изменений рассчитанных показателей усреднялись по всем животным. Достоверность отличия рассчитанных показателей в различных экспериментальных группах оценивалась с использованием критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Все работы с животными были проведены в полном соответствии с правилами «Европейской конвен-

BB (min)	0,083±0,008
Std_BB (min)	0,052±0,006
CV (%)	61,9±3,0
RMSDD_BB (min)	0,062±0,007
Max-Min (min)	0,370±0,049
Max/Min	22,3±2,1
AMo (%)	4,2±0,3
Mo (min)	0,041±0,003
F_BB (1/min)	14,8±1,4
FFT	0,14±0,03
FFT_BB	0,003±0,001
A	15,9±2,0
B	120,7±20,4
C	300,0±63,6
D	29,8±2,0
E	148,6±26,8

Таблица 2. Статистические показатели сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» организма крысы в норме.

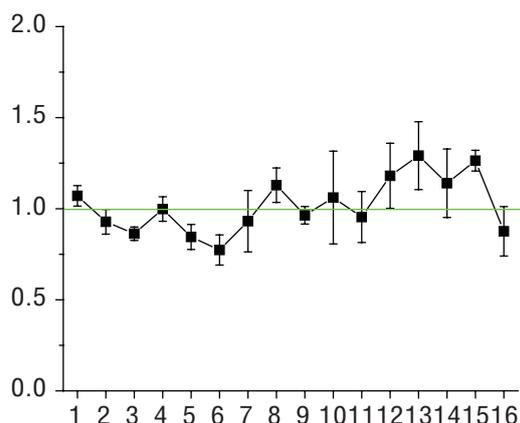
Примечание: обозначения согласно таблице 1.

Table 2. Statistical characteristics of the Bioscope signals in normal rats.

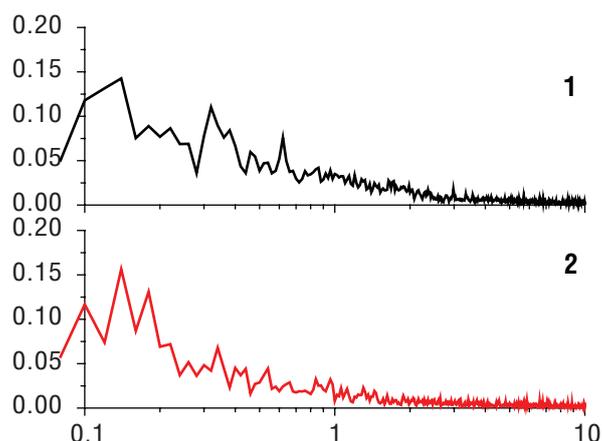
Note: the designations according to Table 1.

ции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU). Содержание и уход за животными осуществляли в соответствии с рекомендациями [16].

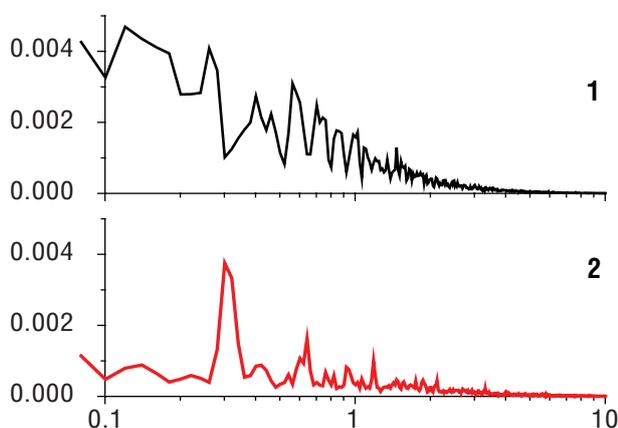
А – статистические показатели



Б – спектр сигналов Биоскопа



В – спектр ВВ-интервалов

**Рисунок 2.** Влияние коразола на интегративные показатели организма крыс:

А – относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после введения коразола; по оси абсцисс – статистические показатели; Б – спектральные распределения сигналов Биоскопа в норме (1) и после введения коразола (2); В – спектральные распределения ВВ-интервалов в норме (1) и после введения коразола (2); На рисунках 2Б и 2В по оси абсцисс – частота (кол./мин.), по оси ординат – мощность спектра (усл. ед.).

Figure 2. Effect of corazole on the integrative body characteristics in rats:

А – values of the body statistical parameters after the administration of corazole (normalized to the baseline values); on the abscissa – the statistical parameters; Б – spectral distributions of the Bioscope signals at the baseline (1) and after the administration of corazole (2); В – spectral distributions of the BB-intervals at the baseline (1) and after the administration of corazole (2); In Figures 2B and 2B, the abscissa is the frequency (cycles / min), along the abscissa – the power of the spectrum (arbitrary units).

Результаты

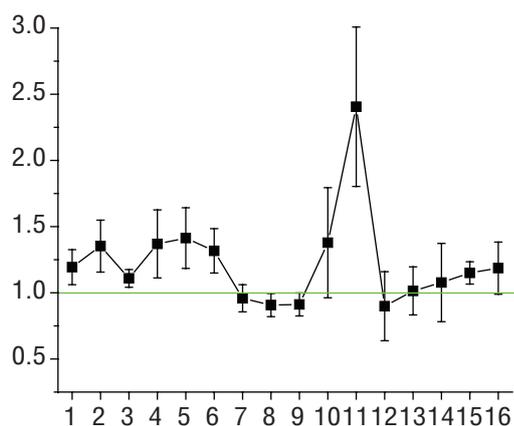
В **таблице 2** представлены значения статистических показателей для крыс в норме.

Согласно результатам первой серии экспериментов, инъекция коразола приводит к статистически достоверным изменениям в значениях ряда статистических показателей интегративного состояния животных (**рис. 2А**). При этом по сравнению с нормой не наблюдаются какие-либо существенные изменения в спектральном распределении сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (**рис. 2Б**). В противоположность к этому

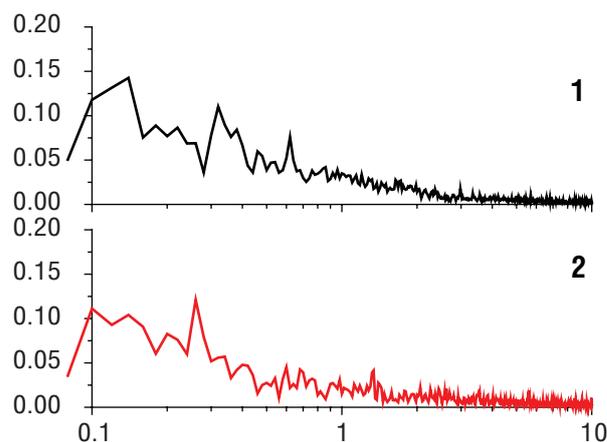
в спектральном распределении ВВ-интервалов по сравнению с нормой происходят существенные изменения – на фоне резкого падения мощности спектра во всем частотном интервале формируется выраженный пик в области частот 0,3 кол/мин (**рис. 2В**).

Согласно результатам второй серии экспериментов, инъекция люминала приводит к статистически достоверным изменениям в значениях многих статистических показателей интегративного состояния животных (**рис. 3А**). Наиболее сильно меняется значение мощности спектра ВВ-интервалов.

А – статистические показатели



Б – спектр сигналов Биоскопа



В – спектр ВВ-интервалов

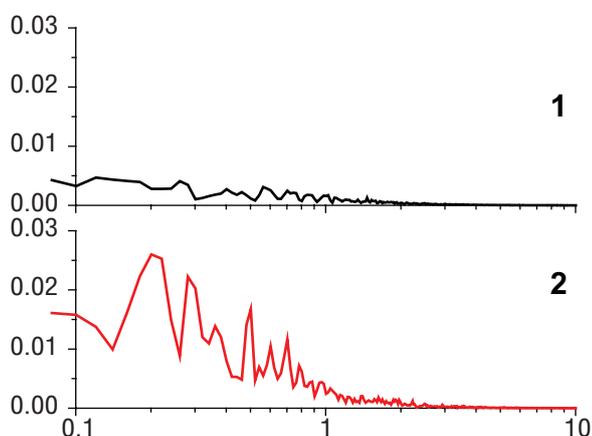


Рисунок 3. Влияние люминала на интегративные показатели организма крыс:

А – относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после введения люминала; по оси абсцисс – статистические показатели; Б – спектральные распределения сигналов Биоскопа в норме (1) и после введения люминала (2); В – спектральные распределения ВВ-интервалов в норме (1) и после введения люминала (2); на рисунках 3Б и 3В по оси абсцисс – частота (кол./мин.), по оси ординат – мощность спектра (усл. ед.).

Figure 3. Effect of luminal on the integrative body characteristics in rats:

А – values of the body statistical parameters after the administration of luminal (normalized to the baseline values); on the abscissa – the statistical parameters; Б – spectral distributions of the Bioscope signals at the baseline (1) and after the administration of luminal (2); В – spectral distributions of the BB-intervals at the baseline (1) and after the administration of luminal (2); In Figures 2Б and 2В, the abscissa is the frequency (cycles / min), along the abscissa – the power of the spectrum (arbitrary units).

Как и в случае с коразолом по сравнению с нормой не наблюдаются выраженные изменения в спектральном распределении сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (рис. 3Б).

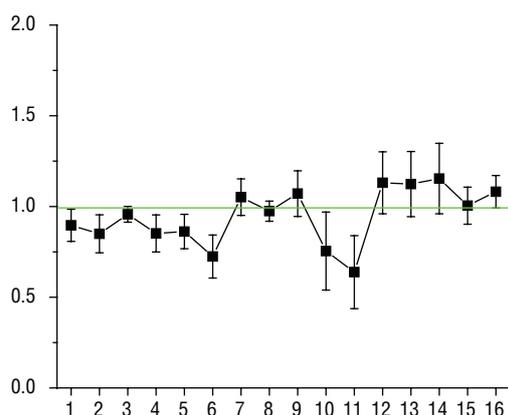
Вместе с тем в спектральном распределении ВВ-интервалов (рис. 3В) по сравнению с нормой происходит резкое увеличение мощности спектра на частотном интервале до 1 кол./мин.

