

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №1

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

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

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**Сивакова Н. А., Корсакова Е. А., Липатова Л. В.
Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты 6Рублева Ю. В., Терян Р. А., Авакян Г. Г., Савенков А. А., Соломатин Ю. В.,
Олейникова О. М., Теплышова А. М., Миронов М. Б., Красильщикова Т. М.,
Бурд С. Г.
Клинико-нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики взрослых пациентов с фокальной эпилепсией с нарушениями сердечного ритма и проводимости в иктальном периоде 14**Обзор литературы и клинический случай**Генералов В. О., Садыков Т. Р., Казакова Ю. В., Югай А. М., Орехов А. Б.
Музыкогенная эпилепсия. Обзор литературы и клинический случай 25**Материалы Международного форума эпилептологов стран СНГ**Докукина Т. В., Потапнев М. П., Космачева С. М., Хлебоказов Ф. П., Слобина Е. Л.,
Голубева Т. С., Мисюк Н. Н., Махров М. В., Шамрук И. В., Королевич П. П.,
Мартыненко А. И., Быченко И. В., Будько Т. О.
Клеточная терапия эпилепсии. Клинико-иммунологические аспекты 35Литвинова С. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Кутепова И. С., Авакян Г. Г.,
Авакян Г. Н.
Особенности действия Леветинола на развитие судорожной активности у крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией 52Холин А. А.
Эпилептические энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES): диагностика и фармакотерапия 63Айвазян С. О.
Коморбидность при синдроме гемиконвульсий-гемиплегии-эпилепсии у детей 73Маджидова Ё. Н., Абдуллаева М. И.
Особенности биоэлектрической активности мозга у детей с идиопатической эпилепсией 80Михаловска-Карлова Е. П.
Вклад российской клинической медицины в становление биомедицинской этики 86Руководитель проекта – Е. В. Дижневская
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 (электронным, механическим, путем копирования, записи или иным способом) без предварительного письменного разрешения ООО «ИРБИС» относительно преимущественных прав, только если это специально не разрешено законом.

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

Дизайнер – В. Ю. Андреева
Корректор – Н. И. Кононова
Интернет версия – В. Н. Костров, Т. А. Дорошенкоwww.epilepsia.ru;
e-mail: info@irbis-1.ru**Адрес редакции:**125190, Москва,
Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42340
Информация о подписке – тел.: (495) 680-90-88, (495) 680-89-87; e-mail: public@akc.ruо которых приводится в данном издании, так же как и за интерпретацию опубликованных материалов, полностью лежит на практикующем враче. ООО «ИРБИС» и редакция издания не могут нести какой-либо ответственности по возникающим вследствие этого заявлениям об ущербе или другим последствиям. Пожалуйста, информируйте ООО «ИРБИС» и редакцию издания о любых ошибках.
Приводящиеся в опубликованных в данном издании статьи суждения принадлежат авторам статей и необязательно отражают мнение издателя.

Editorial Board:**Editorial Board Chairperson****Eugene Ivanovich GUSEV**Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor**Editor-in-Chief****Gagik Norairovich AVAKYAN**The Honoured Scientist
of 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	
Sivakova N. A., Korsakova E. A., Lipatova L. V. <i>Pathomorphosis of focal epilepsy and its neurophysiological correlates</i>	6
Rubleva Y. V., Teryan R. A., Avakyan G. G., Savenkov A. A., Solomatin Y. V., Oleynikova O. M., Teplysheva A. M., Mironov M. B., Krasilshchikova T. M., Burd S. G. <i>Clinical, neuro-physiological and neuro-visual analysis of adult patients with focal epilepsy and abnormalities of cardiac rhythm and conduction in the ictal period</i>	14
Review article and Case study	
Generalov V. O., Sadykov T. R., Kazakova Yu. V., Yugay A. M., Orekhov A. B. <i>Musicogenic epilepsy. A review of the literature and a case report</i>	25
Materials of the International Forum of epileptologists of the CIS countries	
Dokukina T. V., Potapnev M. P., Kosmacheva S. M., Hlebokazov F. P., Slobina E. L., Golubeva T. S., Misjuk N. N., Mahrov M. V., Shamruk I. V., Korolevich P. P., Martynenko A. I., Bychenko I. V., Bud'ko T. O. <i>Cell-therapy of epilepsy. Clinical and immunological aspects</i>	35
Litvinova S. A., Voronina T. A., Nerobkova L. N., Kutepova I. S., Avakyan G. G., Avakyan G. N. <i>Effects of levetinol on epileptiform activity of the brain in rats with cobalt-induced epilepsy</i>	52
Kholin A. A. <i>Epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus of slow-wave sleep (ESES): diagnosis and pharmacotherapy</i>	63
Ayvazyan S. O. <i>Comorbidity in the hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in children</i>	73
Majidova Yo. N., Abdullayeva M. I. <i>Brain bioelectric activity in children with idiopathic epilepsy</i>	80
Mikhailovska-Karlova E. P. <i>Contribution of Russian clinical medicine to the development of biomedical ethics</i>	86

Project-manager – E.V. Digevskeya
Managing editor – E.I. Stoinova
Copy editor – N.A. Ramos
Advertising manager – Yu.D. VolodinaDesigner – V.Yu. Andreeva
Proofreader – N.I. Kononova
Online version – V.N. Kostrov, T.A. DoroshenkoPublisher: IRBIS LLC
Member of Russian Association
of Science Editors
and Publishers (RASEP)
Tel. +7 (495) 649-54-95www.epilepsia.su;
e-mail: info@irbis-1.ru
Editors office address:
125190 Leningradsky pr.,
80 corp 66, Moscow, RussiaIt is registered in the state committee of the Russia
Federation on the press.

The certificate on registration ПИ № ФЧ77-34885

Reprinting any material of this issue without written
permission of the editor is illegal.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 2018 году в журнале «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» продолжаем публиковать российские и зарубежные новости, научные статьи о новейших исследованиях различных пароксизмальных состояний.

В рубрике «Оригинальные статьи» в статье Н.А. Сиваковой с соавторами представлены нейрофизиологические факторы, коррелирующие с резистентностью к противоэпилептической медикаментозной терапии. Полученные данные могут быть применены для своевременной диагностики патоморфоза заболевания и выбора правильной лечебной тактики.

Представляет интерес статья Ю.В. Рублевой с соавторами об изучении группы взрослых пациентов с фокальной эпилепсией и установленными иктакльными нарушениями сердечного ритма и проводимости. Наиболее часто нарушения сердечного ритма и проводимости возникали у мужчин, с серийным течением пароксизмов, билатеральными тонико-клоническими приступами, с приступами, возникающими во время сна. Своевременное выявление факторов, влияющих на сердечный ритм и проводимость сердца у пациентов с эпилепсией, позволит предотвратить жизнеугрожающие нарушения ритма сердца и синдрома внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (SUDEP).

Музыкогенная эпилепсия – редкий вид рефлекторной эпилепсии, при которой приступы провоцируются прослушиванием специфических для каждого пациента звуков или музыки. В статье В.О. Генералова с соавторами описывается пациентка со сложными парциальными эпилептическими приступами в клинической картине, провоцирующимися прослушиванием поп-музыки, источниками эпилептической активности в медиальных отделах правой и левой височной доли при отсутствии патологических структурных изменений головного мозга.

В этом номере журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» мы продолжаем публиковать материалы VIII Международного Форума эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС (30-31 октября 2017, Сочи, Российская Федерация). Актуальна работа группы наших белорусских коллег – Т.В. Докукиной с соавторами, посвященная изучению клинко-иммунологических аспектов клеточной терапии эпилепсии. Полученные результаты указывают на безопасность применения трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для лечения резистентной эпилепсии. Авторы считают, что внутривенное и эндолумбальное введение нейроиндуцированных аутологичных МСК может быть эффективной дополнительной терапией выбора у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

Экспериментальные исследования С.А. Литвиновой с соавторами на кобальт-индуцированной хронической модели эпилепсии показали, что основной «мишенью» действия Леветинола являются гиппокампальные очаги эпилептиформной активности и в меньшей степени – корковые структуры.

Исключительное значение, особенно в педиатрической практике, имеет правильная диагностика. Следующие две публикации этого выпуска посвящены проблемам детской эпилептологии. В статье А.А. Холина



показано, что электрический эпилептический статус медленно волнового сна (ESES) представляет собой ЭЭГ-паттерн продолженной (85-100%) диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ сна. Морфология эпилептиформных комплексов соответствует так называемым «доброкачественным эпилептиформным разрядам детства» («ДЭРД»). Наиболее эффективными комбинациями противоэпилептических препаратов являются сочетания леветирацетама с вальпроатами и леветирацетама с этосуксимидом. При наличии эпилептогенного структурного дефекта в фармакорезистентных случаях эпилепсии с паттерном ESES целесообразно хирургическое лечение.

В статье С.О. Айвазяна описан синдром «гемиконвульсии-гемиплегия-эпилепсия» (ГГЭ), являющийся редким последствием фокального эпилептического статуса (ЭС) в детском возрасте. ГГЭ включает следующую последовательность событий: гемиконвульсивный ЭС, вялая гемиплегия различной продолжительности ипсилатерально конвульсиям, позже – фокальная, часто фармакорезистентная эпилепсия. Одностороннее поражение мозга при ЭС до настоящего времени не находит однозначного объяснения.

Мы надеемся, что публикации журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» способствуют развитию и совершенствованию теоретических и практических основ диагностики и эффективной терапии эпилепсий и эпилептических синдромов, помогают внедрению результатов экспериментальных и клинических исследований в практику.

Издание журнала поддерживается Интернет-сайтом www.epilepsia.su с полнотекстовыми материалами свежих номеров в HTML- и PDF-форматах в свободном доступе.

С наилучшими пожеланиями,

A stylized handwritten signature in black ink.

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

Ученые разработали новую методику, позволяющую определять очаг поражения головного мозга у больных эпилепсией

В основе этого изобретения лежит способность лазерного луча проникать в нервные клетки. Новый метод диагностики опробован на крысах, однако в ближайшее время ученые планируют провести исследование на человеке. С помощью лазерного луча можно значительно быстрее определять место расположения патологического участка. Сущность так называемой лазер-индуцированной фотоакустической томографии заключается в том, что поток лазерных лучей, проходя сквозь кости черепа, направляется к головному мозгу. При этом в нейронах возникают микро-вибрации, которые улавливаются

специальным датчиком и преобразуются в звуковые волны. По характеру получаемого звукового сигнала можно судить о локализации поражения. Предложенная исследователями техника основана на том, что участки головного мозга с патологической активностью обладают способностью концентрировать на себе световые потоки и отличаются таким образом от окружающей нервной ткани.

Определение зоны поражения с помощью нового метода занимает всего лишь несколько секунд, что гораздо меньше, чем время, затрачиваемое на проведение КТ и МРТ. Не исключено, что появится

и переносной вариант аппарата для лазерной диагностики, который позволит проводить исследование у постели больного. Исследование на человеке имеет свои сложности: толщина костей черепа составляет около одного сантиметра, что затруднит прохождение лазерного луча в головной мозг и усложнит передачу вибраций к датчику. Однако ученые надеются, что с помощью лазерного луча с большей длиной волны, а также специального геля для лучшей проводимости сигналов им удастся добиться положительных результатов.

По материалам *Medportal.ru*

Устройство, позволяющее одновременно регистрировать МРТ и ЭЭГ

Исследователи из университета Пердью (США) представили новую технологию, позволяющую проводить запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ) мозга в то время, когда пациент находится внутри системы МРТ. Это может произвести революцию в исследовании мозга, поскольку функциональная МРТ и ЭЭГ могут дать уникальные и взаимодополняющие знания об активности мозга, но до сих пор одновременное проведение этих процедур было невозможно. Визуализация активности мозга во время мониторинга электрических сигналов мозга может помочь сопоставить комплексные активности, записанные этими двумя методами и найти ответы на многие вопросы о неврологических расстройствах, их причинах и указать на возможное улучшение.

Новая технология основана на использовании беспроводного устройства, которое получает пита-

ние за счет электромагнитных полей внутри оборудования МРТ. Насколько можно понять, этот небольшой прибор размером с монету способен обнаруживать магнитные резонансы сканера и активирует запись ЭЭГ только во время промежутков между магнитными импульсами. И поскольку физические законы не позволяют данным ЭЭГ беспроводным или проводным образом транслироваться наружу из сканера, то устройство «встраивает» эту информацию в закодированном виде непосредственно в изображение МРТ. Устройство, разработанное университетскими учеными, может работать с любой МРТ-системой. Информация о новой разработке была недавно представлена в Гонолулу (Гавайи, США) на конференции International Society for Magnetic Resonance in Medicine.

По материалам *Evercare.ru*

Орфанный статус препарата Epidiolex для лечения синдрома Леннокса-Гасто

Британская биофармацевтическая компания «GW Pharmaceuticals PLC», специализирующаяся на разработке, производстве и продаже лекарственных препаратов на основе марихуаны, объявила о том, что европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) присвоило орфанный статус препарату Epidiolex (cannabidiol, CBD) для лечения синдрома Леннокса-Гасто.

Ранее европейский регулятор присвоил аналогичный статус этому препарату для лечения синдрома Драве, который является тяжелой формой младенческой эпилепсии. В США Epidiolex также получил орфанный статус для лечения синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Драве, комплекса туберозного склероза и младенческих судорог.

По материалам *Firstword Pharma*.