Согласно результатам третьей серии экспериментов, инъекция диазепама по сравнению с нормой приводит к понижению значений ряда статистических показателей (рис. 4А).

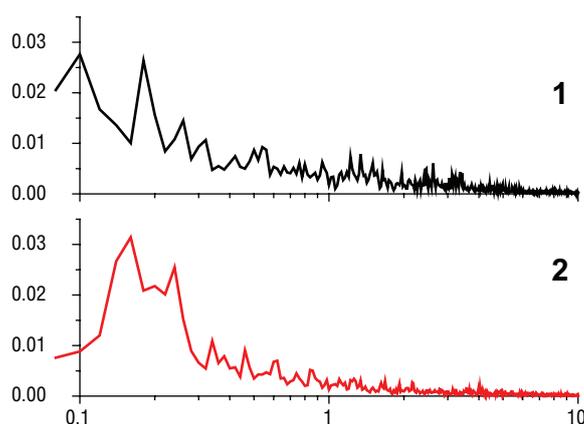
После введения диазепама, как и в случае коразола или люминала, в спектральном распределении сигналов Биоскопа по сравнению с нормой значительных изменений нет (рис. 4Б). Однако для спектрального распределения ВВ-интервалов (рис. 4В) по сравнению с нормой имеет место значительное понижение мощности спектра в области частот до 1 кол./мин.

Сравнительный анализ влияния коразола, люминала и диазепама на значения статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (рис. 5А) по отношению к контролю показал, что для

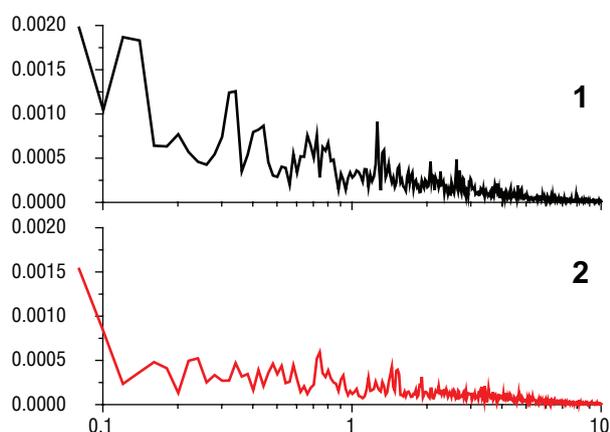
А – статистические показатели



Б – спектр сигналов Биоскопа



В – спектр ВВ-интервалов

**Рисунок 4.** Влияние диазепама на интегративные показатели организма крыс:

А – относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после введения диазепама; по оси абсцисс – статистические показатели; Б – спектральные распределения сигналов Биоскопа в норме (1) и после введения диазепама (2); В – спектральные распределения ВВ-интервалов в норме (1) и после введения диазепама (2); на рисунках 4Б и 4В по оси абсцисс – частота (кол./мин.), по оси ординат – мощность спектра (усл. ед.).

Figure 4. Effect of diazepam on the integrative body characteristics in rats:

А – values of the body statistical parameters after the administration of diazepam (normalized to the baseline values); on the abscissa – the statistical parameters; Б – spectral distributions of the Bioscope signals at the baseline (1) and after the administration of diazepam (2); В – spectral distributions of the BB-intervals at the baseline (1) and after the administration of diazepam (2); In Figures 2Б and 2В, the abscissa is the frequency (cycles / min), along the abscissa – the power of the spectrum (arbitrary units).

коразола и люминала имеет место выраженный и противоположно направленный характер их изменений, тогда как в случае коразола и диазепама имеет место совершенно другая и практически совпадающая картина (рис. 5Б).

На рисунке 6 представлены спектры ВВ-интервалов в норме и после сочетанного введения люминала и коразола (рис. 6А) и после сочетанного введения диазепама и коразола (рис. 6Б).

Согласно рисункам, после сочетанного введения люминала и коразола или диазепама и коразола

формируется практически совпадающий с контролем спектр ВВ-интервалов. Это указывает на то, что люминал и диазепам действительно являются эффективными препаратами для купирования эпилептиформных состояний организма.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что сигналы аппаратного комплекса «Биоскоп» меняются по-разному после введения коразола, люминала или диазепама. Вместе с тем оказалось, что из всех использованных показателей наиболее чувствительным к разным экспериментальным

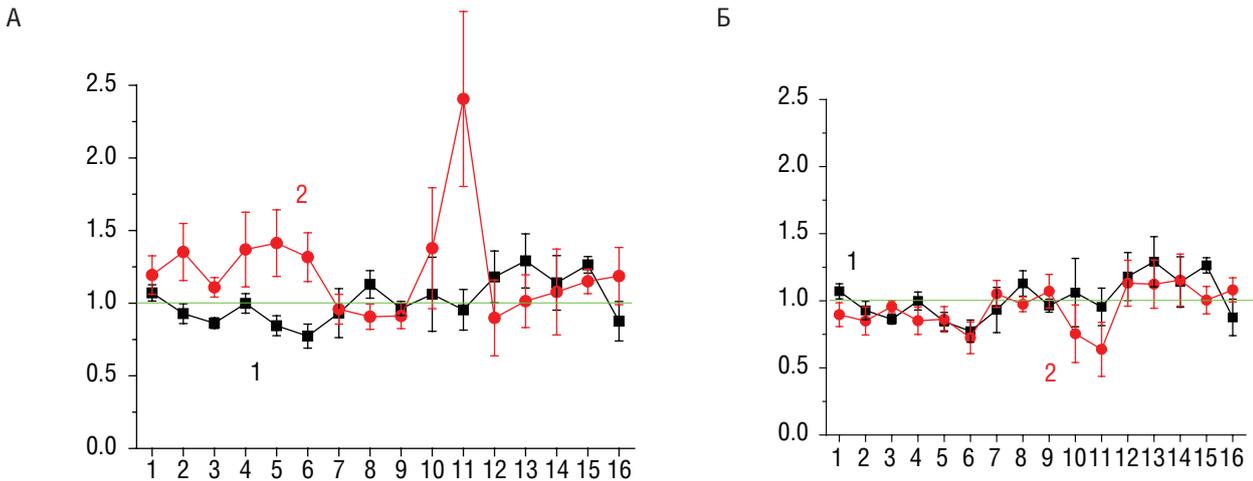


Рисунок 5. Относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после введения коразола и люминала (А) и коразола и диазепама (Б):

А. 1 – после введения коразола; 2 – после введения люминала; Б. 1 – после введения коразола; 2 – после введения диазепама.

Figure 5. Values of the statistical parameters (normalized to the baseline values) after the administration of corazole and luminal (А) or corazole and diazepam (Б):

А. 1 – after administration of corazole; 2 – after administration of luminal; Б. 1 – after administration of corazole; 2 – after administration of diazepam.

условиям оказалось спектральное распределение ВВ-интервалов сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

После инъекции коразола в спектральном распределении межпиковых ВВ-интервалов формируется выраженный пик в области частоты 0,3 кол./мин.,

который, возможно, отражает эпилептиформное состояние организма животного.

После сочетанного введения люминала и коразола, а также диазепама и коразола спектральное распределение межпиковых ВВ-интервалов приближается к контрольному виду, что указывает на эф-

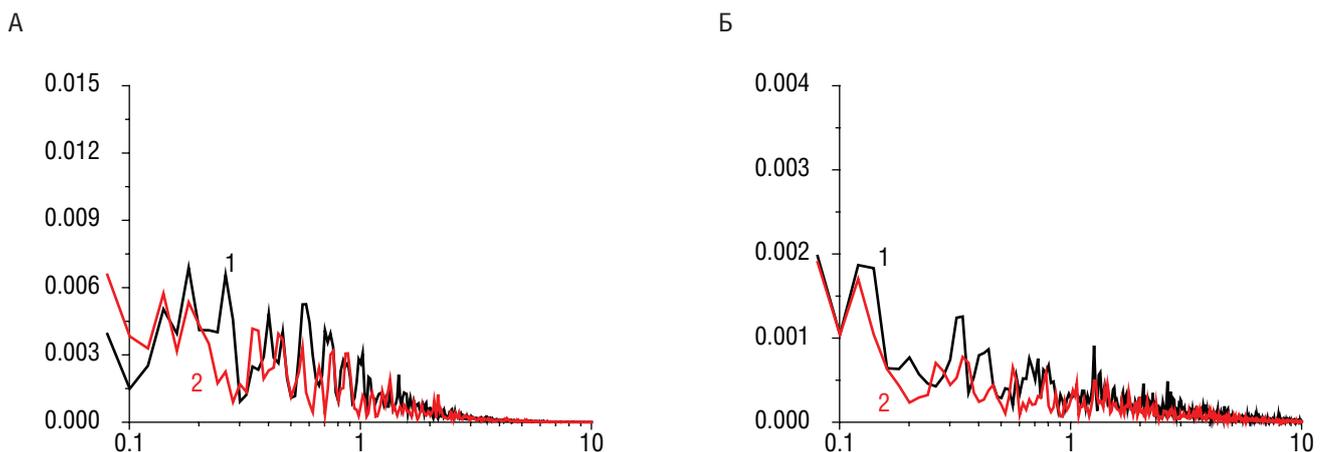


Рисунок 6. Сравнительная картина спектров ВВ-интервалов в норме и после сочетанного введения люминала и коразола (А) и сочетанного введения диазепама и коразола (Б):

А. 1 – контроль; 2 – после сочетанного введения люминала и коразола; Б. 1 – контроль; 2 – после сочетанного введения диазепама и коразола; на А и В – по оси абсцисс – частота (кол./мин.); по оси ординат – мощность спектра (усл. ед.).