Интраназальный мидазолам при эпилепсии

Золотым стандартом лечения эпилептического статуса является внутривенное введение лоразепама, но при развитии эпилептического приступа могут возникнуть сложности с венозным введением препарата. Вне медицинского учреждения такая помощь может быть неосуществима. Другие формы бензодиазепиновых препаратов включают ректальный диазепам и буккальный мидазолам. Назальный спрей обеспечивает доставку 2,5 мг мидазолама. Средняя доза для одного пациента была 5 мг (два нажатия). Группой немецких ученых установлено, что новая форма введения позволяет использовать препарат в амбулаторных условиях.

По материалам *Epilepsia, 2015, DOI: 10.1111/epi.13088*

Стресс провоцирует эпилепсию

Ученые пришли к выводу, что стресс является одним из наиболее часто встречающихся триггеров (раздражителей) для приступов среди пациентов с эпилепсией в течение последних 50 лет.

Это важное открытие было сделано учеными из Центра эпилепсии при Университете Цинциннати (штат Огайо, США). Результаты предыдущих исследований показали, что затяжной стресс может спровоцировать судорожную восприимчивость мышц.

Такие исследования впервые были проведены еще в восьмидесятых годах прошлого столетия. Уже в то время психиатры отметили, что во время стрессового состояния приступы эпилепсии у пациентов учащаются. Специалисты считают, что стресс является субъективным и очень индивидуализированным состоянием психического или эмоционального напряжения. Новые исследования подтвердили, что люди, живущие в состоянии постоянного стресса, входят в группу риска развития эпилепсии.

Используя результаты этого нового открытия, экспериментаторы планируют создать более эффективный метод лечения этого тяжелого заболевания.

По материалам *To Day News Ufa*

Ученые обнаружили по данным МРТ общие для всех видов эпилепсии патологические изменения

Ученые из 24 исследовательских центров провели самое масштабное на сегодняшний день исследование структурных аномалий головного мозга при эпилепсии, включающее более двух тысяч пациентов (идиопатической генерализованной, височной и другими формами эпилепсии). Снимки головного мозга пациентов сравнили с контрольной группой – 1727 здоровыми участниками. Исследователи пришли к выводу, что мозг при эпилепсии отличается от здорового: наблюдалось уменьшение объема правой части таламуса и прецентральной извилины; уменьшение объема ипсилатеральных частей гиппокампа и прилегающих областей коры больших полушарий также наблюдалось у пациентов с височной эпилепсией; уменьшение толщины слоя серого вещества в различных областях коры, включая прецентральную извилину (билатерально), среднюю лобную извилину (билатерально) и треугольную часть нижней лобной извилины (также билатерально).

По материалам журнала *Brain*

Диетологи назвали диету, помогающую при супер-рефрактерном эпилептическом статусе

Может ли диета из фруктов и мяса помочь в лечении эпилепсии? Исследователи утверждают, что содержащее низкое количество углеводов и высокий уровень жиров в питании позволяет лучше контролировать припадки, воздействуя на активность клеток мозга. Для борьбы с самой смертоносной формой эпилепсии пациентам необходимо чаще употреблять мясные продукты и фрукты. Речь идет о супер-рефрактерном эпилептическом статусе (SRSE) – наиболее тяжелой разновидности болезни мозга, которая убивает 60% людей с этим заболеванием. Исследователи выяснили, что кетогенная диета может считаться по-настоящему спасительной для

жертв этого вида эпилепсии. Диета воздействует на активность клеток мозга, что позволяет предотвращать опасные эпилептические припадки. В целом, если припадок эпилепсии длится более 24 ч, и никакие лекарства не работают, то пациента помещают в искусственную кому. И если больной приходит в себя через день, а припадок возвращается, то пациенту ставится диагноз SRSE. Его снова погружают в искусственную кому и начинают подбирать другие лекарства. Исследователи из Университета Джонса Хопкинса обследовали 15 пациентов в возрасте от 18 до 82 лет, госпитализированных в связи с SRSE. Им была назначена кетогенная диета, содержа-

щая четыре порции жиров на одну порцию углеводов и белков. Каждый получал питание через трубку в течение 72 ч, а количество калорий соответствовало потребностям организма исходя из веса. Затем больных сняли с лекарств, чтобы проследить за эффектом лечения эпилепсии. Если приступов не возникало, то кетогенная диета продолжалась посредством искусственного кормления еще несколько дней, пока больные не начинали принимать пищу самостоятельно. Прекращения эпилептических припадков на данном рационе удалось добиться у 79% пациентов, которых впоследствии перевели на диету Аткинса.

По материалам *MedikForum*

Биосовместимые электроды помогли отследить активность нейронов мозга

Ученые из шведского Линчепингского университета разработали новый массив электродов для отслеживания активности мозга. Сделать его электропроводным и растягивающимся без сильной потери свойств удалось благодаря использованию электродов из сети переплетающихся нано-проводов. Из них сформировали сенсорную сетку электродов, которая с двух сторон покрывается слоем прозрачного силиконового эластомера. На концах электродов полимер был уда-

лен, а открытые контакты эксперты покрыли слоем платины, защищающим их от разрушения. В результате получилась равномерная сетка из 32 открытых и соприкасающихся с тканью мозга металлических контактов, размер которых составляет 50 на 50 микрометров. Именно они ведут к считывающему устройству. После того, как сетка была имплантирована в мозг мышей, ученые смогли проверить ее в действии.

По материалам журнала *Advanced Materials*

Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты

Сивакова Н. А., Корсакова Е. А., Липатова Л. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

Резюме

Изменение электроэнцефалографической (ЭЭГ) картины у больных эпилепсией (БЭ) позволяет объективно оценивать изменения функционального состояния головного мозга и в совокупности с клиническими данными определять эффективность проводимого лечения. Расчет спектральной мощности ЭЭГ дает возможность объективизировать выраженность патологической церебральной активности и исследовать особенности ее пространственного распределения. Применение рутинных и математических методов анализа ЭЭГ БЭ позволяет выявить нейрофизиологические предикторы фармакорезистентности. **Цель** – выявить нейрофизиологические корреляты фармакорезистентности БЭ. **Материалы и методы.** Обследовано 160 БЭ: 80 – с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) и 80 – с контролируемой эпилепсией (КЭ). Обследуемым был проведен комплекс нейрофизиологических исследований (ЭЭГ, ЭЭГ-видеомониторинг) с использованием спектрального анализа. **Результаты.** Определена зависимость локализации пароксизмальной электрической активности (ПА) от резистентности заболевания. Установлено, что в группе с ФРЭ синдром вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) разной степени выраженности встречается в 1,91 раза чаще, чем при КЭ, и является одним из неблагоприятных факторов, определяющих тяжелое течение эпилепсии и появление новых типов припадков. В результате спектрального анализа (СА) ЭЭГ выявлены особенности фронто-окципитальных различий ПА у фармакорезистентных больных, характеризующие сходную степень участия дизэнцефальных и мезэнцефальных структур в генерализации пароксизмов, в то время как для больных с КЭ характерна более активная роль дизэнцефальных отделов. **Выводы.** Выявлены нейрофизиологические факторы, коррелирующие с резистентностью к противосудорожной медикаментозной терапии. Полученные данные могут быть применены для своевременной диагностики патоморфоза заболевания и выбора правильной лечебной тактики.

Ключевые слова

Эпилепсия, ЭЭГ, спектральный анализ, фармакорезистентность.

Статья поступила: 21.12.2017 г.; в доработанном виде: 15.02.2018 г.; принята к печати: 12.03.2018 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

Сивакова Н. А., Корсакова Е. А., Липатова Л. В. Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 6-13. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.006-013.

Pathomorphosis of focal epilepsy and its neurophysiological correlates

Sivakova N. A., Korsakova E. A., Lipatova L. V.

St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute (3 Bekhtereva Str., Sankt-Peterburg 192019, Russia)

Summary

The specific EEG patterns in patients with epilepsy enable the objective assessment of changes in the brain function and, in conjunction with clinical data, determine the efficacy of treatment. Characteristics of the EEG spectral power have additional diagnostic values as they reflect the severity and spatial distribution of epileptiform activity. The standard EEG analysis combined with further mathematical processing helps reveal the neurophysiological markers of resistance to anti-epileptic drugs. The aim is to identify the neurophysiological correlates of drug-resistance. Materials and methods. We examined 160 patients with epilepsy: 80 with drug-resistant epilepsy (DRE) and 80 with controlled epilepsy (CE). The subjects underwent a number of neurophysiological studies (EEG, EEG-video monitoring) including the spectral power analysis. Results. We established a correlation between the paroxysmal activity localization and drug-resistance. The secondary bilateral synchronization syndrome of different degrees of severity was found in the DRE group 1.91 times more often than in the CE group; this syndrome is seen as an unfavorable factor aggravating the course of epilepsy in the DRE patients. Using the spectral analysis we also found that patients with DRE differed from those with CE by the types of paroxysmal activity in the frontal-occipital areas. There, the involvement of diencephalic and mesencephalic structures in the paroxysms were similar in the DRE group, while only diencephalic structures played a significant role in the paroxysmal activity in CE patients. Conclusion. Neurophysiological factors correlating with resistance to antiepileptic drugs in patients with epilepsy were identified. The results can be used for the timely diagnosis of pathomorphism of epilepsy and the choice of therapy.

Key words

Epilepsy, EEG, spectral analysis, drug-resistance.

Received: 21.12.2017; **in the revised form:** 15.02.2018; **accepted:** 12.03.2018.

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

Sivakova N.A., Korsakova E.A., Lipatova L.V. Pathomorphosis of focal epilepsy and its neurophysiological correlates. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2018; 10 (1): 6-13 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.006-013.

Corresponding author

Address: 3 Bekhtereva Str., Sankt-Peterburg 192019, Russia.

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

Введение

За последние десятилетия благодаря широкому использованию стандартного протокола обследования больных эпилепсией, включающего нейробиологические и нейровизуализационные методы исследований, достигнут значительный прогресс в диагностике эпилепсии. В современной эпилептологии диагноз эпилепсии является клинко-электро-нейровизуализационным [1].

В настоящее время электроэнцефалография (ЭЭГ) является незаменимым методом в диагностике эпилепсии. Регистрация на ЭЭГ межприступных эпилептиформных разрядов и ЭЭГ-коррелятов приступов, с позиций функциональной диагностики эпилепсии, рассматривается как патогномоничный признак заболевания [2]. Кроме того, с помощью методов ЭЭГ и ЭЭГ-мониторинга выявляется конкордантность морфологических и нейробиологических изменений, позволяющая локализовать фокус патологической активности у БЭ [3]. При совпадении пароксизмальных изменений на ЭЭГ с локализацией структурно-морфологических измене-

ний головного мозга и клиническими проявлениями заболевания, диагноз становится патогенетически обоснованным [4].

ЭЭГ-обследование позволяет выявить межприступные нарушения биоэлектрической активности головного мозга у 80-90% больных эпилепсией [5]. Наиболее частыми находками при проведении рутинной скальповой ЭЭГ являются регионарное замедление и регионарная спайк-волновая активность [4,6]. По данным ранее проведенных обследований, межприступная регионарная медленная активность в результате гиппокампального склероза определяется у 57% пациентов с височной эпилепсией [6]. Для таких больных характерна преимущественно односторонняя локализация медленно-волновой активности, уменьшающаяся при открывании глаз [6].

Изменение электроэнцефалографической картины больных на фоне противосудорожной терапии позволяет объективно оценивать изменения функционального состояния головного мозга и в совокупности с клиническими данными определять эффективность проводимого лечения [7]. Известно,

что при ФРЭ церебральные нарушения, в особенности эпилептиформная активность, остаются более выраженными, чем в случае КЭ [8].

Современная методика нейрофизиологической диагностики эпилепсии основана на продолжительном ЭЭГ-мониторинге, в ходе которого исследуются нейрональная активность во время сна и бодрствования, а также реакция мозга на различные функциональные пробы, такие как депривация сна, ритмическая фотостимуляция, гипервентиляция, направленные на провокацию ПА. Однако при всей трудоемкости такого диагностического подхода его надежность не всегда удовлетворительна [9,10].

Кроме традиционного, визуального анализа ЭЭГ, который позволяет выявлять и качественно описывать ПА, являющуюся характерным признаком эпилептического процесса, могут применяться различные методы математических обработок ЭЭГ-сигнала [11]. СА, основанный на быстром преобразовании Фурье, зарекомендовал себя как надежный метод количественной оценки функционального состояния головного мозга и широко распространен в области клинической ЭЭГ. Спектральные характеристики успешно применяются для улучшения диагностики различных психоневрологических расстройств, в т.ч. эпилепсии, составления прогноза течения этого заболевания и определения эффективности терапии [2,12]. Расчет спектральной мощности позволяет количественно объективизировать выраженность патологической церебральной активности и исследовать особенности ее пространственного распределения. В целом, применение рутинных и математических методов анализа ЭЭГ больных с ФРЭ может помочь выявить нейрофизиологические факторы резистентности к противосудорожным препаратам (ПЭП) [3].

Появление в ЭЭГ феномена вторичной билатеральной синхронизации (ВБС), впервые описанного Н. С. Jasper и К. Tuckel в 1952 г., как «билатерально синхронный разряд, который исходит из унилатерального коркового фокуса», клинически характеризуется появлением вторично-генерализованных и новых видов припадков у пациентов с фокальной эпилепсией [13,14].