Figure 6. Comparison between the BB-interval spectra taken at the baseline and after the administration of corazole and luminal (А) or corazole and diazepam (Б):

А. 1 – baseline; 2 – after administration of luminal + corazole; Б. 1 – baseline; 2 – after administration of diazepam + corazole; In Figures А and Б, the abscissa is the frequency (cycles / min), along the abscissa – the power of the spectrum (arbitrary units).

фективность использованных противосудорожных препаратов.

Таким образом, проведенное исследование выявило целесообразность применения аппаратно-

го комплекса «Биоскоп» для экспресс-оценки типа и дозы противосудорожных препаратов с целью купирования эпилептиформных состояний организма.

Литература:

1. Казарян С. А., Пароникян Р. Г. Поиск новых противосудорожных соединений в ряду салицилиден-аминокислот и их литиевых производных. *Фарма*. 2016; 13: 37-41.
2. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Пароникян Р. Г., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Акопян А. Г., Минасян Н. С. Синтез и нейротропная активность производных конденсированных триазоло[4,3-с]-и [1,5-с]пиримидинов. *Биоорганическая химия*. 2017; 43 (5): 563-571.
3. Григорян Н. П., Маркосян А. И., Пароникян Р. Г., Сукасян Р. С. Синтез и некоторые превращения этилового эфира 4'-амино-5',8'-диметил-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты и их антимоноаминоксидазная и противосудорожная активность. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 51 (8): 3-8.
4. Hovakimyan A. A., Sirakanyan S. N., Geronikaki A., Spinelli D., Hakobyan E. K., Paronikyan R. New heterocyclic systems: pyridofuro[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-7(8)-ones with anticonvulsant activity. 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. Thessaloniki. 2017; p. 35.
5. Казарян С. А., Пароникян Р. Г. N-замещенные нейраминоокси кислоты и дипептиды как противосудорожные

6. Пароникян Р. Г. Новые производные пиримидина с противосудорожными и психотропными свойствами. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 40-46. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.
7. Машковский М. Д. *Лекарственные средства*. М. 2006.
8. Draayer J.P., Grigoryan H.R., Sargsyan R.Sh., Ter-Grigoryan S.A. Systems and Methods For Investigation of Living Systems. US Patent Application 2007; 0149866 A1.
9. Sargsyan R. Sh., Gevorkyan A. S., Karamyan G. G., Vardanyan V. T., Manukyan A. M., Nikogosyan A. H. Bioscope: new sensor for remote evaluation of the physiological state of biological system. *Proceedings of NATO ARW "Physical properties of nanosystems"*, Springer. 2010; 303-314.
10. Sargsyan R. Sh., Karamyan G. G., Gevorkyan A. S., Quantum-Mechanical Channel of Interactions between Macroscopic Systems, AIP (American Institute of Physics) Conference Proceedings. 2010; 1232: 267-275.
11. Sarkissov G. T., Sargsyan R. Sh., Chubaryan F.A., Petrosyan R.A., Karapetyan L.M., Hakopyan N.E.. Non-invasive assessment of functional state of

- rats at experimental trichinosis (*Trichinella Spiralis*). *Medical Parasitology*. Moscow. 2010; 2: 19-21 (in Russian).
12. Даниелян И. А., Аветисян Л. Г., Маргарян Ш. Г., Давтян Т. Г., Араджян Г. М., Мушегян Г. Х., Джагинян А. В., Саркисян Р. Ш. О возможности ранней неинвазивной диагностики рака кожи у белых мышей. Сборник материалов II Международной научной конференции «Современное общество: проблемы, идеи, инновации». Ставрополь. 2013; 6-10.
13. Jaghinyan A. V. Non-invasive monitoring of embryonic development of the chick embryo. *National Academy of Sciences of RA «Electronic Journal of Natural Sciences»*. 2015; 2 (25): 41-44.
14. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново. 2000; 200 с.
15. Баевский П. М., Иванов Г. Г. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2001; 24: 65-87.
16. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание. Пер. с англ. под ред. И. В. Белозерцевой, Д. В. Блинова, М. С. Красильщиковой. М.: ИРБИС. 2017.

References:

1. Kazaryan S. A., Paronikyan R. G. *Farma* (in Russian). 2016; 13: 37-41.
2. Paronikyan E. G., Dashyan Sh. Sh., Paronikyan R. G., Dzhagatspanyan I. A., Nazaryan I. M., Akopyan A. G., Minasyan N. S. *Bioorganicheskaya khimiya* (in Russian). 2017; 43 (5): 563-571.
3. Grigoryan N. P., Markosyan A. I., Paronikyan R. G., Sukasyan R. S. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* (in Russian). 2017; 51 (8): 3-8.
4. Hovakimyan A. A., Sirakanyan S. N., Geronikaki A., Spinelli D., Hakobyan E. K., Paronikyan R. New heterocyclic systems: pyridofuro[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-7(8)-ones with anticonvulsant activity. 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. Thessaloniki. 2017; p. 35.
5. Kazaryan S. A., Paronikyan R. G. *DNAN RA*. 2017; 117 (4): 328-332.
6. Paronikyan R. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (3): 40-46. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.

7. Mashkovskii M. D. *Medicinal products [Lekarstvennyye sredstva]* (in Russian). Moscow. 2006.
8. Draayer J.P., Grigoryan H.R., Sargsyan R. Sh., Ter-Grigoryan S. A. Systems and Methods For Investigation of Living Systems. US Patent Application 2007; 0149866 A1.
9. Sargsyan R. Sh., Gevorkyan A. S., Karamyan G. G., Vardanyan V. T., Manukyan A. M., Nikogosyan A. H. Bioscope: new sensor for remote evaluation of the physiological state of biological system. *Proceedings of NATO ARW "Physical properties of nanosystems"*, Springer. 2010; 303-314.
10. Sargsyan R. Sh., Karamyan G. G., Gevorkyan A. S., Quantum-Mechanical Channel of Interactions between Macroscopic Systems, AIP (American Institute of Physics) Conference Proceedings. 2010; 1232: 267-275.
11. Sarkissov G. T., Sargsyan R. Sh., Chubaryan F.A., Petrosyan R.A., Karapetyan L. M., Hakopyan N. E. Non-invasive assessment of functional state of rats at experimental trichinosis (*Trichinella Spiralis*). *Medical Parasitology*. 2010; 2: 19-21 (in Russian).
12. Danielyan I. A., Avetisyan L. G., Margaryan Sh. G., Davtyan T. G., Aradzhyan G. M., Mushegyan G. Kh., Dzhaginyan A. V., Sarkisyan R. Sh. On the possibility of early non-invasive diagnosis of skin cancer in white mice. Collection of materials of the II International Scientific Conference "Modern Society: Problems, Ideas, Innovations" [*O vozmozhnosti rannei neinvazivnoi diagnostiki raka kozhi u belykh myshel. Sbornik materialov II Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii «Sovremennoe obshchestvo: problemy, idei, innovatsii»*] (in Russian)]. Stavropol'. 2013; 6-10.
13. Jaghinyan A. V. Non-invasive monitoring of embryonic development of the chick embryo. *National Academy of Sciences of RA «Electronic Journal of Natural Sciences»*. 2015; 2 (25): 41-44.
14. Mikhailov V. M. The variability of the rhythm of the heart. Experience of practical application of the method [*Variabel'nost' ritma serdtsa. Opyt prakticheskogo*

- primeneniya metoda* (in Russian)]. Ivanovo. 2000; 200 s.
15. Baevskii R. M., Ivanov G. G. et al. *Vestnik aritmologii* (in Russian). 2001; 24: 65-87.
16. Guidelines for the content and use of laboratory animals. The eighth edition. Trans. with English. Ed. I. V. Belozertseva, D. V. Blinov, M. S. Krasilshchikova [Rukovodstvo po sodержaniyu i ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh. Vos'moe izdanie. Per. s angl. pod red. I. V. Belozertsevoi, D. V. Blinova, M. S. Krasil'shchikovo] (in Russian)]. Moscow: IRBIS. 2017.

Сведения об авторах:

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.

Саркисян Рафик Шаваршович – д.б.н., заведующий лабораторией интегративной биологии Института физиологии им. акад. Л. А. Орбели НАН РА. Адрес: ул. бр. Орбели, д. 22, г. Ереван, Республика Армения, 0028. E-mail: rafsarg@yahoo.com.

Авагян Мкртич Норайрович – к.м.н., доцент, руководитель отделения реабилитационной и традиционной медицины Института хирургии Микаелян. Адрес: ул. Э. Асратяна, д. 9, г. Ереван, Республика Армения, 0052. E-mail: vagma@inbox.ru.

Григорян Марине Сениковна – младший научный сотрудник Института тонкой органической химии им. акад. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. Адрес: пр. Азатутян, д. 26, г. Ереван, Армения, 0014. E-mail: marine.grigoryan.1993@mail.ru.

Пароникян Армен Давидович – студент факультета программирования Американского университета Армении, Ереван, РА. Адрес: ул. Маршала Баграмяна, д. 40, Ереван, Республика Армения, 0019. E-mail: armparonikyan@gmail.com.

About the authors:

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

Sargisyan Rafik Shavarshovich – PhD, Head of the Laboratory of integrative biology at the L. A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA Address: ul. br. Orbeli, 22, Yerevan, Republic of Armenia, 0028. E-mail: rafsarg@yahoo.com.

Avagyan Mkrtich Norairovich – MD, Associate Professor, Head of the Department of Rehabilitation and Traditional Medicine, the Mikaelyan Institute of Surgery. Address: ul. Asratyana, 9, Yerevan, Republic of Armenia, 0052. E-mail: vagma@inbox.ru.