W. T. Blume и N. Pillay (1985) определили ВБС как энцефалографический паттерн, состоящий из последовательности фокальных спайков, полиспайков или спайк-волновых комплексов, реже – медленных волн, за которыми следует вспышка билатеральных, синхронных и симметричных спайк-волновых комплексов, с распространением на обе гемисферы, при этом данный феномен должен в неизменном виде повторяться хотя бы дважды в течение одной записи ЭЭГ [14,15]. Авторами были выделены следующие критерии ВБС: во время записи ЭЭГ должны быть зарегистрированы, по крайней мере, два эпизода с фокальным разрядом, предшествующим билатерально синхронной вспышке; фокальная активность, кото-

рая предшествует разряду, должна быть по своей морфологии похожа на межприступную фокальную активность и локализоваться в тех же отведениях; между фокальным разрядом и первым элементом вторичного билатерального разряда должен иметься временной интервал [14,15].

Регистрация ВБС на ЭЭГ у больных эпилепсией является одним из факторов, определяющих неблагоприятное, резистентное течение эпилепсии [14,16,17]. Возникновение ВБС приводит к появлению новых типов приступов, ранее не отмечавшихся у пациента: абсансов, миоклонических, тонико-клонических, тонических версивных, атонических. Значительная часть этих приступов (74%, по данным Tinuper P. и соавт., 1998) сопровождается внезапными падениями, что часто приводит к тяжелой инвалидизации больного [17]. ВБС является фактором риска развития эпилептического статуса [18]. Известно, что ВБС наблюдается у 17-36% детей с неблагоприятным течением симптоматических и/или криптогенных фокальных эпилепсий [19]. По разным данным, от 31 до 74% фокальных эпилепсий, резистентных по отношению к противосудорожным препаратам (ПЭП), сопровождаются развитием ВБС [17,20,21].

Цель исследования – изучить особенности клинической картины и выявить нейрофизиологические корреляты патоморфоза эпилептических припадков у больных ФРЭ.

Материалы и методы

Обследовано 160 больных фокальной эпилепсией в возрасте от 18 до 60 лет, разделенных на две группы: 80 пациентов с ФРЭ (1-я группа), средний возраст $30,91 \pm 1,1$ год и 80 пациентов с КЭ (2-я группа), средний возраст – $30,6 \pm 1,2$ год.

Обследуемым был проведен комплекс нейрофизиологических исследований, который включал рутинную ЭЭГ с функциональными пробами (на компьютерном электроэнцефалографе «Телепат 104Д», Россия) и ЭЭГ-видеомониторинг (на компьютерном электроэнцефалографе «Энцефалан 131-03», Россия). Рутинное исследование осуществлялось при закрытых глазах в состоянии пассивного бодрствования, а ЭЭГ-видеомониторинг – в состоянии пассивного бодрствования и во время дневного сна. Оба вида ЭЭГ-исследований включали в себя проведение стандартных функциональных ЭЭГ-проб: ритмическая фотостимуляция (от 3 до 18 Гц) и гипервентиляция (3 мин.). ПА оценивалась визуально и с помощью спектрального анализа. СА проводился на участках рутинной ЭЭГ, содержащих ПА, с расчетом усредненных спектральных показателей по эпохам анализа в 4 сек. При статистической обработке полученных результатов рассчитывались средние значения спектральной мощности основных ритмов ЭЭГ, входящих в структуру церебральных пароксизмов, их стандартные отклонения, стандартные ошибки среднего значения. Далее производилось топографическое

Таблица 1. Характеристика ЭЭГ больных фокальной эпилепсией с фармакорезистентным и контролируемым течением заболевания.

Table 1. EEG characteristics in patients with focal epilepsy with drug-resistant and controlled course of the disease.

Изменения на ЭЭГ / Changes in EEG	ФРЭ / DRE		КЭ/ CE		Ф	p
	N	%	n	%		
Локальные нарушения / Local disturbances	80	100	56	70		
<i>Латерализация / Lateralization</i>						
В правом полушарии / Right hemisphere	39	48,8	25	31,3	2,277	< 0,05
В левом полушарии / Left hemisphere	27	33,8	23	28,8	0,683	> 0,05
В обоих полушариях / Both hemispheres	14	17,5	8	10	1,385	> 0,05
<i>Зональность / Zonal localization</i>						
Фронтальная / Frontal	28	35	8	10	3,934	< 0,01
Темпоральная/ Temporal	34	42,5	9	11,3	4,642	< 0,01
Центральная / Central	5	6,3	13	16,3	2,049	< 0,05
Париетальная / Parietal	7	8,8	16	20	2,055	< 0,05
Окципитальная / Occipital	6	7,5	10	12,5	1,063	> 0,05
<i>Пароксизмальная активность / Paroxysmal activity</i>						
Не обнаружена / Not found	–	–	8	10	–	–
Выявляется без нагрузок / Manifested at rest	77	96,3	31	38,8	8,911	< 0,01
Выявляется при нагрузках / Manifested in exercise	3	3,8	41	51,3	7,621	< 0,01
<i>Латерализация / Lateralization</i>						
В правом полушарии / Right hemisphere	43	53,8	24	30	3,086	< 0,01
В левом полушарии / Left hemisphere	26	32,5	40	50	2,214	< 0,05
В обоих полушариях / Both hemispheres	11	13,8	7	8,8	1,006	> 0,05
<i>Зональность/ Zonal localization</i>						
Фронтально-темпоральная / Frontal-temporal	36	45	7	8,8	5,496	< 0,01
Темпоральная / Temporal	20	25	6	7,5	3,112	< 0,01
Темпорально-парietoальная / Temporal-parietal	11	13,8	6	7,5	1,303	> 0,05
Центрально-темпоральная / Central-temporal	6	7,5	10	12,5	1,063	> 0,05
Центрально-парietoальная / Central-parietal	4	5	22	27,5	4,13	< 0,01
Парietoально-окципитальная / Parietal-occipital	3	3,8	21	26,3	4,332	< 0,01
Наличие ВБС / Bilateral synchronization syndrome	69	86,3	35	43,8	5,926	< 0,01
Легкой степени / Mild	10	12,5	20	25	2,049	< 0,05
Умеренной степени / Moderate	23	28,8	12	15	2,138	< 0,05
Выраженной степени / Severe	36	45	3	3,8	6,824	< 0,01

Примечание. ϕ – угловое преобразование Фишера; p – уровень статистической значимости.

Note. ϕ – the angular Fisher transform; p – the level of statistical significance.

картирование спектральной мощности в заданных диапазонах частот с нормированием показателей. Определение степени достоверности различий визуального анализа ЭЭГ проводилось с использованием критерий ϕ -Фишера и χ^2 -Пирсона, усредненных показателей спектрального анализа – с применением критерия Манна-Уитни в статистическом пакете программ «Statistica 8» (StatSoft, Inc., США).

Результаты

В результате обследования у пациентов были выявлены умеренные, средней степени и выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга, которые свидетельствуют о нарушениях функционального состояния нейронов

коры. На фоне этих изменений регистрировались очаговые изменения БЭА (табл. 1): в группе больных с ФРЭ – в правом полушарии у 39 человек (48,8%), в группе с КЭ – у 25 (31,3%) пациентов (p (ϕ)<0,05); в левом полушарии: в 1-й группе – у 27 больных (33,8%), во 2-й группе – у 23 больных (28,8%) (p (ϕ)>0,05); в обоих полушариях – у 14 (17,5%) и 8 (10%) пациентов соответственно (p (ϕ)>0,05). Локальные нарушения в исследуемых группах были распределены следующим образом: в лобной области – у 28 (35,0%) больных с ФРЭ и 8 (10,0%) обследуемых второй группы (p (ϕ)<0,01), височной – у 34 (42,5%) и 9 (11,3%) человек соответственно (p (ϕ)<0,01), центральной – у 5 (6,3%) и 13 (16,3%) (p (ϕ)<0,05), теменной – у 7 (8,8%) и 16 (20%)

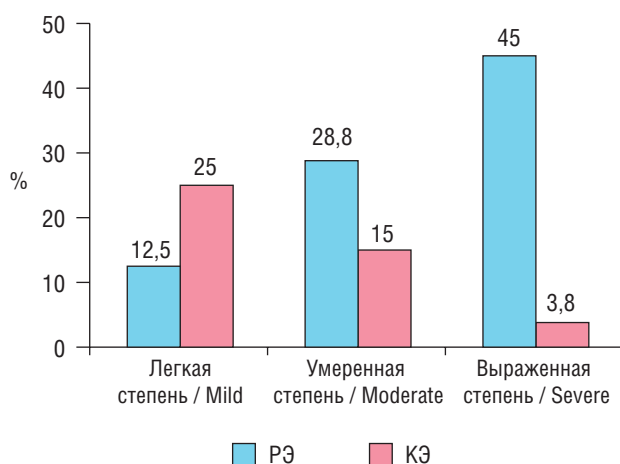


Рисунок 1. Распределение пациентов с фокальной эпилепсией в группах с фармакорезистентным (РЭ) и контролируемым течением заболевания (КЭ) по степени выраженности ВБС-синдрома.

Figure 1. Distribution of patients with focal epilepsy with drug-resistant (РЭ) and controlled (КЭ) course of the disease by the severity of bilateral synchronization syndrome.

(p (φ) $<0,05$), затылочной – у 6 (7,5%) и 10 (12,5%) (p (φ) $>0,05$) соответственно.

Таким образом, наибольший удельный вес локальных изменений в группе больных ФРЭ приходился на височную и лобную области.

В этой же группе пациентов пароксизмальные изменения БЭА головного мозга, включая наличие специфической эпилептиформной активности, были зафиксированы у всех пациентов. В группе больных с КЭ лишь у 8 (10,0%) человек отмечены следующие признаки раздражения коры и глубоких отделов головного мозга: повышенное содержание высокочастотной активности, заостренность фоновых ритмов, а также короткие, генерализованные вспышки заостренных альфа-волн и единичных, нечетких острых волн.

Данные, приведенные в таблице 1, свидетельствуют о том, что ПА чаще выявлялась в фоновой ЭЭГ-записи у больных с ФРЭ (в 96,3% случаев), по сравнению с КЭ (в 38,8% случаев), процент выявления церебральных пароксизмов повышался при проведении провоцирующих функциональных проб до 100%.

Локализация очаговых и пароксизмальных изменений в группе с ФРЭ чаще встречалась в лобной (p (φ) $<0,01$) и височной (p (φ) $<0,01$) областях, в группе с контролируемым течением заболевания – в центральной (p (φ) $<0,05$) и теменной (p (φ) $<0,05$) областях.

У большинства больных с ФРЭ акцент ПА определялся в фронто-темпоральных 36 (45%) и темпоральных областях 20 (25%), у 11 (13,8%) пациентов – в темпорально-париетальных, у 6 (7,5%) человек – в центрально-темпоральных, у 4 (5%) об-

следованных – в центрально-париетальных и у 3 (3,8%) – в париетально-окципитальных областях. Преобладание ПА в правом полушарии отмечено у 43 обследованных (53,8%), в левом полушарии – у 32,5%, переменные акценты в обоих полушариях – у 11%. Пароксизмы с первичной заинтересованностью ствола мозга, без значимых латеральных акцентов, не обнаружены.

В группе больных с КЭ акцент ПА сформирован в левом полушарии – у 40 (50%) обследованных, в правом полушарии – у 24 (30%) пациентов, в обоих полушариях – у 7 (8,8%) человек, в центрально-париетальной области – у 22 (27,5%), в париетально-окципитальной – у 21 (26,3%), в центрально-темпоральной – у 10 (12,5%), в фронто-темпоральной – у 7 (8,8%), в темпоральной доле – у 6 (7,5%), темпорально-париетальной области – у 6 (7,5%) обследованных. В 9% случаев регистрировалась ПА с первичной заинтересованностью ствола мозга.

Была установлена зависимость очаговых и пароксизмальных ЭЭГ-изменений от резистентности заболевания ($\chi^2=26,42$; $p<0,01$). В целом при ФРЭ как фокальные нарушения, так и акцент ПА чаще регистрировались в височной и лобной долях, существенно реже – в затылочной, теменной и центральной областях головного мозга. При КЭ отмечалась обратная закономерность. Кроме того, в случае ФРЭ доминировала правосторонняя, а при КЭ – левосторонняя локализация ПА.

При резистентной эпилепсии, по данным ЭЭГ, наиболее часто регистрировались мультифокальные патологические изменения и ВБС синдром различной степени выраженности (86,3%) (см. табл. 1).

В проведенном исследовании выявлено, что в группе больных с ФРЭ синдром ВБС зарегистрирован у 86,3% обследованных, в группе больных с КЭ ВБС-синдром выявлен у 43,8% пациентов (p (φ) $<0,01$). Клинически это выражалось в появлении у БЭ новых видов эпилептических припадков – генерализованных судорожных (тонико-клонических, клонических, тонических, миоклонических), абсансов, ранее не отмечавшихся у пациентов.

Распределение ВБС-синдрома по степени его выраженности в группах больных с ФРЭ и КЭ показано на **рисунке 1**.

Как видно, в группе с ФРЭ преобладали пациенты (45%) с выраженной степенью ВБС. Напротив, в группе с КЭ такие больные были в меньшинстве (3,8%) (p (φ) $<0,01$). Таким образом, синдром ВБС при ФРЭ встречается в 1,91 раза чаще, чем при КЭ, при этом наиболее высокой степени выраженности он достигает, в основном, при наличии резистентности к АЭП.

Анализ данных СА пароксизмальных изменений на ЭЭГ выявил как количественные, так и топографические различия спектральной мощности волн ПА между сравниваемыми группами пациентов. При рассмотрении всех основных ритмических ЭЭГ-диа-

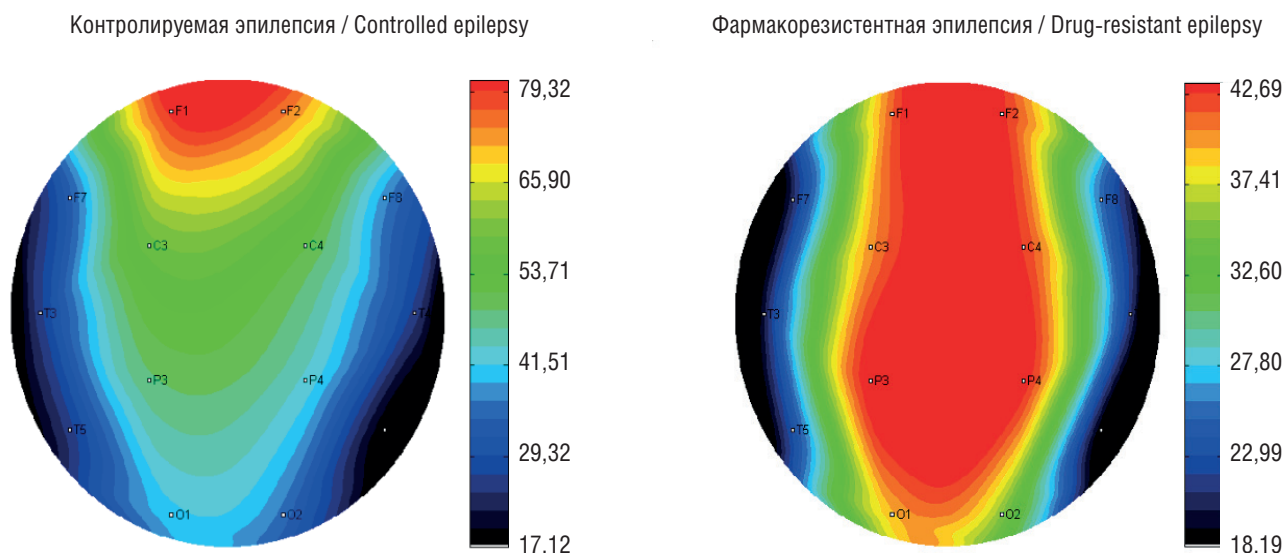


Рисунок 2. Топограммы средних значений спектральной мощности пароксизмальной активности в тета-диапазоне при эпилепсии с контролируемыми приступами и фармакорезистентным течением. Справа от топограмм приведена цветовая шкала в μV^2 .

Figure 2. Topograms of the spectral power of paroxysmal activity in the theta range of EEG in controlled epilepsy and in drug-resistant epilepsy. The color scale in μV^2 is shown to the right of the topograms.

пазонов наиболее значимые результаты получены по дельта- и тета-ритмам, входящим в волновой состав церебральных пароксизмов (рисунок 2).

В группе больных с ФРЭ средние значения спектральной мощности дельта-волн в отведениях Fp1, Fp2, F3, F4, C3 и C4 были достоверно более низкими, чем в группе с КЭ ($p < 0,05$). Подобная тенденция отмечается и в диапазоне тета-ритма в Fp1, Fp2, F3 и F4. У пациентов с ФРЭ не выявлены значимые фронто-окципитальные различия, распределение величин спектральной мощности ПА в диапазонах дельта- и тета-ритмов по всем анализируемым ЭЭГ-отведениям равномерное. В группе с КЭ происходит градиентный рост показателей спектральной мощности тета-активности по направлению от затылочных областей к лобным, с повышением средних значений от O1 и O2 к отведениям Fp1 и Fp2 соответственно в 2,02 и 2,07 раза ($p < 0,05$).

Сглаженность фронто-окципитальных различий ПА у больных ФРЭ характеризует сходную степень участия дизэнцефальных и мезэнцефальных отделов головного мозга в генерализации ПА, в то время как для больных с КЭ свойственна более активная роль дизэнцефальных структур и менее активная – мезэнцефальных отделов. Подобные различия по характеру генерализации ПА и особенностям вовлечения в пароксизмы ствола головного мозга указывают на умеренный уровень ВБС при КЭ и значительный – при ФРЭ.

Заключение

Таким образом, у больных с ФРЭ чаще, чем у пациентов с КЭ, выявлялись локальные изменения биоэлектрической активности головного мозга, акценты пароксизмов регистрировались в лобных и височных долях, значительно реже – в центральной, теменной и затылочной областях. Кроме того, в группе с ФРЭ преобладала правосторонняя локализация ПА, а в группе с КЭ – левосторонняя.

Выявлено, что синдром вторичной билатеральной синхронизации превалирует при фармакорезистентной эпилепсии, что подтверждает литературные данные [12,13], согласно которым ВБС-синдром является одним из неблагоприятных факторов, определяющих резистентное течение эпилепсии.

В результате оценки спектральной мощности церебральных пароксизмов было установлено, что ЭЭГ больных ФРЭ характеризуется более выраженной генерализацией пароксизмальных волн, чем КЭ, что указывает на важную роль формирования синдрома ВБС в патоморфозе эпилептической болезни и развитии фармакорезистентности заболевания.

В целом, проведенное исследование позволило обнаружить особенности ЭЭГ больных с ФРЭ и выявить нейрофизиологические факторы, коррелирующие с резистентностью к ПЭП. Полученные данные могут быть применены для своевременной диагностики патоморфоза заболевания и выбора правильной лечебной тактики.

Литература:

1. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Миронов М. Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. М. 2008. 223 с.
2. Зенков Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. М. 1991; 640 с.
3. Сивакова Н. А. Оптимизация диагностики и лечения больных с фармакорезистентной эпилепсией и непсихотическими психическими расстройствами. Дисс. ... канд. мед. наук. СПб. 2015.
4. Алиханов А. А., Генералов В. О., Демушкина А. А., Перепелова Е. М. Визуализация эпилептогенных поражений мозга у детей. М. 2009; 272 с.
5. Липатова Л. В. Клинико-нейроиммунные нарушения, их патогенетическая роль и значение для диагностики и лечения эпилепсии, осложненной энцефалопатией. Дис. ... докт. мед. наук. СПб. 2009.
6. Федин А. И., Алиханов А. А., Генералов В. О. Мезиальный височный склероз. Современное состояние проблемы. Альманах Клинической медицины. М. 2006; XIII: 159-169.
7. Громов С. А., Сивакова Н. А., Корсакова Н. А., Катаева М. Ф. Эпилепсия классификация ремиссий припадков и болезни, их клинико-психолого-нейрофизиологические обоснования. Вопросы диагностики и фармакотерапии. Ж. Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2017; 3: 24-40.
8. Карлов В. А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008; 108 (1): 75-81.
9. Корсакова Е. А., Хоршев С. К., Фотеев В. Б. Способ диагностики различных стадий эпилептогенеза. Патент РФ на изобретение № 2297791. Приоритет от 14.12.2004. 2007; 9 с.
10. Слезин В. Б., Корсакова Е. А., Хоршев С. К., Фотеев В. Б. Метод фрактального анализа ЭЭГ для диагностики разных стадий эпилептогенеза: методические рекомендации. НИПНИ им. В. М. Бехтерева. СПб. 2009.
11. Липатова Л. В., Корсакова Е. А., Сивакова Н. А. Спектральные характеристики ЭЭГ у больных симптоматической височной эпилепсией. Тезисы докладов X Всероссийский съезда неврологов. Н. Новгород, 17-21 июня 2012 г.; 286-287.
12. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. М. 2004; 368 с.
13. Tuckel K., Jasper H. The ECG in Parasagittal lesions. Electroencephalogram. Clin. Neurophysiol. 1952; 4: 481-494.
14. Федин А. И., Генералов В. О., Амчеславская Е. В., Мишнякова Л. П., Садыков Т. Р. Клинические проявления синдрома вторичной билатеральной синхронизации у взрослых пациентов с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008; 108 (2): 13-18.
15. Blume W. T., Pillay N. Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. J. Epilepsia. 1985; 26 (6): 636-641.
16. Rougier A., Claverie B., Pedespan J. M., Marchal C., Loiseau P. Callosotomy for intractable epilepsy: overall outcome. J. Neurosurg. Sci. 1997; 41 (1): 51-57.
17. Tinuper P., Cerullo A., Marini C., Avoni P., Rosati A., Riva R., Lugaesi E. Epileptic drop attacks in partial epilepsy: clinical features, evolution, and prognosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1998; 64 (2): 231-237.
18. Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю., Горчханова З. К., Коваленко Г. И. Вторичная билатеральная синхронизация: проблемы диагностики и лечения. Фарматека. 2006; Спецвыпуск «Психиатрия/Неврология»: 2-6.
19. Gobbi G., Tassinari C., Roger J., Bureau M., Dravet C., Salas-Puig X. Particularities electro-encephalographiques des epilepsies partielles symptomatiques severes de l'enfant. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. 1989; 19 (3): 209-218.
20. Tinuper P., Cerullo A., Riva R., Marini C., Provini F., Plazzi G., Lugaesi E. Clinical and EEG features of partial epilepsy with secondary bilateral synchrony. Journal of Epilepsy. 1995; 8 (3): 210-214.
21. Beaumanoir A., Mira L. Secondary bilateral synchrony: significant EEG pattern in frontal lobe seizures. Frontal Lobe Seizures and Epilepsies in Children. Ed. by. A. Beaumanoir, F. Andermann, P. Chauvel, L. Mira, B. Zifkin. France, Montrouge. 2003; 195-205.
5. Lipatova L. V. Clinical and neuroimmune disorders, their pathogenetic role and importance for the diagnosis and treatment of epilepsy complicated by encephalopathy. Dr. diss. [Kliniko-neiroimmunnye narusheniya, ikh patogeneticheskaya rol' i znachenie dlya diagnostiki i lecheniya epilepsii, oslozhnennoi entsefalopatiei. Dis. ... dokt. med. nauk (in Russian)] SPb. 2009.
6. Fedin A. I., Aliokhanov A. A., Generalov V. O. Al'manakh Klinicheskoi meditsiny (in Russian). M. 2006; XIII: 159-169.
7. Gromov S. A., Sivakova N. A., Korsakova N. A., Kataeva M. F. Voprosy diagnostiki i farmakoterapii. Zh. Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii (in Russian). 2017; 3: 24-40.
8. Karlov V. A. Zhurnal'nevrologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova (in Russian). 2008; 108 (1): 75-81.
9. Korsakova E. A., Khorshv S. K., Foteev V. B. Method of diagnosis of various stages of epileptogenesis. RF patent for the invention № 2297791. Priority from 14.12.2004. [Sposob diagnostiki razlichnykh stadii epileptogeneza. Patent RF na izobretenie № 2297791. Prioritet ot 14.12.2004 (in Russian)]. 2007; 9 s.
10. Slezin V. B., Korsakova E. A., Khorshv S. K., Foteev V. B. Method of fractal analysis of EEG for diagnosis of different stages of epileptogenesis: guidelines. Psychoneurological research Institute of V. M. Bekhterev [Metod fraktal'nogo analiza EEG dlya diagnostiki raznykh stadii epileptogeneza: metodicheskie rekomendatsii. NIPNI im. V. M. Bekhtereva (in Russian)]. SPb. 2009.
11. Lipatova L. V., Korsakova E. A., Sivakova N. A. The spectral characteristics of the EEG in patients with symptomatic temporal lobe epilepsy. Abstracts of the X all-Russian Congress of neurologists [Spektral'nye kharakteristiki EEG u bol'nykh simptomaticheskoi visochnoi epilepsiei. Tezisy dokladov X Vserossiiskii s'ezda nevrologov (in Russian)]. Nizhnii Novgorod. 17-21 iyunya 2012 g.; 286-287.
12. Zhenkov L. R. Clinical electroencephalography with elements of epileptology [Klinicheskaya elektroentsefalografiya s elementami epileptologii (in Russian)]. Moscow. 2004; 368 s.

References:

1. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Mironov M. B. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Reference guide for physicians [Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. Spravochnoe rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2008. 223 s.
2. Zhenkov L. R. Functional diagnostics of nervous diseases: a Manual for doctors [Funktsional'naya diagnostika nervnykh boleznei: Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 1991; 640 s.
3. Sivakova N. A. Optimization of diagnosis and treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy and non-psychotic mental disorders. PhD diss. [Optimizatsiya diagnostiki i lecheniya bol'nykh s farmakorezistentnoi epilepsiei i nepsikhoticheskimi psikhicheskimi rasstroistvami: diss. ... kand. med. nauk (in Russian)]. SPb. 2015.
4. Aliokhanov A. A., Generalov V. O., Demushkina A. A., Perepelova E. M. Visualization of epileptogenic brain lesions in children [Vizualizatsiya epileptogennykh porazhenii mozga u detei (in Russian)]. Moscow. 2009; 272 s.