Grigoryan Marina Senikovna – Junior researcher at the Institute of Fine Organic Chemistry of the Scientific and Technological Center for Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of Armenia. Address: pr. Azatutyanyan, Yerevan, Republic of Armenia, 0014. E-mail: marine.grigoryan.1993@mail.ru.

Paronikyan Armen Davidovich – Student at the Department of Programming at the American University of Armenia. Address: ul. Marshala Bagramyana, 40, Yerevan, Republic of Armenia. 0019. E-mail: armparonikyan@gmail.com.

ХРОНОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПСИЙ: ВЛИЯНИЕ СЕЗОННОСТИ РОЖДЕНИЙ

Олейникова О. М.¹, Савенков А. А.², Авакян Г. Г.¹,
Богомазова М. А.³, Авакян Г. Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² Городская клиническая больница №7, Москва

³ Городская поликлиника №107 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Резюме

Цель исследования – изучение сезонной рождаемости больных эпилепсией. **Материалы и методы.** Проведен анализ историй болезни 6934 больных эпилепсией ЛПУ трех округов г. Москвы и медицинского центра. Распределение больных по формам эпилепсии согласно классификации ILAE (2017) было следующим: генетические генерализованные – 1475 (21,27%); структурные фокальные – 3972 (57,28%) и неуточненные – 1487 (21,45%). **Результаты.** Минимальное сезонное рождение больных эпилепсией, независимо от формы заболевания, было осенью. Максимальный паттерн рождений приходился на лето (июль): на 18,4% больше рожденных больных эпилепсией по сравнению с осенью. **Заключение.** Рождение в срок с учетом нормальной длительности беременности подразумевает, что зачатие осенью (в октябре) является неблагоприятным для прогноза рождения больных эпилепсией.

Ключевые слова

Хронобиология, циркадный ритм, геомагнитная активность, сезонность, генетические, структурные, генерализованные эпилепсии, фокальные эпилепсии.

Статья поступила: 07.11.2017 г.; в доработанном виде: 30.11.2017 г.; принята к печати: 26.12.2017 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

Олейникова О. М., Савенков А. А., Авакян Г. Г., Богомазова М. А., Авакян Г. Н. Хроноособенности эпилепсий: влияние сезонности рождений. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 96-102. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.096-102.

CHRONOBIOLOGY OF EPILEPSY: SEASONAL VARIATIONS IN BIRTH RATES

Oleynikova O. M.¹, Savenkov A. A.², Avagyan G. G.¹, Bogomazova M. A.¹, Avakyan G. N.¹

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

² State Clinical Hospital No. 7, Moscow

³ City polyclinic №107 of the Moscow City Health Department, Moscow

Summary

The aim was to study the seasonal birth rates of epileptic patients. **Materials and methods.** Case reports of 6934 patients with epilepsy in three districts of Moscow and one medical center were analyzed. The distribution of patients according to the forms of epilepsy was conducted in agreement with the ILAE classification (2017): genetic generalized – 1475 (21.27%); structural focal – 3972 (57.28%) and unspecified – 1487 (21.45%). **Results.** The minimal seasonal rate of birth of epileptic patients, regardless of the form of the disease, was in the autumn. The maximal rate of birth occurred in July:

18.4% more epileptic patients were born in summer than in autumn. *Conclusion.* Considering the children born after pregnancy of normal duration, the autumn (October) is the least favorable season for conception as far as the chances of epilepsy in these children are concerned.

Key words

Chronobiology, circadian rhythm, geomagnetic activity, seasonal variations, genetic epilepsy, structural epilepsy, generalized epilepsy, focal epilepsy.

Received: 07.11.2017; in the revised form: 30.11.2017; accepted: 26.12.2017.

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

Oleynikova O. M., Savenkov A. A., Avagyan G. G., Bogomazova M. A., Avakyan G. N. Chronobiology of epilepsy: seasonal variations in birth rates. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (4): 96-102 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.096-102.

Corresponding author

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

E-mail address: ooleynikova@mail.ru (Oleynikova O. M.).

Хронобиология эпилепсии изучается с тех пор, как появилась первая классификация эпилептических припадков. Первое, на что было обращено внимание – это циркадное распределение приступов. В одной из последних публикаций, где проведен анализ 909 припадков за 5 лет у 170 пациентов, наиболее частое временное распределение генерализованных припадков в течение суток пришлось на период 12-18 ч дня [1]. В исследовании Winawer M. R. и соавт. [2], наблюдавших 1385 пациентов, было показано, что при генерализованной эпилепсии припадки чаще происходят в течение 1 ч после пробуждения. При фокальных формах циркадная ритмичность зависела от источника генерации приступов: из лобной доли приступы происходили чаще ночью во сне в период 24-3 ч [5,15], из височной доли – в период с 6 до 9 ч и с 12 до 15 ч, из затылочной доли – в период 9-12 ч и 15-18 ч, из теменной доли – в дневное время [1].

Сезонные обострения припадков (по МКБ-10 неспецифические судороги R 58.6; G 40) не зависели от географической широты как в северном, так и в южном полушарии, обострение припадков отмечалось в весенне-летнее время, не зависело от формы эпилепсии – были это симптоматические или идиопатические формы, не зависело от возраста больных: в возрасте от 5 до 15 лет пик обострения эпилепсии приходился на конец весны – начало лета (ноябрь-декабрь в южном полушарии), старше 15 лет – в период с августа по октябрь [3].

В нашем предыдущем исследовании [4] был проведен анализ 1770 припадков за 4 года наблюдений у 87 больных фокальной и криптогенной (структур-

ной и неуточненной, согласно последней классификации ILAE, 2017 [5]) эпилепсией (**рис. 1**).

Было показано, что практически для всех и особенно для простых парциальных (фокальных) приступов было отмечено два четких сезонных обострения весна – осень (**рис. 2**).

Формула эпилептического припадков, к сожалению, является уравнением с множеством неизвестных. Поэтому помимо циркадной и сезонной ритмичности изучали и другие факторы, способные спровоцировать эпилептический приступ. Например, катамениальные припадки у женщин в зависимости от циркальной (29 дней) и ультралунной (<29 дней) периодичности [6].

При постоянстве температурного, светового, пищевого режимов и др. изменений окружающей среды на снижение судорожного порога оказывает влияние геомагнитное поле. Риск развития припадков возрастает, когда индексы 24-часовой геомагнитной активности составляют 20 нТ в период времени большей, чем 1-2 дня. Интенсивные всплески геомагнитной активности могут стать причиной внезапной смерти у лиц, страдающих эпилепсией. Смертность коррелирует с количеством геомагнитных дней, во время которых средняя геомагнитная активность превышает 50 нТ [7].

Изучали и сезонные колебания содержания противосудорожных препаратов. В экспериментальных исследованиях было показано, что самая низкая эффективность ПЭП отмечается в марте-апреле. Сезонные изменения противосудорожных эффектов карбамазепина и фенобарбитала были обусловлены изменениями метаболизма препаратов, что приводит-

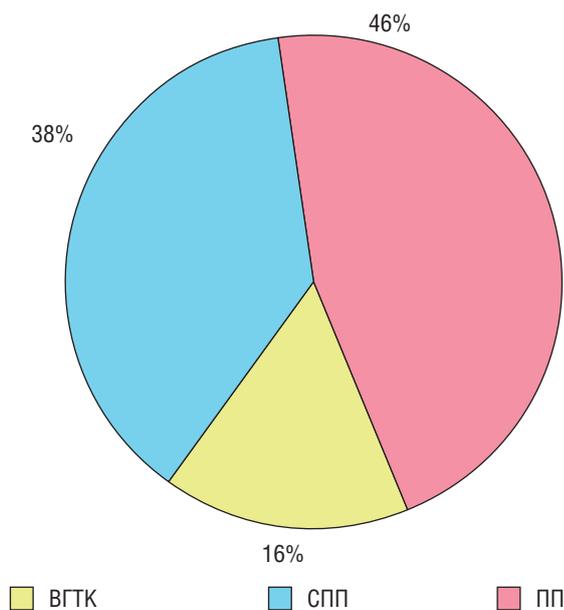


Рисунок 1. Распределение приступов: вторично-генерализованные тонико-клонические (ВГТК), сложные парциальные (фокальные) приступы (СПП), простые парциальные (фокальные) приступы (ПП).

Figure 1. The types of seizures: secondarily generalized tonic-clonic (ВГТК), complex partial (focal) seizures (СПП), simple partial (focal) seizures (ПП).

ло к снижению их уровней в мозге в период весна-лето. Однако наиболее выраженными сезонные колебания были для препаратов вальпроевой кислоты, хотя, по-видимому, они были обусловлены не изменением содержания препарата, а измененной фармакологической активностью препарата [8].

В наших клинических исследованиях при сравнении содержания карбамазепина и вальпроевой кислоты в сыворотке крови больных эпилепсией было показано, что существует четкая взаимосвязь между сезонным обострением и дозозависимой концентрацией карбамазепина в сыворотке крови у больных

эпилепсией ($n=49$) – уменьшение содержания препарата в весеннее время года по сравнению с осенним, что коррелировало с увеличением количества приступов весной. Было установлено, что прием средних оптимальных доз препарата от 800 до 1200 мг/сут. с достижением в сыворотке крови концентрации 8,0-10,0 мкг/мл вызывало менее выраженные сезонные колебания содержания препарата в сыворотке крови. При анализе сезонного изменения содержания препаратов вальпроевой кислоты в сыворотке крови у 58 больных при дозах от 600 мг/сут. до 1500 мг/сут. как весной, так и осенью оно оказалось на уровне низких значений. Определялось статистически достоверное преимущество в достижении ремиссии при дозах от 1000 мг/сут. до 1500 мг/сут. и концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови 80 мкг/мл и выше. Если при концентрации до 80 мкг/мл ремиссия была у 10 из 31 больного осенью (32%) и 10 из 36 больных весной (27,7%), то при концентрации 80 мкг/мл и выше эти цифры соответственно составляли 14 из 27 осенью (51,9%) ($\chi^2=2,8$; $p \leq 0,05$) и 12 из 22 – весной (54,5%) ($\chi^2=4,5$; $p \leq 0,05$) [9].

С учетом многообразия факторов, которое может синхронизировать ритмы эпилептической болезни, ее дебюта, обострений, наступления ремиссии, разумно предположить существование ритмов рождения больных эпилепсией.

Сезонность рождения отмечена для самых разных заболеваний. Больные с сахарным диабетом чаще рождаются весной и летом, а больные с аутоиммунным тиреоидитом (111565 больных) – летом, особенно в июле [10]. По данным Медицинского регистра рождений, в Норвегии с 1999 по 2009 г. риск преэклампсии был связан с сезоном зачатия: на 20% выше риск при зачатии весной и ниже осенью и он не связан ни с курением, ни с полом новорожденного [11]. Мета-анализ, включающий 151978 больных рассеянным склерозом в Швеции, Дании, Канаде, Великобритании, показал, что устойчивый пик рождений приходится на апрель с минимумом в ноябре [12].

Эпилепсия, по-видимому, имеет более выраженный паттерн рождений по сравнению с такими забо-

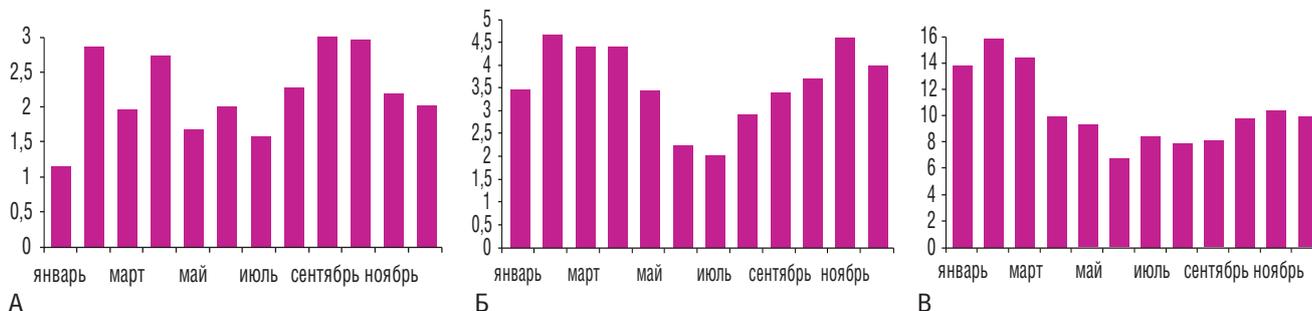


Рисунок 2. Календарное распределение приступов: А – вторично-генерализованные тонико-клонические приступы; Б – сложные парциальные (фокальные) приступы; В – простые парциальные (фокальные) приступы.

Figure 2. Seasonal distribution of seizures: А – secondary generalized tonic-clonic seizures; Б – complex partial (focal) seizures; В – simple partial (focal) seizures.

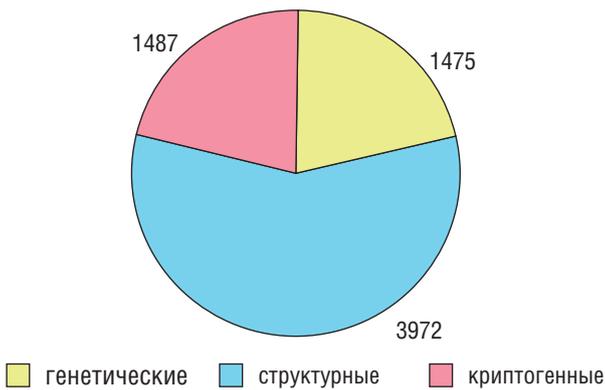


Рисунок 3. Распределение больных по формам эпилепсии: генетические (генерализованные), структурные (фокальные), неуточненные (криптогенные) эпилепсии.

Figure 3. Patient distribution according to the forms of epilepsy: genetic (generalized), structural (focal), unspecified (cryptogenic) epilepsy.

леваниями, как болезнь Альцгеймера, паркинсонизм и другими патологическими состояниями ЦНС, с избытком рождений зимой и дефицитом рождений в сентябре [13]. Эти данные подтверждены исследованиями датской группы на большой выборке пациентов с эпилепсией (50886 больных), проводимых в течение периода с 1977 по 1993 г., что указывает на сезонность этиологических факторов, нарушающих развитие нервной системы в перинатальном периоде и вызывающих эпилепсию [14]. Те же авторы проанализировали рождаемость больных эпилепсией в южном полушарии по данным австралийской госпитальной базы за период с 1998-1999 гг. и отметили повышение рождаемости больных эпилепсией в зиму и лето и уменьшение – весной.

При сравнении сезонности рождения больных эпилепсией в Эпилептическом центре Томаса Джефферсона с общепопуляционной в Пенсильвании по случаям хирургического лечения 282 больных (146 женщин и 136 мужчин) структурной эпилепсией с мезиальным темпоральным склерозом за период с 1986 по 2014 г. не было выявлено различий между группами, что сами авторы объясняли малой выборкой больных [15].

В литературе обсуждаются самые разные особенности влияния сезона рождения: меньшее количество солнечных лучей в период внутриутробного развития, нутригенные факторы, инфекция матери во время беременности, акушерские осложнения и др. Так, при исследовании влияния сезона рождения на размеры тела 1148 восьмилетних детей, было показано влияние сезона рождения только у мальчиков. Контроль проводился трижды с момента рождения. Рожденные с октября по апрель были выше ростом на 2-3 см, больше весили на 2-3 кг и выглядели более упитанными по сравнению

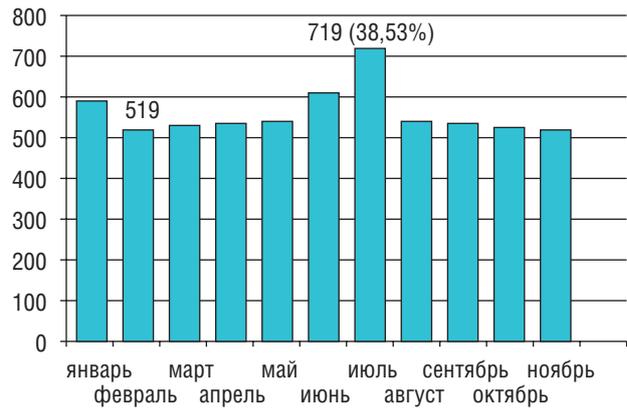


Рисунок 4. Распределение рождений всех больных эпилепсией по месяцам (N=6934).

Figure 4. Monthly birth rates of the epileptic patients (N=6934).

с рожденными в мае-сентябре [16]. Авторы объясняли полученные данные тем, что световой день в Польше минимален в ноябре-феврале, таким образом, абсорбция УФ и продукция витамина D, который регулирует клеточное деление у эмбриона, минимальны. Но как тогда объяснить влияние только на мальчиков?

Yu R. Q., 2017 провели оценку потенциальной роли витамина D, в т.ч. на гендерные различия и на другие параметры: вес при рождении, возраст матери, индекс ее массы тела и сезона рождения в первые сутки у 600 новорожденных [17]. Оказалось, что самый низкий уровень 25 гидроксид-витамина D был у матерей в возрасте моложе 30 лет и индексом массы тела >28 кг/м², а распределение по сезону было следующим: лето-осень>зим>весна.

Sagnassi A. и соавт. проанализировали около 2,5 тыс. женщин, родившихся: зимой – 32,5%, весной – 20,8%, осенью – 20,3%, летом – 26,4%. Родившиеся осенью женщины имели больше ооцитов по сравнению с рожденными весной. Менопауза у женщин, рожденных в марте (48,9+/-0,25 лет) наступает намного раньше по сравнению с рожденными в октябре (50,3+/-0,25 лет) [18].

Недавнее исследование Si J.H. 285186 женщин с менархе в возрасте 9-18 лет и 132373 женщин с естественной менопаузой показало, что женщины, рожденные весной, отличались более ранним наступлением и менархе, и менопаузы [18].

В нашем исследовании впервые в России проведен анализ сезонной рождаемости больных эпилепсией по данным ЛПУ трех округов г. Москвы (ЦАО, ЗАО, СВАО) и медицинского центра «Невромед». Всего обследовано 6934 больных эпилепсией, распределенных на три группы согласно классификации эпилепсии 2017 г. [5]: генетические генерализованные – 1475 больных, структур-

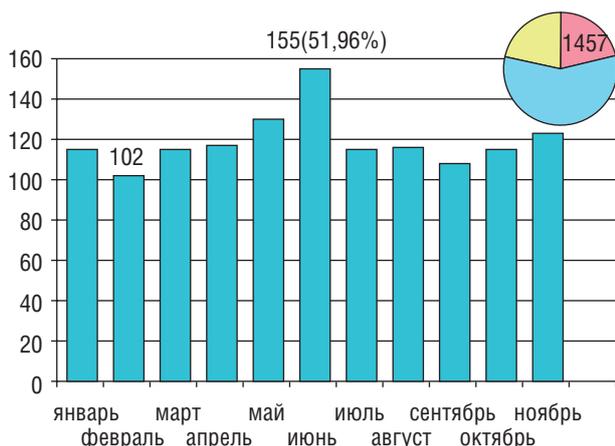


Рисунок 5. Распределение рождений больных с генерализованной (генетической) эпилепсией (N=1475).

Figure 5. Monthly birth rates of patients with generalized (genetic) epilepsy (N=1475).