13. Tuckel K., Jasper H. The ECG in Parasagittal lesions. Electroencephalogram. *Clin. Neurophysiol.* 1952; 4: 481-494.
14. Fedin A.I., Generalov V.O., Amcheslavskaya E.V., Mishnyakova L.P., Sadykov T.R. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* (in Russian)]. 2008; 108 (2): 13-18.
15. Blume W.T., Pillay N. Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *J. Epilepsia.* 1985; 26 (6): 636-641.
16. Rougier A., Claverie B., Pedespan J.M., Marchal C., Loiseau P. Callosotomy for intractable epilepsy: overall outcome. *J. Neurosurg. Sci.* 1997; 41 (1): 51-57.
17. Tinuper P., Cerullo A., Marini C., Avoni P., Rosati A., Riva R., Lugaresi E. Epileptic drop attacks in partial epilepsy: clinical features, evolution, and prognosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998; 64 (2): 231-237.
18. Belousova E.D., Ermakov A. Yu., Gorchkhanova Z.K., Kovalenko G.I. *Farmateka. 2006; Special issue «Psikhiatriya/Nevrologiya»* (in Russian): 2-6.
19. Gobbi G., Tassinari C., Roger J., Bureau M., Dravet C., Salas-Puig X. Particularites electro-encephalographiques des epilepsies partielles symptomatiques severes de l'enfant. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology.* 1989; 19 (3): 209-218.
20. Tinuper P., Cerullo A., Riva R., Marini C., Provini F., Plazzi G., Lugaresi E. Clinical and EEG features of partial epilepsy with secondary bilateral synchrony. *Journal of Epilepsy.* 1995; 8 (3): 210-214.
21. Beaumanoir A., Mira L. Secondary bilateral synchrony: significant EEG pattern in frontal lobe seizures. *Frontal Lobe Seizures and Epilepsies in Children.* Ed. by. A. Beaumanoir, F. Andermann, P. Chauvel, L. Mira, B. Zifkin. France, Montrouge. 2003; 195-205.

Сведения об авторах:

Сивакова Наталия Александровна – к.м.н., научный сотрудник отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: sivakova-natali@rambler.ru.

Корсакова Екатерина Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: eakors@yandex.ru.

Липатова Людмила Валентиновна – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: l_lipatova@mail.ru.

About the authors:

Sivakova Natalia Alexandrovna – MD, PhD, Researcher at the Department of Psychiatric Diseases and Epilepsy, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. E-mail: sivakova-natali@rambler.ru.

Korsakova Ekaterina Anatolievna – MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, Neurophysiology and Neuroimaging Research, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. E-mail: eakors@yandex.ru.

Lipatova Liudmila Valentinovna – MD, PhD, Chief Researcher, Head of the Department of Psychiatric Diseases and Epilepsy, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. E-mail: l_lipatova@mail.ru.

Клинико-нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики взрослых пациентов с фокальной эпилепсией с нарушениями сердечного ритма и проводимости в иктальном периоде

Рублева Ю.В.¹, Терян Р.А.², Авакян Г.Г.¹, Савенков А.А.³,
Соломатин Ю.В.³, Олейникова О.М.¹, Теплышова А.М.³,
Миронов М.Б.⁴, 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 (ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Петроверигский переулок, 10-3, Москва 101100, Россия)

³ Городские поликлиники г. Москвы

⁴ Детский медицинский центр неврологии и педиатрии, Москва (Проспект Андропова, 13/32, Москва 119021, Россия)

Резюме

Цель – изучение группы взрослых пациентов с фокальной эпилепсией и установленными иктальными нарушениями сердечного ритма и проводимости с учетом нозологических, анамнестических, клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных особенностей. **Материалы и методы.** В исследование было отобрано 70 пациентов в возрасте от 18 лет до 51 года с подтвержденным диагнозом фокальная эпилепсия с сохраняющимися на момент исследования эпилептическими приступами на фоне проводимой противозепилептической терапии без сопутствующей кардиальной патологии с установленными иктальными изменениями сердечного ритма и проводимости. **Результаты.** Среди обследованных больных преобладали пациенты с диагнозом «структурная фокальная эпилепсия», длительным течением заболевания, с частыми эпилептическими приступами, с височной и лобно-височной локализацией эпилептогенного очага, принимающие несколько противозепилептических препаратов. Наиболее часто нарушения сердечного ритма и проводимости возникали у мужчин, с серийным течением пароксизмов, с билатеральными тонико-клоническими приступами, с приступами, возникающими во время сна. **Заключение.** Своевременное выявление и обследование пациентов из групп высокого риска по иктальным аритмиям позволит предотвратить развитие нарушений ритма и проводимости сердца во время развития эпилептических приступов, в том числе жизнеугрожающего характера.

Ключевые слова

Фокальная эпилепсия, эпилептические приступы, видео-ЭЭГ-мониторинг, противозепилептические препараты, нарушения сердечного ритма и проводимости.

Статья поступила: 20.12.2017 г.; в доработанном виде: 19.01.2018 г.; принята к печати: 19.03.2018 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

Рублева Ю.В., Терян Р.А., Авакян Г.Г., Савенков А.А., Соломатин Ю.В., Олейникова О.М., Теплышова А.М., Мironov M. B., Красильщикова Т.М., Бурд С.Г. Клинико-нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики взрослых пациентов с фокальной эпилепсией с нарушениями сердечного ритма и проводимости в иктальном периоде. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 14-24. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.014-024.

Clinical, neuro-physiological and neuro-visual analysis of adult patients with focal epilepsy and abnormalities of cardiac rhythm and conduction in the ictal period

Rubleva Y. V.¹, Teryan R. A.², Avakyan G. G.¹, Savenkov A. A.³, Solomatin Y. V.³, Oleynikova O. M.¹, Teplysheva A. M.³, Mironov M. B.⁴, Krasilshchikova T. M.¹, Burd S. G.¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

² National medical research center of preventive medicine of the Ministry of health of the Russian Federation (Petroverigskii pereulok, 10-3, Moscow 101100, Russia)

³ City polyclinics of Moscow

⁴ Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics (13/32 Andropov Avenue, Moscow 101100, Russia)

Summary

Objective. To conduct a survey of adult patients with focal epilepsy and ictal disturbances of cardiac rhythm and conduction, considering the disease classification, anamnesis, clinical, electroencephalographic and neuroimaging data. **Materials and methods.** We selected 70 patients aged 18 to 51 years old with confirmed diagnoses of focal epilepsy with epileptic seizures persisting at the time of the study on the background of antiepileptic therapy without concomitant cardiac disorders but with confirmed ictal changes in the cardiac rhythm and conduction. **Results.** Among the examined patients, those with long lasting "structural focal epilepsy", frequent epileptic attacks, temporal and frontal-temporal epileptogenic foci, taking several antiepileptic drugs, prevailed. Most of the heart rhythm and conduction abnormalities occurred in male patients with serial paroxysms, bilateral tonic-clonic seizures, or sleep seizures. **Conclusion.** The timely detection and examination of patients with high risk of ictal arrhythmias is able to prevent disturbances of cardiac rhythm and heart conduction during epileptic seizures, including those with a life-threatening potential.

Key words

Focal epilepsy, epileptic seizures, video EEG monitoring, antiepileptic drugs, cardiac rhythm and conduction disorders.

Received: 20.12.2017; in the revised form: 19.01.2018; accepted: 19.03.2018.

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 Y. V., Teryan R. A., Avakyan G. G., Savenkov A. A., Solomatin Y. V., Oleynikova O. M., Teplysheva A. M., Mironov M. B., Krasilshchikova T. M., Burd S. G. Clinical, neuro-physiological and neuro-visual analysis of adult patients with focal epilepsy and abnormalities of cardiac rhythm and conduction in the ictal period. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 2018; 10 (1): 14-24 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.014-024.

Corresponding author

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

E-mail address: Julia2105@rambler.ru (Rubleva Y. V.).

Введение

Течение эпилепсии нередко связано с появлением и развитием коморбидных состояний, которые могут влиять на прогноз заболевания и выбор противоэпи-

лептической терапии. Особое внимание уделяется сопутствующим нарушениям ритма сердца и проводимости, поскольку сердечная аритмия у пациентов с эпилепсией может приводить к серьезным послед-

ствиям, в т.ч. к внезапной смерти [1-3]. Большая часть публикаций относительно сердечных аритмий при эпилепсии описана со стороны кардиологических нарушений в иктальном и интериктальном периодах и роли нарушений ритма сердца и проводимости в патогенезе синдрома внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (SUDEP) [4-8]. Также во многих исследованиях сообщается о возможном влиянии противосудорожных препаратов, в особенности препаратов из группы блокаторов натриевых каналов, на сердечный ритм и проводимость, однако данные зачастую противоречивы [9-15]. В литературе представлены данные экспериментальных исследований о влиянии локализации и латерализации эпилептогенного очага на частоту и характер нарушений ритма сердца в иктальном периоде. Так, в исследованиях Oppenheimer S. M. с соавт. (1990, 1992) сообщается, что при стимуляции правой островковой коры возникает прессорное влияние на функцию сердца и развитие тахикардии в связи с активацией симпатической нервной системы, при стимуляции левой островковой долики – развитие брадикардии и асистолии в связи с активацией парасимпатической нервной системы [16-18]. Однако другие клинические исследования убедительно не подтвердили эти данные; имеются сообщения о том, что и при правополушарном, и при левополушарном расположении эпилептогенного очага наиболее часто регистрируется синусовая тахикардия и тахикардия [19,20].

Выявление пациентов с эпилепсией с высоким риском нарушений ритма и проводимости сердца является важной задачей, стоящей перед эпилептологом и кардиологом, в связи с возможным появлением тяжелых осложнений и последствий.

Публикации, посвященные описанию неврологических особенностей пациентов с эпилепсией с иктальными нарушениями ритма сердца, носят единичный характер. В связи с этим является актуальным изучение анамнестических данных, клинической неврологической, нейрофизиологической и нейровизуализационной характеристик, а также динамики течения эпилепсии, эффективности принимаемой противосудорожной терапии, определение локализации и латерализации эпилептогенного поражения у пациентов данной группы.

Цель исследования – изучение группы взрослых пациентов с фокальной эпилепсией и установленными иктальными нарушениями сердечного ритма и проводимости с учетом нозологических, анамнестических, клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных особенностей.

Материалы и методы

В исследование было отобрано 70 пациентов в возрасте от 18 лет до 51 года с подтвержденным диагнозом «фокальная эпилепсия» с сохраняющимися на момент исследования эпилептическими при-

ступами на фоне проводимой противосудорожной терапии (фармакорезистентным течением эпилепсии), без сопутствующей кардиальной патологии с выявленными нарушениями сердечного ритма и проводимости в период развития эпилептических приступов.

Из 70 пациентов 36 мужчин (51,4%), 34 женщины (48,6%). Клинический неврологический осмотр включал подробный сбор анамнеза, оценку клинической картины, частоты, хронологической приуроченности эпилептических приступов, особенностей постиктального и интериктального периодов, динамики развития заболевания, детальный анализ соматического, неврологического статуса и противосудорожной терапии. В рамках исследования всем пациентам были проведены продолженный видеозЭГ-мониторинг с включением сна, МРТ головного мозга, продолженный мониторинг ЭКГ посредством имплантации подкожного петлевого регистратора Reveal XT (Medtronic, США), имеющего возможность одноканальной записи ЭКГ длительностью до трех лет. Длительность наблюдения пациентов составила 1 год.

Тип приступов и форма эпилепсии определялись согласно Рабочей классификации типов приступов ILAE 2017 г. и классификации эпилепсии ILAE 2017 г [21].

Для оценки тяжести течения эпилепсии была использована классификация Luhdorf et al. (1986) [22]: мягкое течение (легкая степень тяжести) – три и менее эпилептических приступов в год; средняя степень тяжести – 12 и менее эпилептических припадков в год; тяжелое течение (тяжелая степень) – 13 и более эпилептических пароксизмов в год.

На основании полученных данных определена локализация эпилептогенного очага, проведена корреляция между клиническими, нейрофизиологическими, нейровизуализационными и электрокардиографическими данными.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel XP, SPSS 21 (Microsoft, США). Описательная статистика приводится в виде медианы и процентелей – ME [25%; 75%]. Описательная статистика качественных признаков представлена в виде абсолютных и относительных величин с доверительным интервалом 95%.

Результаты

Возраст больных варьировал от 18 лет до 51 года, медиана возраста составила ME 32 [27; 39] года.

При анализе возрастных характеристик пациентов изучаемой группы на момент обследования было установлено, что преобладали больные в возрастном интервале от 30 до 39 лет – 41,4%, в период от 19 до 29 лет – 34,3%, пациенты в возрасте старше 40 лет – 24,3% случаев.