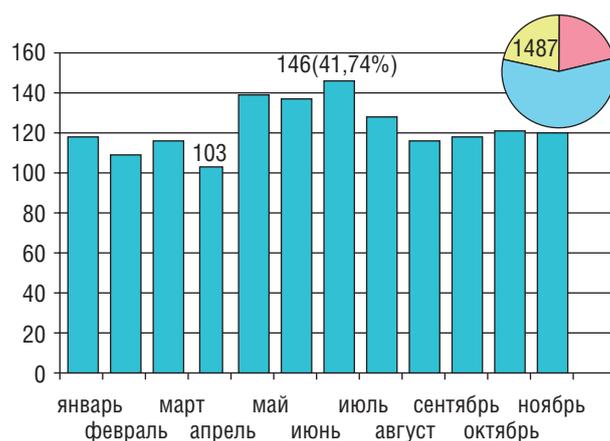


Рисунок 6. Распределение рождений больных с неуточненной (криптогенной) эпилепсией (N=1487).

Figure 6. Monthly birth rates of patients with unspecified (cryptogenic) epilepsy (N=1487).

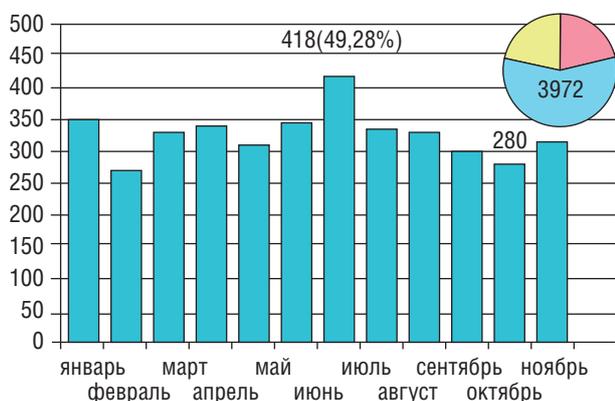


Рисунок 7. Распределение рождений больных с фокальной (структурной) эпилепсией (N=1475).

Figure 7. Monthly birth rates of patients with focal (structural) epilepsy (N=1475).

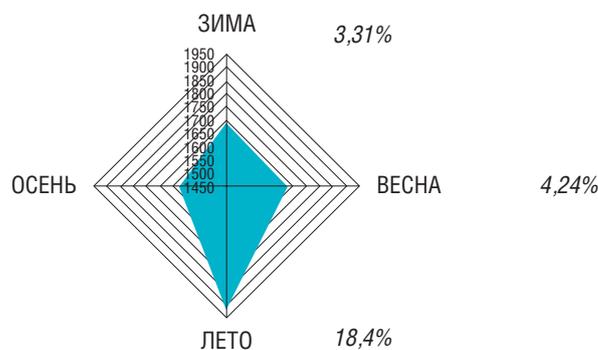


Рисунок 8. Распределение рождений всех больных эпилепсией по сезонам (N=6934).

Figure 8. Seasonal birth rates of the epileptic patients (N=6934).

ные фокальные – 1487 больных и неуточненные (криптогенные, согласно предыдущей классификации ILAE) эпилепсии – 3972 больных (рис. 3).

Критерии включения: 1) пациенты с эпилепсией в возрасте от 15 лет и старше; 2) структурные фокальные эпилепсии (верифицированные методами нейровизуализации, ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторирования); 3) генетические генерализованные (с абсансами, миоклоническими, атоническими, тоническими и тонико-клоническими приступами), верифицированные клиническим обследованием, генетическими и ЭЭГ исследованиями, видео-ЭЭГ-мониторированием и методами нейровизуализации; 4) неуточненные (с неуточненным дебютом и фокальными изменениями при ЭЭГ-исследовании и видео-ЭЭГ-мониторировании).

Критерии исключения: эпилепсии инфекционного, метаболического и иммунного генеза.

Пик рождений больных эпилепсией без анализа формы заболевания и типа приступа был в июле (рис. 4).

Максимум рождений больных эпилепсией при разделении на формы заболевания при распределении рождения по месяцам был в июле (рис. 5-7).

При суммировании месяцев рождения в осенние месяцы отмечено минимальное рождение больных эпилепсией (принято за ноль). В летние месяцы отмечено на 18,4% больше рождений больных эпилепсией (рис. 8).

Таким образом, минимальное сезонное рождение больных эпилепсией наблюдалось осенью. Максимальный паттерн рождений приходился на лето, а именно – на июль. Рождение в срок с учетом длительности нормальной беременности подразумевает, что зачатие осенью (в октябре) является неблагоприятным для прогноза рождения больных эпилепсией.

Литература:

1. Gurkas E., Serdaroglu A., Hirfanoglu T., Kartal A., Yilmaz U., Bilir E. Sleep-wake distribution and circadian patterns of epileptic seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016; 20 (4): 549-554.
2. Winawer M. R., Shin J., Beck E. S., Hammer J. E., Epstein M. P. Genetic Effects on sleep-wake distribution variation of seizures. *Epilepsia.* 2016; 57 (4): 557-562.
3. Procopio M., Mariott P. K., Davis R. J. Seasonality of birth in epilepsy: a Southern Hemisphere study. *Seizure.* 2006; 15 (1): 17-21.
4. Авакян Г. Н., Олейникова О. М., Неробкова Л. Н., Богомазова М. А., Авакян Г. Г., Лагутин Ю. В., Саркисян К. В. Состояние циркадного эпифизарного хроногормона при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5 (4): 39-41.
5. 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 пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
6. Quigg M., Fowler K. M., Herzog A. G. Circalunar and ultralunar periodicities in

- women with partial seizures. *Epilepsia.* 2008; 49 (6):1081-1085.
7. Persinger M. A. Increased geomagnetic activity and the occurrence of bereavement hallucinations: evidence for melatonin-mediated micro seizing in the temporal lobe. *Neurosci Lett.* 1988; 88 (3): 271-274.
8. Locher W., Faedler M. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VII Seasonal influences on anticonvulsant drug action in mouse models of generalized seizure. *Epilepsy Res.* 2002; 38 (2-3): 231-248.
9. Авакян Г. Н., Олейникова О. М., Лагутин Ю. В., Богомазова М. А., Делгер А. Б. Сезонные колебания содержания пролонгированных форм вальпроатов у больных с генерализованной эпилепсией. В сборнике тезисов «Человек и лекарство». 2009; 14-15.
10. Thvilum M., Brandt F., Brix T. H., Hegedus L. Month of birth is associated with the subsequent diagnosis of autoimmune hypothyroidism. A nationwide Danish register-based study. *Clin Endocrinol.* 2017 jul 20; DOI: 10.1111/cen.13425.
11. Weinberg C. R., Shi M., Basso O., DeRoo L. A., Harmon Q., Wilcox A. J. Skjaerven R/ Season of conception, smoking, and Preeclampsia in Norway. *Environ Health Perspect.* 2017; 129 (6): 067022.

12. Sadovnic A. D., Duquette P et al. A timing of birth effect on multiple sclerosis:clinical phenotype. *Neurology.* 2007; 69 (1): 60-62.
13. Torrey E. F., Miller J., Rawlings R., Yolken R. H. Seasonal birth patterns of neurological disorders. *Neuroepidemiology.* 2000 Jul-Aug; 19 (4): 177-85.
14. Procopio M., Mariott P. K. Seasonality of birth in epilepsy: a Danish study. *Acta Neurol Scand.* 1998; 98 (5): 297-301.
15. Asadi-Pooya A. A., Nei M., Sperling M. R. Seasonality of birth in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2016; 134 (1): 87-89.
16. Krenz-Neidbata V., Puch E. A., Koscinski K. Season of birth and body size: potential role of prenatal vitamin D. *Am J Hum Biol.* 2011; 23 (2): 190-200.
17. Yu R. Q., Zhao X., Chen DZ., Liao XP., Zhou Q. Vitamin D levels at birth and influencing factor in preterm infants. *Zhonggong Dang Dai ER Ke Za Zhi.* 2017; 19 (7): 800-805.
18. Cagnacci A. Pansini E. S. Season of birth influences the timing of menopause. *Hum Report.* 2005; 20 (8): 2190-3.
19. Si J. H., Meng R. R., Lui J., Guo Y., Bian Z. et al. Association between season of birth and age both at menarche and at menopause. 2017 .

References:

1. Gurkas E., Serdaroglu A., Hirfanoglu T., Kartal A., Yilmaz U., Bilir E. Sleep-wake distribution and circadian patterns of epileptic seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016; 20 (4): 549-554.
2. Winawer M. R., Shin J., Beck E. S., Hammer J. E., Epstein M. P. Genetic Effects on sleep-wake distribution variation of seizures. *Epilepsia.* 2016; 57 (4): 557-562.
3. Procopio M., Mariott P. K., Davis R. J. Seasonality of birth in epilepsy: a Southern Hemisphere study. *Seizure.* 2006; 15 (1): 17-21.
4. Avakyan G. N., Oleinikova O. M., Nerobkova L. N., Bogomazova M. A., Avakyan G. G., Lagutin Yu. V., Sarkisyan K. V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2013; 5 (4): 39-41.
5. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
6. Quigg M., Fowler K. M., Herzog A. G. Circalunar and ultralunar periodicities in

- women with partial seizures. *Epilepsia.* 2008; 49 (6):1081-1085.
7. Persinger M. A. Increased geomagnetic activity and the occurrence of bereavement hallucinations: evidence for melatonin-mediated micro seizing in the temporal lobe. *Neurosci Lett.* 1988; 88 (3): 271-274.
8. Locher W., Faedler M. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VII Seasonal influences on anticonvulsant drug action in mouse models of generalized seizure. *Epilepsy Res.* 2002; 38 (2-3): 231-248.
9. Avakyan G. N., Oleinikova O. M., Lagutin Yu. V., Bogomazova M. A., Delger A. B. Seasonal variations in the content of prolonged forms of valproate in patients with generalized epilepsy. In the collection of theses "Man and medicine." [Seasonnye kolebaniya sodержaniya prolougirovannykh form val'proatov u bol'nykh s generalizovannoi epilepsiei. V sbornike tezisov «Chelovek i lekarstvo» (in Russian)]. 2009; 14-15.
10. Thvilum M., Brandt F., Brix T. H., Hegedus L. Month of birth is associated with the subsequent diagnosis of autoimmune hypothyroidism. A nationwide Danish register-based study. *Clin Endocrinol.* 2017 jul 20; DOI: 10.1111/cen.13425.
11. Weinberg C. R., Shi M., Basso O., DeRoo L. A., Harmon Q., Wilcox A. J. Skjaerven R/ Season of conception, smoking, and

- Preeclampsia in Norway. *Environ Health Perspect.* 2017; 129 (6): 067022.
12. Sadovnic A. D., Duquette P et al. A timing of birth effect on multiple sclerosis:clinical phenotype. *Neurology.* 2007; 69 (1): 60-62.
13. Torrey E. F., Miller J., Rawlings R., Yolken R. H. Seasonal birth patterns of neurological disorders. *Neuroepidemiology.* 2000 Jul-Aug; 19 (4): 177-85.
14. Procopio M., Mariott P. K. Seasonality of birth in epilepsy: a Danish study. *Acta Neurol Scand.* 1998; 98 (5): 297-301.
15. Asadi-Pooya A. A., Nei M., Sperling M. R. Seasonality of birth in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2016; 134 (1): 87-89.
16. Krenz-Neidbata V., Puch E. A., Koscinski K. Season of birth and body size: potential role of prenatal vitamin D. *Am J Hum Biol.* 2011; 23 (2): 190-200.
17. Yu R. Q., Zhao X., Chen DZ., Liao XP., Zhou Q. Vitamin D levels at birth and influencing factor in preterm infants. *Zhonggong Dang Dai ER Ke Za Zhi.* 2017; 19 (7): 800-805.
18. Cagnacci A. Pansini E. S. Season of birth influences the timing of menopause. *Hum Report.* 2005; 20 (8): 2190-3.
19. Si J. H., Meng R. R., Lui J., Guo Y., Bian Z et al. Association between season of birth and age both at menarche and at menopause. 2017 .

Сведения об авторах:

Олейникова Ольга Михайловна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВПО им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(926)531-7365. E-mail: ololeynikova@mail.ru.

Савенков Алексей Анатольевич – к.м.н., заведующий межкрупным отделением пароксизмальных состояний, ГКБ №71. Адрес: Можайское ш., 14, стр. 6, Москва, Россия, 121374. E-mail: epileptolog@yandex.ru.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВПО им. Н.И. Пирогова. Невролог-эпилептолог специализированного неврологического отделения поликлиника №42 ЦАО. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

Богомазова Мария Александровна – врач невролог-эпилептолог специализированного консультативно-диагностического отделения, поликлиника №107 СВАО. Адрес: ул. Декабристов, д. 24, Москва, Россия, 127273. E-mail: bogomazova@yandex.ru.

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

About the authors:

Oleinikova Olga Mikhailovna – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: ololeynikova@mail.ru.

Savenkov Alexey Anatolyevich – MD, Head of the Inter-branch Department of Paroxysmal Conditions, GKB No. 71. Address: Mozhayskoe sh., 14-6, Moscow, Russia, 121374. E-mail: epileptolog@yandex.ru.

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

Bogomazova Maria Alexandrovna – Senior laboratory assistant at the Department of Neurology, neurosurgery and medical genetics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: Ostrovityanova str., 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: bogomazova@yandex.ru.

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

РЕЗОЛЮЦИЯ

круглого стола с участием экспертов в области лечения эпилепсии и руководителей министерств и комитетов здравоохранения (Ленинградской области, Иркутской области, Омской области, Самарской области, Архангельской области, Тюменской области и Хабаровского края) в рамках Всероссийской медико-социальной программы «Внимание – эпилепсия!»

Программа «Внимание – эпилепсия!» инициирована в 2013 г. для разработки и внедрения современных методов лечения эпилепсии при поддержке Российской Противозепилептической Лиги. Миссия медико-социальной программы «Внимание-эпилепсия!» заключается в содействии пациентам с эпилепсией для достижения ремиссии, чтобы их жизнь была такой же полноценной, активной и насыщенной, какой была бы без данного диагноза. Это проект, направленный на внедрение современных методов лечения эпилепсии.

Задачи программы:

- консолидация накопленного на региональном и федеральном уровнях опыта лечения эпилепсии;
- распространение передового опыта лечения этой болезни во врачебном сообществе;
- содействие улучшению ситуации по комплаентности лечения;
- улучшение ситуации, связанной со стигматизацией пациентов с эпилепсией.

В рамках программы «Внимание – эпилепсия!» по всей России проводятся круглые столы с целью обсуждения ряда актуальных региональных проблем в лечении эпилепсии и принятия конкретных решений.

Задачи круглого стола:

- оценить состояние служб оказания помощи больным эпилепсией на всех этапах;
- обсудить основные перспективы и направления развития специализированной помощи больным эпилепсией;
- обсудить вопросы взаимодействия детской и взрослой служб помощи больным эпилепсией на уровне ЛПУ;

– обсудить внедрение медико-социальной программы «Внимание – эпилепсия!» в структуру оказания помощи пациентам с эпилепсией.

Эпилепсия – это хроническое заболевание нервной системы, одна из наиболее распространенных медико-социальных проблем здравоохранения. По данным Европейской комиссии по эпилепсии, этим заболеванием страдает около 50 млн человек, или 0,5-1% населения мира; не менее одного припадка в течение жизни переносят 5% населения; у 20-30% людей, страдающих эпилепсией, заболевание является пожизненным. В России, по данным Министерства здравоохранения РФ, эпилепсия встречается с частотой от 1,1 до 8,9 случаев на 1000 человек. Риск возникновения эпилепсии зависит от возраста: наиболее часто болеют дети до 15 лет и взрослые старше 65 лет.

Повышение эффективности и качества помощи больным с эпилепсией, улучшение их социального функционирования и адаптации в обществе требуют комплексного подхода и участия различных структур здравоохранения. Прежде всего, нужны достоверные данные о заболеваемости и распространенности эпилепсии, оценка эффективности существующей системы учета пациентов, оценка модели оказания помощи на этапах диагностики, лечения, реабилитации. Это особенно важно, так как эпилепсия, в значительной степени являясь социальной проблемой, требует комплексного подхода, способного уменьшить уровень инвалидизации и социального бремени для здравоохранения и общества. Несмотря на достижения современной фармакологии, в лечении эпилепсии до сих пор остается много нерешенных вопросов. От 60 до 90% больных в России

не достигают ремиссии. Отсутствует четкая преемственность в лекарственном обеспечении при переходе из детской во взрослую сеть, не всегда происходит обеспечение льготного населения адекватной постоянной лекарственной терапией из-за проблем с льготным обеспечением. Данная проблема является наиболее значимой, так как эпилепсия – не только одно из наиболее частых и тяжелых заболеваний, но и потенциально излечимое заболевание нервной системы, позволяющее пациентам вести социально-активную жизнь.

Наиболее остро проблема подбора терапии и возможности контроля приступов стоит у пациентов с резистентными формами эпилепсии как во взрослой, так и в детской практике, особенно когда такие пациенты переходят к взрослым эпилептологам или неврологам. Отдельного внимания заслуживают пациенты с большим стажем заболевания, получающие в течение многих лет «старые», менее эффективные препараты с большим количеством нежелательных эффектов. Кроме того, значительной части первичных пациентов (около 50% от всех взрослых больных) начинают лечение с препаратов, не обладающих широким спектром действия, вызывающих тяжелые побочные эффекты, изменения в когнитивной и поведенческой сферах, то есть без учета индивидуальных характеристик каждого конкретного человека, что обусловлено недостаточной информированностью врачей о возможностях современной терапии.

По результатам круглого стола эксперты обращают внимание руководства министерств и комитетов здравоохранения регионов на необходимость осуществления следующих мер:

1. Внедрить в стандарты работы эпилептологических кабинетов и практику детских неврологов поликлиник «Эпикриз для передачи пациента, достигшего 18 лет, из детской сети во взрослую практику», разработанный на заседании рабочей группы Российской Противозепилептической Лиги (резолюция от 07 октября 2016 г., Сочи).

2. Внести предложение в Правление Всероссийского общества неврологов и в Министерство здравоохранения РФ о приведении федеральных стандартов и порядков оказания медицинской помощи

больным эпилепсией в соответствии с рекомендациями Международной Противозепилептической Лиги и Российской Противозепилептической Лиги.

3. Необходимо придерживаться рекомендаций Международной Противозепилептической Лиги и Российской Противозепилептической Лиги о первой очереди выбора противозепилептической терапии, которые помогут оптимизировать помощь пациентам с эпилепсией, что позволит добиться в большинстве случаев длительной и стабильной ремиссии. При выборе терапии следует отдавать предпочтение современным, высокоэффективным препаратам пролонгированного действия, предназначенным для всех категорий больных.

4. Для оптимизации лекарственной терапии принимать во внимание расчеты, основанные не только на стоимости лекарственного средства, но и на фармакоэкономической целесообразности, учитывающей как прямые, так и косвенные расходы.

5. Сохранять пациентов на эффективной терапии, назначенной эпилептологом, неврологом, психиатром. Согласно рекомендациям Российской Противозепилептической Лиги, у больного в ремиссии следует избегать любой необоснованной замены препарата (оригинального на дженерик, дженерика на дженерик и дженерика на оригинальный).

6. Начало терапии эпилепсии должно осуществляться или согласовываться специалистом в области эпилептологии, оказывающим неврологическую или психиатрическую помощь, сразу после установления диагноза «эпилепсия».