Длительность заболевания колебалась от трех до 47 лет. Медиана длительности заболевания у исследуемых составила ME 15 [10; 24] лет. Средняя

Количество случаев / Number of cases

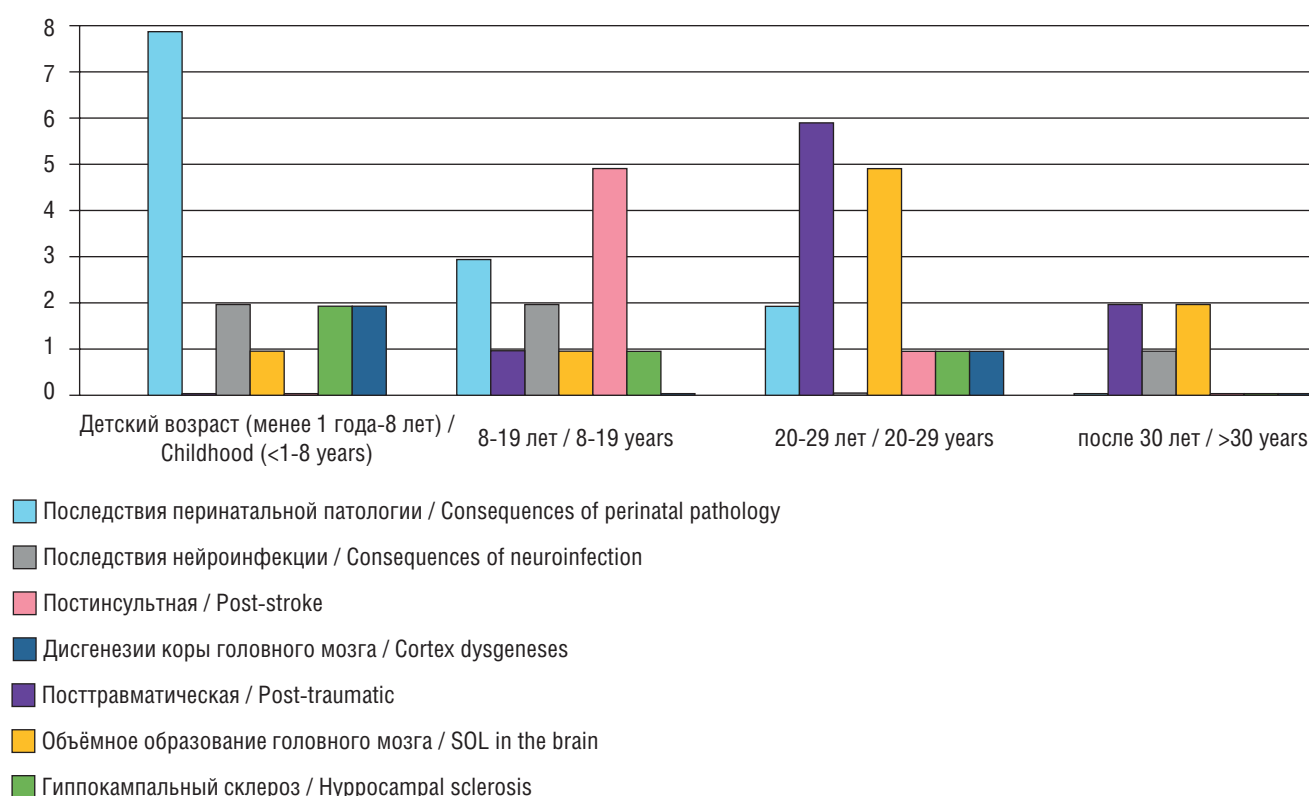


Рисунок 1. Причины возникновения фокальной эпилепсии в зависимости от возраста.

Figure 1. Age-specific causes of focal epilepsy.

длительность заболевания у мужчин – ME 17 [12; 26] лет, у женщин – ME 13 [7,75; 21,75] лет.

Анализ показателей возраста дебюта заболевания показал, что первые приступы наблюдались в диапазоне от нескольких месяцев жизни до 39 лет, в детском возрасте от менее 1 года до 8 лет – у 21 пациента (30%), от 9 до 19 лет – у 23 пациентов (32,9%), от 20 до 29 лет – у 21 пациента (30%), старше 30 лет – у пяти пациентов (7,1%).

У 43 пациентов (61,4%) установлена причина развития эпилепсии и эти пациенты отнесены в группу структурной фокальной эпилепсии (синоним – симптоматическая фокальная эпилепсия), у 27 (38,6%) причина возникновения эпилепсии не установлена и эти пациенты отнесены в группу фокальной эпилепсии с неизвестной этиологией (синоним: криптогенная фокальная эпилепсия).

Возрастзависимые характеристики возникновения фокальной эпилепсии (n=43) представлены на **рисунке 1**.

Как видно из диаграммы (см. рис. 1), среди причин развития фокальной эпилепсии в детском возрасте (1-8 лет) преобладали последствия перинатальной патологии. В группе пациентов с 8-19 лет – последствия перинатальной патологии и последствия перенесенных геморрагических инсультов вследствие разрыва мальформаций и аневризм головного мозга. У пациентов с дебютом заболева-

ния в возрасте от 20 до 29 лет и после 30 лет среди этиологических факторов преобладали последствия травм головного мозга и объемные образования головного мозга.

Больные были разделены на группы по тяжести течения заболевания. Анализ количества приступов показал, что у большей части пациентов наблюдались частые приступы (более 13 в год) – 47 пациентов (67,1%), у 15 – приступы средней частоты (6-12 в год) – 21,4%, у восьми – редкие приступы (до 5 раз в год) – 11,4%.

Распределение по типу приступов показало, что у 48 (68,6%) в клинической картине отмечались все типы фокальных приступов (моторные/сенсорные без нарушения сознания, с нарушением сознания, билатеральные тонико-клонические приступы), у 12 больных (17,1%) – фокальные моторные/сенсорные без нарушения сознания и фокальные с нарушением сознания, у девяти пациентов – изолированно билатеральные тонико-клонические приступы (12,9 %), у одного пациента – фокальные моторные без нарушения сознания (1,4%). Таким образом, у большей части пациентов изучаемой группы наблюдались билатеральные тонико-клонические приступы (изолированно или в сочетании с фокальными с нарушением сознания) – 57 случаев из 70 (81,4%).

Разделение по времени возникновения эпилептических приступов показало, что у семи пациентов при-

Таблица 1. Наиболее частые комбинации препаратов – блокаторов натриевых каналов в политерапии.**Table 1.** The most frequent combinations of drugs – sodium channel blockers in the polytherapy regimens.

Комбинация ПЭП / AED combination	Количество случаев / Number of cases
CBZ, LTG	7
LTG, OXC	3
LCM, LTG	3
CBZ, PB/BZL	2
LTG, PB/BZL	2
LTG, OXC, LCM	2

Примечание. ПЭП – противоэpileптический препарат; LTG – ламотриджин, CBZ – карбамазепин, OXC – окскарбазепин, LCM – лакосамид, PB – фенобарбитал, BZL – бензобарбитал.

Note. AED – antiepileptic drug; LTG – lamotrigine, CBZ – carbamazepine, OXC – oxcarbazepine, LCM – lacosamide, PB – phenobarbital, BZL – benzobarbital.

ступы возникали только в период «вокруг сна» (10%), у 27 – во время бодрствования (38,6%) и у 36 – как во время сна, так и во время бодрствования (51,4%).

Анализ пациентов по принимаемой противоэpileптической терапии показал, что большая часть из них получала лечение в режиме политерапии – 53 больных (75,7%), в режиме монотерапии – 17 человек (24,3%).

Из 53 человек, находящихся на политерапии, 30 пациентов (56,6%) принимали два противоэpileптических препарата (дуотерапия), 23 (43,4%) – комбинацию из трех и более противоэpileптических препаратов.

Среди пациентов, получающих лечение в режиме политерапии, 23 принимали одновременно два и более препаратов – блокаторов натриевых каналов. Из них семеро получали комбинацию препаратов карбамазепина и ламотриджина, семеро – окскарбазепина и ламотриджина, трое – лакосамида и ламотриджина, двое – окскарбазепина, ламотриджина и лакосамида, двое – фенобарбитала/бензобарбитала и ламотриджина, двое – фенобарбитала/бензобарбитала и карбамазепина (табл. 1).

Результаты клинического исследования

При исследовании неврологического статуса у 14 пациентов (20%) не выявлено очаговой неврологической симптоматики, у 49 пациентов (70%) выявлена очаговая пирамидная недостаточность (повышение мышечного тонуса и сухожильно-периостальных рефлексов, патологические стопные знаки контрлатерально очагу), у шести пациентов – гемипарез контрлатерально структурному поражению (8,6%), у одного пациента изолированно глазодвигательные нарушения (1,4%).

С целью определения локализации функционального очага была проведена оценка клинической картины приступов, анализировалась семиотика и кинематика, а также латерализационные знаки приступов – жестовые автоматизмы при фокальных моторных приступах с автоматизмами (унилатеральны ирритативному очагу), версивное начало билатерального судорожного приступа (контрлатерально очагу), латерализация при фокальных моторных и сенсорных приступах (контрлатерально очагу), время возникновения приступов, наличие/отсутствие ауры, характер ауры. На основании полученных данных пациенты разделены на следующие группы:

1. 15 пациентов (21,5%) с лобно-долевой локализацией, у которых преобладали билатеральные тонико-клонические приступы без ауры преимущественно во время сна;

2. 22 пациента (31,4%) с височно-долевой локализацией – фокальными приступами с нарушением сознания с типичными автоматизмами (сложными парциальными приступами);

3. 24 пациента (34,2%) с лобно-височной локализацией с приступами, описываемыми как височные (фокальные моторные с автоматизмами), так и билатеральные тонико-клонические без ауры, возникающие во время сна и бодрствования;

4. Один пациент (1,4%) с затылочной эпилепсией, у которого возникали сенсорные фокальные приступы (простая зрительная аура, вегетативная аура с тошнотой, рвотой) с дальнейшим развитием версивного приступа (контрлатерально очагу) и билатерального тонико-клонического приступа;

5. Два пациента (2,9%) с теменной эпилепсией, у которых возникали приступы с соматосенсорными ощущениями (жжение, покалывание, боль типа «разрядов электрического тока» в области конечностей и гениталий);

6. Шесть пациентов (8,6%) описывали несколько типов приступов (фокальные сенсорные, вегетативные, моторные, асимметричные тонические, билатеральные судорожные приступы) и локализация на основании клинической характеристики приступов не установлена.

Латерализационные знаки были выявлены у 13 пациентов (18,6%) при правостороннем поражении, у 12 – при левостороннем (17,1%), у двух – при двустороннем (2,9%). У 43 пациентов (61,4%) приступы протекали без определенных латерализационных знаков.

Электроэнцефалографическое исследование (видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна)

При анализе видео-ЭЭГ-мониторирования у девяти пациентов (12,9%) не выявлено эпилептиформных изменений в интериктальном периоде. При этом выявлялись нарушения регуляторного характера, проявляющиеся нарушением регулярности основного ритма, его пространственной организа-

цией с распространением альфа-активности в передние отделы, усилением тета-активности (не локализованной).

1. У восьми пациентов (11,1%) выявлялись региональные изменения, проявляющиеся региональным замедлением тета-дельта-диапазона, соответствующие структурным изменениям, по данным МРТ головного мозга. При этом типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована.

2. У 50 пациентов (71,4%) в интериктальном периоде выявлялась типичная эпилептиформная активность, представленная комплексами острая-медленная волна, спайк волна, спайками и полиспайками, острыми волнами по амплитуде существенно превышающими фоновую активность.

3. У трех пациентов (4,3%) при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга были зафиксированы эпилептические приступы: у одного пациента – билатеральный судорожный приступ, сопровождающийся на ЭЭГ генерализованной эпилептической активностью с региональным началом в левой заднелобно-височной области; у одного мужчины – фокальный моторный приступ с автоматизированными движениями по типу ороалиментарных и жестовых автоматизмов, сопровождающийся на ЭЭГ ритмическим замедлением тета-дельта диапазона с региональным началом в правой височной области; у одной пациентки – приступ с отключением сознания, тоническим напряжением верхних конечностей, сопровождающийся на ЭЭГ диффузной нерегулярной спайк-волновой активностью с региональным началом в левой височной области.

На основании полученных данных по локализации эпилептогенного очага пациенты разделены на следующие группы (n=70):

1. Без эпилептиформных изменений на ЭЭГ – девять пациентов;
2. Лобная локализация – 12 пациентов, из них с ведущим правосторонним очагом – пять пациентов, с левосторонним – пять пациентов, бифронтальная – два пациента;
3. Височная локализация – у 17 пациентов, из них с правосторонней латерализацией – семь пациентов, с левосторонней – шесть пациентов, битемпоральная – четыре пациента;
4. Лобно-височная локализация – 22 пациента, из них с ведущим правосторонним очагом семь пациентов, с левосторонним – 10 пациентов, двусторонним – пять пациентов;
5. Теменная локализация – один пациент с правосторонней латерализацией;
6. Мультирегиональная активность выявлялась у девяти пациентов, из них с ведущим очагом из правого полушария у двух, из левого – у одного, с двусторонней активностью – у шести пациентов.

Данные о локализации эпилептогенного очага, по результатам видео ЭЭГ-мониторирования, отображены на **рисунке 2**.

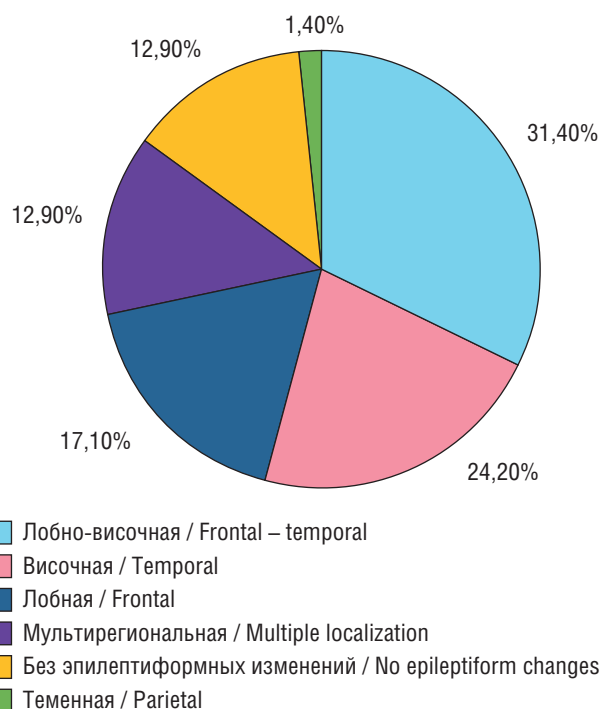


Рисунок 2. Локализация эпилептогенного очага по данным видео-ЭЭГ-мониторинга (n=70).

Figure 2. Localization of the epileptogenic focus according to video EEG monitoring (n = 70).

Как видно из диаграммы на рисунке 2, наиболее часто встречаются височно-лобная и височная локализация эпилептогенного очага по данным продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга.

Нейровизуализационное исследование

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено МРТ головного мозга (1,5 Тс), при анализе полученных данных у 27 пациентов не выявлено эпилептогенных структурных поражений головного мозга, в связи с чем они отнесены к фокальной эпилепсии с неизвестной этиологией.

У 43 пациентов установлена этиология развития эпилепсии. Для структурной фокальной эпилепсии были характерны следующие патологические изменения головного мозга: кистозно-глиозные изменения в области поражения, объемные образования головного мозга (астроцитомы, глиомы), гиппокампальный склероз, арахноидальные кисты, аномалии развития коры головного мозга (см. табл. 3).

Этиологические факторы развития структурной фокальной эпилепсии представлены в **таблице 2**.

У семи пациентов выявлены изменения вещества головного мозга, которые не являлись эпилептогенными. К ним относятся следующие структурные патологии: аденома гипофиза – три пациента, кистозно-глиозные изменения (трансформация) гипофиза – один пациент, кистозно-глиозные изменения в мозжечке – один пациент, ретроцеребеллярная ки-

Таблица 2. Этиология структурной фокальной эпилепсии.

Table 2. Etiology of structural focal epilepsy.

Этиология структурной фокальной эпилепсии / Etiology of structural focal epilepsy	Абсолютные значения / Absolute values	%
Посттравматическая / Post-traumatic	10	23,2
Последствия перинатальной патологии / Consequences of perinatal pathology	11	25,6
Объемное образование головного мозга / SOL in the brain	6	14,0
Последствия нейроинфекции / Consequences of neuroinfection	3	7,0
Гиппокампальный склероз / Hippocampal sclerosis	6	14,0
Последствия геморрагических инсультов вследствие разрыва аневризм и мальформаций головного мозга / Consequences of hemorrhagic strokes caused by rupture of brain aneurysms and malformations	5	11,6
Дисгенезии коры головного мозга / Cortex dysgeneses	2	4,6

ста головного мозга – один пациент, киста прозрачной перегородки – один пациент. Такие изменения отнесены к «неэпилептогенным, или анэпилептогенным» поражениям головного мозга, а пациенты – в группу с фокальной эпилепсией и неустановленной этиологией. В случае сочетания анэпилептогенной структурной патологии с эпилептогенными структурными поражениями пациенты были отнесены к группе мультифокальных структурных поражений.

Корреляция между структурным очагом, эпилептиформной активностью на ЭЭГ и клинической характеристикой приступа

Исходя из клинической картины приступов, изменений на ЭЭГ и МРТ головного мозга, был сделан вывод о локализации и латерализации эпилептического поражения головного мозга. При этом учитывалось соответствие между этими показателями. При выявлении мультирегиональной эпилептиформной активности на ЭЭГ и мультифокального поражения, по данным МРТ головного мозга, вывод о локализации основывался на клинической характеристике приступов. При выявлении мультифокального структурного поражения, региональной эпилептиформной активности локализация устанавливалась по данным ЭЭГ.

Выявлены следующие различные варианты корреляции между клинической характеристикой приступа, ЭЭГ и МРТ-локализацией:

- При фокальной эпилепсии без установленной этиологии (n=27) эпилепсии на МРТ структурной эпилептогенной патологии не выявлено, оценивалось соответствие клинической картины приступа и данных ЭЭГ:
- в 16 случаях клиническое описание приступов совпадало с зарегистрированной, по данным ЭЭГ, эпилептиформной активностью (ее локализацией и латерализацией);
- у шести пациентов на ЭЭГ выявлялась мультирегиональная эпилептиформная активность, приступы были стереотипны из одного ирритативного очага;

- в пяти случаях на ЭЭГ не зарегистрирована эпилептиформная активность, локализация и латерализация эпилептического поражения основывалась на клинической картине приступов.

- При структурной фокальной эпилепсии (с установленной этиологией) (n=43):

- в 13 случаях отмечалось соответствие выявленных эпилептиформных изменений, по данным ЭЭГ, со структурным очагом, по данным МРТ, и клинической характеристикой возникающих эпилептических приступов;

- в шести случаях структурные эпилептогенные изменения, по данным МРТ, соответствовали клинической картине приступов. На ЭЭГ – без эпилептиформных изменений;

- у четырех пациентов семиология приступов не соответствовала структурному очагу, на ЭЭГ не были выявлены эпилептиформные изменения;

- у двух пациентов на ЭЭГ выявлялась мультирегиональная эпилептиформная активность, при этом структурный очаг соответствовал клинической картине возникающих эпилептических приступов;

- у четырех пациентов клиническая картина приступов соответствовала выявляемым эпилептиформным изменениям на ЭЭГ, при этом на МРТ структурный очаг локализовался в другой области, либо проявлялся как мультифокальное поражение;

- у пяти пациентов выявлялись мультифокальное структурное поражение, мультирегиональная эпилептиформная активность на ЭЭГ. При этом приступы были стереотипны и возникали, вероятно, из одного ирритативного очага;

- у девяти пациентов на ЭЭГ регистрировалась региональная эпилептиформная активность в одной области, на МРТ структурный очаг не соответствовал данным изменениям и локализовался в другой области, клиническая характеристика приступов им не соответствовала.

Таким образом, на основании данных МРТ головного мозга, ЭЭГ, клинической характеристики приступов определена локализация и латерализация эпилептического поражения (табл. 3):

Таблица 3. Локализация эпилептогенного очага, по данным клинической характеристики приступов, ЭЭГ, МРТ головного мозга

Table 3. Localization of the epileptogenic focus assessed by the clinical signs, EEG, and brain MRI.

Локализация / Localization	Всего / Total	Правосторонний ведущий очаг / Right dominant focus	Левосторонний ведущий очаг / Left dominant focus	Латерализация не определена / Lateralization not determined
Лобно-височная / Frontal – Temporal	28	12	10	6
Височная / Temporal	20	6	7	7
Лобная / Frontal	14	6	4	4
Теменная / Parietal	2	1	1	0
Затылочная / Occipital	1	0	1	0
Мультирегиональная / Multiple localization	5	1	2	2

1. Лобно-височная – у 28 пациентов (40%), из них с ведущим правосторонним очагом – 12 человек, с левосторонним – 10 человек, с неопределенной латерализацией – 6 человек.

2. Лобная – 14 пациентов (20%), из них с правосторонней латерализацией шесть человек, с левосторонней 4 человек, с неопределенной латерализацией 4 человека.

3. Височная – в 20 случаев (28,6%), из них с ведущим очагом из правого полушария 6 человек, из левого – семь, с неопределенной латерализацией – семь человек.

4. Затылочная – один пациент (1,4%) с левосторонней латерализацией.

5. Теменная – два пациента (2,9%), один – с правосторонней, один – с левосторонней латерализацией.

6. Мультирегиональная – пять человек (7,1%), из них с ведущим правосторонним очагом один пациент, с левосторонним – два, с неопределенной латерализацией – два пациента.

Результаты кардиомониторирования

У всех пациентов данной группы выявлены различные изменения ритма сердца и проводимости во время развития эпилептических приступов.

Наиболее частым икталным сопровождением была синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100–200 уд. в мин., зарегистрирована у 47 из 70 пациентов (67,1%; $p < 0,05$). При этом выявлено, что частота возникновения синусовой тахикардии не зависит от конкретной латерализации эпилептогенного очага. Частота сердечных сокращений была выше при лобной локализации очага и медиана составила ME 171 [153; 183] уд. в мин., чем при височной – ME 140 [110; 150] уд. в мин., что объясняется ведущим типом приступов при данной локализации (билатеральными тонико-клоническими приступами).

У 23 пациентов (32,9%, $p < 0,05$) выявлены различные нарушения сердечного ритма и проводимости, представленные:

- наджелудочковой эктопической активностью в виде устойчивых эпизодов фибрилляции предсердий, пробежек наджелудочковой тахикардии, частой наджелудочковой экстрасистолии, комбинированных нарушений ритма сердца (пробежек наджелудочковой тахикардии с исходом в устойчивый эпизод фибрилляции предсердий, а также сочетанием наджелудочковой экстрасистолии с пробежками наджелудочковой тахикардии) – у 14 пациентов (60,9% от всех нарушений ритма сердца и проводимости);
- желудочковой эктопической активностью в виде частой желудочковой экстрасистолии – у четырех пациентов (17,4%);
- синусовой брадикардией – замедление ритма в виде уменьшения частоты сердечных сокращений менее 60 уд. в мин. во время приступа – зафиксировано у трех пациентов (13%);
- нарушениями проводимости в виде икталной брадикардии с исходом в асистолию длительностью более 6 сек., обусловленной синоатриальной блокадой III степени с дальнейшим спонтанным восстановлением синусового ритма, отмечены у двух пациентов с левосторонней латерализацией первичного эпилептогенного очага и составили 8,7% от всех нарушений сердечного ритма и проводимости.

Икталные нарушения сердечного ритма и проводимости чаще регистрировались у мужчин, чем у женщин (при 35 и 12,8% случаев соответственно), при серийных приступах (в 50% случаев), при билатеральных тонико-клонических приступах (в 35% случаев), при приступах, возникающих во время сна (при 50% зарегистрированных приступов).

Все выявленные случаи с икталной брадикардией с исходом в асистолию длительностью более 6 сек. зарегистрированы при левостороннем ведущем эпилептогенном очаге, с фибрилляцией предсердий – при правостороннем расположении эпилептогенного очага.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило охарактеризовать пациентов с фокальной эпилепсией и иктальными нарушениями ритма сердца и проводимости с учетом этиологических факторов, особенностей течения эпилепсии, клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных данных и принятой противозепилептической терапии.

Сравнительный анализ диагностической значимости в определении локализации первичного эпилептогенного поражения на основании клинической характеристики приступов по сравнению с результатами нейробиологических (ВЭМ) и нейровизуализационных методов исследования показал значимые различия. Так, основываясь на клинической картине приступов, латерализация была определена только у 27 пациентов (38,6%), у 43 пациентов (61,4%) латерализационные знаки приступов не выявлены. При этом при сопоставлении данных видео-ЭЭГ-мониторирования с включением сна и МРТ головного мозга латерализация установлена у 51 пациента (72,9%). Также показаны различия в долевой принадлежности (височная, лобно-височная, теменная, затылочная и пр.) первичного эпилептогенного очага, установленном по данным клинической характеристики и ВЭМ в корреляции с МРТ головного мозга. Особую значимость определение первичного эпилептогенного поражения приобретает в связи с тем, что все пациенты исследуемой группы резистентны к проводимой противозепилептической терапии. Возможным эффективным методом лечения в этих случаях является нейрохирургическое, для этого необходима точная верификация эпилептогенного поражения. Таким образом, результаты нашего исследования показали высокую информативность продолженного ВЭМ с включением сна и МРТ головного мозга.

На основании полученных данных установлено, что наибольшие группы пациентов с выявленными иктальными нарушениями ритма сердца и проводимости составили со структурной фокальной эпилепсией – (61,4%), длительным течением заболевания (ME 15 [10; 24] лет), тяжелым течением эпилепсии (более 13 приступов в год) – 47 из 70 пациентов (67,1%), получающие несколько противозепилептических препаратов в режиме политерапии – 53 из 70 больных (75,7%).

В структуре приступов у большей части пациентов наблюдались билатеральные тонико-клонические приступы (78,4%). При сопоставлении клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных данных была определена локализация и латерализация эпилептогенного очага: так, преобладали пациенты с лобно-височной (n=28; 40%), височной локализацией (n=20; 28,6%).

При корреляции полученных результатов с электрокардиографическими данными были выявлены факторы риска иктальных нарушений ритма и проводимости сердца.

Иктальные нарушения сердечного ритма и проводимости чаще регистрировались у мужчин, чем у женщин (при 35% случаев у мужчин и 12,8% случаев у женщин). Полученные данные согласуются с литературными популяционными исследованиями относительно более частого возникновения жизнеугрожающих иктальных нарушений сердечного ритма и SUDEP у лиц мужского пола [3-8].

В проведенном исследовании получены данные о наиболее частом возникновении нарушений ритма и проводимости сердца в иктальном периоде при тяжелом течении эпилепсии и при серийных приступах (в 50% случаев). В публикациях, посвященных SUDEP, также сообщается, что частые приступы являются фактором риска иктальных аритмий и летальных исходов во время приступов, что может быть обусловлено многократным повторяющимся влиянием приступов на сердечные микроструктуры и повышенной уязвимостью кардиорегуляторных центров [3-11,23].

При обработке полученных результатов выявлено, что наиболее часто нарушения ритма сердца и проводимости возникали при билатеральных тонико-клонических приступах (в 35% случаев). В некоторых публикациях сообщается о том, что генерализованные судорожные приступы оказывают наибольшее влияние на сердечную функцию. Nei с соавт. (2000) в своей работе продемонстрировали, что иктальные нарушения сердечного ритма и проводимости наиболее часто возникают при генерализованных длительных эпилептических приступах [24]. С. Ophers с соавт. (2002) исследовали ЭКГ-изменения при 102 эпилептических приступах. Сообщается, что при генерализованных судорожных приступах чаще возникают нарушения сердечного ритма и проводимости, в частности, синусовая тахикардия выявлялась у всех пациентов с генерализованными судорожными приступами (у 31/31=100%), в то время как при фокальных приступах без вторичной генерализации – в 73% случаев (у 52/71). Также наиболее выраженные и потенциально опасные изменения ЭКГ, в т.ч. инверсии Т-волны и ST-депрессии, зарегистрированы при генерализованных судорожных приступах [25]. В исследованиях, посвященных внезапной смерти при эпилепсии, также указывается на то, что генерализованные судорожные приступы являются фактором риска SUDEP, одним из патогенетических механизмов которого могут быть иктальные нарушения сердечного ритма и проводимости [3-8].