7. Использовать возможности СМИ в просветительских и образовательных программах для пациентов, страдающих эпилепсией, и их родственников.

8. Проводить обучение неврологов, психиатров, нейрофизиологов, терапевтов и педиатров регионов по эпилептологии на циклах повышения квалификации на постоянной основе, в том числе в рамках действующей Всероссийской Медико-социальной программы «Внимание – Эпилепсия!». Сформировать образовательную программу для врачей первичного звена с целью улучшения качества диагностики и оказания помощи пациентам с эпилепсией на региональном уровне.

9. Довести резолюцию до сведения всех неврологов, психиатров и педиатров регионов.

Даты проведения круглых столов по округам:

г. Санкт-Петербург – 21 апреля 2017 г.

г. Иркутск – 24 мая 2017 г.

г. Омск – 4 июля 2017 г.

г. Самара – 22 сентября 2017 г.

г. Архангельск – 28 сентября 2017 г.

г. Тюмень – 16 ноября 2017 г.

г. Хабаровск – 01 декабря 2017 г.

Резолюция Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги по итогам работы совещания, посвященного проблеме рационального использования габапентиноидов в современной эпилептологии (24 июня 2017 г., Москва)

24 июня 2017 г. в Москве под эгидой Российской Противоэпилептической Лиги состоялось совещание ведущих российских экспертов-неврологов, эпилептологов, посвященное актуальным вопросам применения габапентиноидов в современной эпилептологии.

Эпилепсия относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний центральной нервной системы, которое часто требует пожизненного лечения. Считается, что во всем мире около 50 млн пациентов страдают эпилепсией, и каждый год число больных увеличивается на 2,5 млн. В России количество пациентов с эпилепсией приближается к 1 млн 135 тыс. человек. Эпилепсия у детей – одно из самых распространенных неврологических заболеваний в мире. И среди всех пациентов, страдающих эпилепсией, около 25% составляют дети моложе 15 лет.

Медикаментозная терапия – основной метод лечения эпилепсии. Целью лечения эпилепсии является контроль над эпилептическими приступами с помощью применения противоэпилептических препаратов с обеспечением постоянной адекватной их концентрации в крови при минимуме побочных эффектов. К сожалению, у 35-50% пациентов с эпилепсией, получающих адекватную противоэпилептическую терапию, приступы сохраняются. В настоящее время около 25-40% пациентов остаются фармакорезистентными и выбор дополнительного противоэпилептического препарата – чрезвычайно трудная и ответственная задача. Концепция настоящего совещания предполагала обсуждение проблем оптимизации терапии парциальной эпилепсии у детей и взрослых, выработку оптимальной терапевтической стратегии фармакорези-

стентных форм эпилепсии в реальной клинической практике у категории пациентов с хорошим прогнозом терапии габапентиноидами при наилучшей клинической эффективности.

Совет экспертов проходил под председательством президента Противоэпилептической Лиги России проф. Г.Н. Авакяна и президента Российского общества по изучению боли акад. Н.Н. Яхно. Команда ведущих Российских экспертов приняла участие в работе совещания: проф. П.Н. Власов, проф. С.Г. Бурд, проф. А.В. Лебедева, проф. Э.И. Богданов, проф. М.Я. Киссин, проф. В.И. Гузева, к.м.н. И.О. Щедеркина.

На открытии совещания в своем выступлении акад. Н.Н. Яхно подчеркнул, что данная инициатива способна дать серьезный импульс созданию рекомендаций и разработке образовательных материалов и программ для врачей-неврологов, эпилептологов по ведению взрослых пациентов и детей с парциальной и фармакорезистентной эпилепсией и активному внедрению их в клиническую практику.

В рамках совещания были представлены доклады по наиболее актуальным аспектам ведения пациентов с парциальной эпилепсией, проблемам фармакорезистентности при эпилепсии и выбору препаратов для политерапии, особенностям терапии больных эпилепсией с коморбидными тревожными и психотическими расстройствами, гендерным коморбидным расстройствам у больных эпилепсией, новым возможностям терапии эпилепсии в детском возрасте. Участники совета экспертов, руководствуясь клиническим опытом и принятыми в российской и международной практике клиническими рекомендациями, обсудили задачи,

стоящие перед Российским медицинским сообществом, по определению места габапентиноидов в лечении пациентов с парциальной и фармакорезистентной эпилепсией.

В ходе выступлений и дискуссии участники совета экспертов подчеркнули, что результаты многочисленных клинических исследований доказали эффективность габапентиноидов, в частности прегабалина, в качестве дополнительного средства терапии даже у пациентов с резистентными формами парциальной эпилепсии. Длительное лечение препаратом прегабалин в качестве дополнительного средства показало свою высокую эффективность, переносимость и безопасность. По данным результатов исследований, у значимого количества пациентов (больше 20%) с неудовлетворительным контролем приступов они полностью прекратились (Baulac M. et al. *Epilepsia*. 2004; 45 (3): 154). Важной характеристикой препарата является его широкий спектр действия и эффективность при различных типах приступов, причем эффект терапии носит дозозависимый характер.

Комплаентность больных является одной из основных проблем в реальной клинической практике. Так, при анализе результатов трех клинических исследований было обнаружено, что более чем у 70% пациентов полная ремиссия была зафиксирована уже на 2-й день терапии. Данная характеристика препарата может являться важным фактором приверженности пациентов к терапии.

Эффективность применения препарата габапентин в качестве средства дополнительной терапии у детей и взрослых при резистентной фокальной эпилепсии подтверждена в 11 клинических исследованиях, включивших более 2 тыс. пациентов. Присоединение габапентина к стандартной схеме терапии сопровождалось снижением частоты приступов и у достаточного количества пациентов не было отмечено ни одного приступа за все время наблюдения (Appleton R. et al., 1999). Кроме этого, для габапентина доказана эффективность в виде монотерапии у пациентов старше 12 лет с фокальной эпилепсией (Beydoun A. et al., 1997; Chadwick D. W. et al., 1998).

Эксперты считают, что ключевую роль в лечении пациентов с эпилепсией, особенно тех, кто получает политерапию, играет отсутствие лекарственных взаимодействий между противоэпилептическими препаратами, и одним из преимуществ габапентиноидов является отсутствие лекарственных взаимодействий при одновременном назначении их с другими противоэпилептическими препаратами. Также эксперты обратили внимание на то, что помимо клинических данных, демонстрирующих эффективность прегабалина и габапентина в качестве средства дополнительной терапии, препараты обладают благоприятным профилем безопасности и хорошо переносятся при длительном лечении.

После детального изучения и обсуждения экспертами данных, представленных в докладах, на основании анализа клинических и эпидемиологических исследований, современных рекомендаций международных сообществ, а также опыта практической работы был принят ряд принципиальных положений в отношении эффективности применения габапентиноидов – прегабалина и габапентина в лечении пациентов с парциальной и фармакорезистентной эпилепсией у взрослых и детей, безопасности их длительного применения, а также практических аспектов ведения пациентов, связанных с проблемой комплаентности терапии антиконвульсантами:

- Применение препарата прегабалин в качестве средства дополнительной терапии позволяет значительно снизить частоту приступов, обеспечить контроль над ними у взрослых пациентов с парциальной фармакорезистентной эпилепсией, при этом эффективность препарата не связана с количеством принимаемых сопутствующих препаратов;

- Длительная терапия препаратом прегабалин позволяет достичь полной редукции приступов в течение 1-го месяца терапии у пациентов с очень слабым контролем над приступами;

- Применение препарата прегабалин в качестве средства дополнительной терапии у пожилых пациентов с эпилепсией и коморбидными расстройствами является предпочтительным в связи с отсутствием у прегабалина фармакокинетического взаимодействия с большинством препаратов;

- Препарат прегабалин не влияет на когнитивные функции и может применяться длительно в качестве средства дополнительной терапии у взрослых пациентов, особенно с височной формой эпилепсии;

- Прегабалин эффективно устраняет сопутствующие эпилепсии симптомы тревоги, депрессии и нормализует сон;

- Уникальный механизм действия препарата прегабалин позволяет рассматривать данный препарат как один из наиболее оправданных при выборе дополнительного лечения рефрактерных парциальных приступов у взрослых;

- Применение габапентина в качестве средства дополнительной терапии у пациентов детского возраста с фармакорезистентной фокальной эпилепсией является эффективным и хорошо переносится;

- Одним из преимуществ прегабалина и габапентина является отсутствие лекарственных взаимодействий с другими противоэпилептическими препаратами.

Выработанные в ходе совещания положения следует рассматривать как основу для формирования рекомендаций и разработки образовательных материалов и программ для врачей-неврологов, эпилептологов по ведению взрослых пациентов и детей с парциальной и фармакорезистентной эпилепсией и активному внедрению их в клиническую практику.

Участники совещания:

Авакян Гагик Норайрович – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, председатель Российской Противозэпилептической Лиги, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов;

Яхно Николай Николаевич – академик РАН, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова МЗ РФ; президент Российского общества по изучению боли;

Богданов Энвер Ибрагимович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и реабилитации Казанского государственного медицинского университета МЗ РФ, руководитель неврологической клиники Республиканской клинической больницы МЗ РТ, руководитель республиканского эпилептологического центра, главный внештатный специалист-невролог МЗ РФ по Приволжскому федеральному округу;

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Московского государственного медикостоматологического университета имени А.И. Евдокимова МЗ РФ;

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

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

Киссин Михаил Яковлевич – д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, заведующий Городским эпилептологическим центром;

Гузева Валентина Ивановна – д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета МЗ РФ, главный внештатный детский специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Неврология», руководитель школы по эпилепсии у детей в Санкт-Петербурге и Ленинградской области;

Щедеркина Инна Олеговна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова МЗ РФ.