В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие о более частой встречаемости нарушений сердечного ритма и проводимости при эпилептических приступах, возникающих во время сна (при 50% зарегистрированных приступов) по сравнению с приступами во время бодрствования (при 20% зафиксированных приступов). Nei с соавт. (2000) сообщают о более выраженной дисфункции вегетативной нервной системы при эпилептических приступах во время сна [24]. В популяционных работах, посвя-

щенных синдрому внезапной смерти при эпилепсии, также сообщается о более частом возникновении SUDEP во время сна [3-8].

В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий по возрасту пациентов, возрасту дебюта, длительностью течения заболевания и частотой возникновения икталных НРС.

Сравнительный анализ влияния противосудорожных препаратов на ритм и проводимость сердца в период эпилептических приступов не выявил достоверных различий со стороны икталной ЭКГ как на фоне лечения препаратами группы блокаторов натриевых каналов в составе моно-, политерапии, так и приеме препаратов с иным основным механизмом действия ($p > 0,05$). Также не было выявлено достоверных различий во влиянии на сердечный ритм и проводимость по изучаемым показателям в икталном периоде при поли- и монотерапии ($p > 0,05$), что может быть связано с малым числом обследуемых в группах. Однако, по данным других авторов,

вышеуказанные факторы могут влиять на развитие икталных нарушений ритма сердца, в т.ч. жизнеугрожающего характера, и риск возникновения SUDEP [3-15].

Заключение

Полученные в результате настоящего исследования данные согласуются с литературными и свидетельствуют о том, что мужской пол, серийные приступы, генерализованные судорожные приступы, приступы, возникающие во время сна («вокруг сна»), являются факторами риска по развитию нарушений ритма сердца и проводимости в икталном периоде.

Выявление пациентов из групп высокого риска по икталным аритмиям, их своевременное комплексное неврологическое и кардиологическое обследование позволит предотвратить развитие нарушений ритма и проводимости сердца во время эпилептических приступов, в том числе фатального характера.

Литература/References:

- Nashef L., Garner J.W., Sander D.R., Fish S.D. Shorvon Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998; 64 (3): 349-52.
- Van der Lende M., Surges R., Sander J.W., Thijs R.D. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016; 87 (1): 69-74.
- Langan Y., Nashef L., Sander J.W. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000; 68 (2): 211-3.
- Ficker D.M., So E.L., Shen W.K., Annegers J.F., O'Brien P.C., Cascino G.D., Belau P.G. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology*. 1998; 51 (5): 1270-4.
- Monté C.P.J.A., Arends J.B. A. M., Tan I.Y., Aldenkamp A.P., Limburg M., de Krom M.C. T. F.M. Sudden unexpected death in epilepsy patients: Risk factors. *Seizure*. 2007; 16 (1): 1-7.
- Kloster R., Engelskjøn T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999; 67 (4): 439-44.
- Tomson T., Walczak T., Sillanpaa M., Sander J.W. A.S. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Review of Incidence and Risk Factors. *Epilepsia*. 2005; 46 (s11): 54-61.
- Walczak T.S., Leppik I.E., D'Amelio M., Rarick J., So E., Ahman P., Ruggles K., Cascino G.D., Annegers J.F., Hauser W.A. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology*. 2001; 56 (4): 519-25.
- Saetre E., Abdelnoor M., Amlie J.P., Tossebro M., Perucca E., Taubøll E., Anfinnsen O.G., Isojärvi J., Gjerstad L. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia*. 2009; 50 (8): 1841-9.
- Dixon R., Job S., Oliver R., Tompson D., Wright J.G., Maltby K., Lorch U., Taubel J. Lamotrigine does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 66 (3): 396-404.
- Hennessy M.J., Tighe M.G., Binnie C.D., Nashef L. Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology*. 2001; 57 (99): 1650-4.
- Timmings P.L. Sudden unexpected death in epilepsy: is carbamazepine implicated? *Seizure*. 1998; 7 (4): 289-91.
- Walczak T. Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Drug Saf.* 2003; 26 (10): 673-683.
- Ishizue N., Niwano S., Saito M., Fukaya H., Nakamura H., Igarashi T., Fujishiro T., Yoshizawa T., Oikawa J., Satoh A., Kishihara J., Murakami M., Niwano H., Miyaoka H., Ako J. Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy. *Seizure*. 2016; 40: 81-7.
- Nilsson L., Bergman U., Diwan V., Farahmand B.Y., Persson P.G., Tomson T. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*. 2001; 42 (5): 667-73.
- Oppenheimer S.M., Cechetto D.F. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res.* 1990; 533 (1): 66-72.
- Oppenheimer S.M., Gelb A., Girvin J.P., Hachinski V.C. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992; 42 (9): 1727-32.
- 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 (1): 133-42.
- Rugg-Gunn F.J., Simister R.J., Squirrell M., Holdright D.R., Duncan J.S. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*. 2004; 364 (9452): 2212-2219.
- 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 (8): 847-854.
- Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной противосудорожной лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 6-25 / Avakjan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakjan G. G. ILAE Classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
- Luhdorf, L. K. Jensen, A. M. Plesner. Epilepsy in the elderly: Incidence, social function and disability. *Epilepsia*. 1986; 27 (3):135-41.
- Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure*. 2010; 19 (8): 455-460.
- 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; 53 (8): 137-140.
- Opherc C., Coromilan J., Hirsch L.J. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Research*. 2002; 52: 117-127.

Сведения об авторах:

Рублёва Юлия Владимировна – аспирант ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. E-mail: julia2105@rambler.ru.
Терян Розы Артёмовна – аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. E-mail: roziteryan@gmail.com.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. Тел.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

Савенков Алексей Анатольевич – к.м.н., заведующий межотделением пароксизмальных состояний, Государственная клиническая больница им. М. Е. Жадкевича ДЗ г. Москвы.

Соломатин Юрий Викторович – окружной специалист по пароксизмальным состояниям, ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения Москвы». Тел.: +7(499)3464284.

Олейникова Ольга Михайловна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. E-mail: ooleynikova@mail.ru.

Теплышова Анна Михайловна – к.м.н., окружной специалист по пароксизмальным состояниям, ГБУЗ «Городская поликлиника №62 Департамента здравоохранения Москвы».

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., заведующий лабораторией Медицинского центра детской неврологии и педиатрии. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. E-mail: burds@yandex.ru.

About the authors:

Rubleva Yulia Vladimirovna – Postgraduate student, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: julia2105@rambler.ru.

Teryan Rosi Artemovna – Graduate student, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: roziteryan@gmail.com.

Avakyan Georgiy Gagikovich – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

Savenkov Alexey Anatolevich – MD, PhD, Head of the Inter-branch Department of Paroxysmal Conditions. Zhadkevich Clinical Hospital, Department of Health, the City of Moscow.

Solomatin Yury Viktorovich – MD, PhD, Expert in Paroxysmal Diseases, The District Healthcare Facility “Diagnostic clinical center No. 1 with the Department of Healthcare of Moscow”. Tel.: +7(499)3464284.

Oleinikova Olga Mikhailovna – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ooleynikova@mail.ru.

Teplyshova Anna Mikhaylovna – MD, PhD, Expert in Paroxysmal Diseases, The District Healthcare Facility “Diagnostic clinical center No. 62 with the Department of Healthcare of Moscow”.

Mironov Mikhail Borisovich – PhD, Head of Laboratory at the Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Krasil'shchikova Tat'yana Mikhailovna – Assistant, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Burd Sergey Georgievich – MD, PhD, Professor at the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: burds@yandex.ru.

Музыкагенная эпилепсия. Обзор литературы и клинический случай

Генералов В. О.¹, Садыков Т. Р.², Казакова Ю. В.¹,
Югай А. М.², Орехов А. Б.¹,

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. академика Опарина, 4, Москва 117198, Россия)

² Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед» (Варшавское шоссе, 13, Москва 117105, Россия)

Резюме

Музыкагенная эпилепсия – редкий вид рефлекторной эпилепсии, при которой приступы провоцируются прослушиванием специфических для каждого пациента звуков или музыки. Дебют эпилепсии наиболее часто происходит во взрослом возрасте. В большинстве случаев источник эпилептической активности при музыкагенной эпилепсии располагается в височных отделах (чаще правых) в отсутствии структурного повреждения головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии. Наиболее частым видом приступов являются сложные парциальные приступы с автоматизмами. В статье описывается пациентка 53 лет с дебютом эпилепсии в 33 года, со сложными парциальными эпилептическими приступами в клинической картине, провоцируемыми прослушиванием поп-музыки, источниками эпилептической активности в медиальных отделах правой и левой височной доли, в отсутствии патологических структурных изменений головного мозга. Во время видеоэлектроэнцефалографического мониторинга при прослушивании музыкального фрагмента зарегистрирован сложный парциальный эпилептический приступ с источником иктальной эпилептической активности в медиобазальных отделах левой височной области.

Ключевые слова

Эпилепсия, рефлекторная эпилепсия, музыкагенная эпилепсия, музыка, приступы, ЭЭГ, видеоэнцефалографический мониторинг.

Статья поступила: 23.01.2018 г.; в доработанном виде: 20.02.2018 г.; принята к печати: 28.03.2018 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

Генералов В. О., Садыков Т. Р., Казакова Ю. В., Югай А. М., Орехов А. Б. Музыкагенная эпилепсия. Обзор литературы и клинический случай. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 25-34. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.025-034.

Musicogenic epilepsy. A review of the literature and a case report

Generalov V. O.¹, Sadykov T. R.², Kazakova Yu. V.¹, Yugay A. M.², Orekhov A. B.¹

¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russian Federation (4 Akademika Oparina Str., Moscow 117198, Russia)

² Center of diagnostics and treatment for epilepsy «Planeta Med» (13-2 Varshavskoe shosse, Moscow 117105, Russia)

Summary

Musicogenic epilepsy is a rare form of reflex epilepsy, where seizures are triggered by listening to patient-specific sounds or music. The onset typically occurs in the adult age. In most cases of musicogenic epilepsy, the source of

epileptic activity is located in the temporal zone (more on the right) and not associated with structural brain damage as per magnetic resonance imaging. Usually, the seizures have the complex partial nature with automatisms. This report presents a case of a female patient of 53 years old with the onset of epilepsy at an age of 33, with complex partial epileptic seizures provoked by listening to pop music. We detected 2 sources of epileptic activity located in the medial zones of the right and left temporal lobes, with no structural abnormalities of the brain as evidenced by MRI. During a video-EEG examination, listening to a piece of music caused complex partial epileptic seizures with the source of ictal epileptic activity in the medial zones of the left temporal lobe.

Key words

Epilepsy, reflex epilepsy, musicogenic epilepsy, music, seizures, EEG, video-EEG monitoring.

Received: 23.01.2018; **in the revised form:** 20.02.2018; **accepted:** 28.03.2018.

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

Generalov V. O., Sadykov T. R., Kazakova Yu. V., Yugay A. M., Orekhov A. B. Musicogenic epilepsy. A review of the literature and a case report. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2018; 10 (1): 25-34 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.025-034.

Corresponding author

Address: 4 Akademika Oparina Str., Moscow 117198, Russia.

E-mail address: videoeeg@mail.ru (Generalov V. O.).

Введение

Клиническими проявлениями эпилепсии являются эпилептические приступы, семиология которых зависит от формы эпилепсии и локализации эпилептического очага. Эпилептические приступы в большинстве случаев возникают спонтанно, однако могут иметь и спровоцированный характер, в этом случае они рассматриваются в контексте рефлекторных эпилепсий. Несмотря на большую вариантность рефлекторных эпилепсий, общее количество их невелико и составляет 2% от всех форм эпилепсии.

К рефлекторным приступам, согласно определению, относят «приступы, неизменно вызываемые специфическим афферентным стимулом или специфической активностью пациента» [1]. По критериям Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) рефлекторным эпилептическим синдромом может называться лишь тот, при котором все приступы провоцируются сенсорным стимулом [2]. Однако в ряде случаев при рефлекторных эпилепсиях возможно сочетание спонтанных, неспровоцированных пароксизмов и рефлекторных приступов [3].

Среди вариантов рефлекторных эпилепсий описаны чисто фотосенситивная эпилепсия, эпилепсия мышления, стартл-эпилепсия, эпилепсия чтения и другие. При этих формах различные провоцирующие факторы являются триггерами однообразных типов приступов, – как правило, это тонико-клонические приступы, миоклонические приступы, сложные парциальные приступы. Объективизация триггерно-

го действия какого-либо фактора может быть проведена при регистрации иктальной электроэнцефалографии (ЭЭГ), во время иктальной функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [3].

Индукция эпилептического приступа при действии провоцирующего фактора происходит посредством раздражения периферического сенсорного звена, при эпилепсии мышления триггерный физиологический разряд исходит из другой, здоровой корковой зоны мозга. Физиологический сенсорный разряд поднимается на уровень центрального коркового анализатора и активирует находящуюся в нейронной физиологической цепочке зону патологического электрогенеза, тем самым провоцируя развитие клинических проявлений эпилептического приступа.

Тип провоцирующего, триггерного для возникновения приступа фактора зависит от формы эпилепсии и локализации эпилептического очага. И те триггеры, которые однозначно являются пусковыми при одних формах эпилепсии, являются индифферентными для пациентов с другими формами.

В настоящее время не существует единых алгоритмов подбора противосудорожной терапии при рефлекторных эпилепсиях. Препараты и комбинации, эффективные при одних ситуациях, не приводят к купированию приступов при схожих по энцефалографическим и семиологическим признакам, в случае различных триггерных зон для активации приступа [4]. Это делает необходимым рассматри-

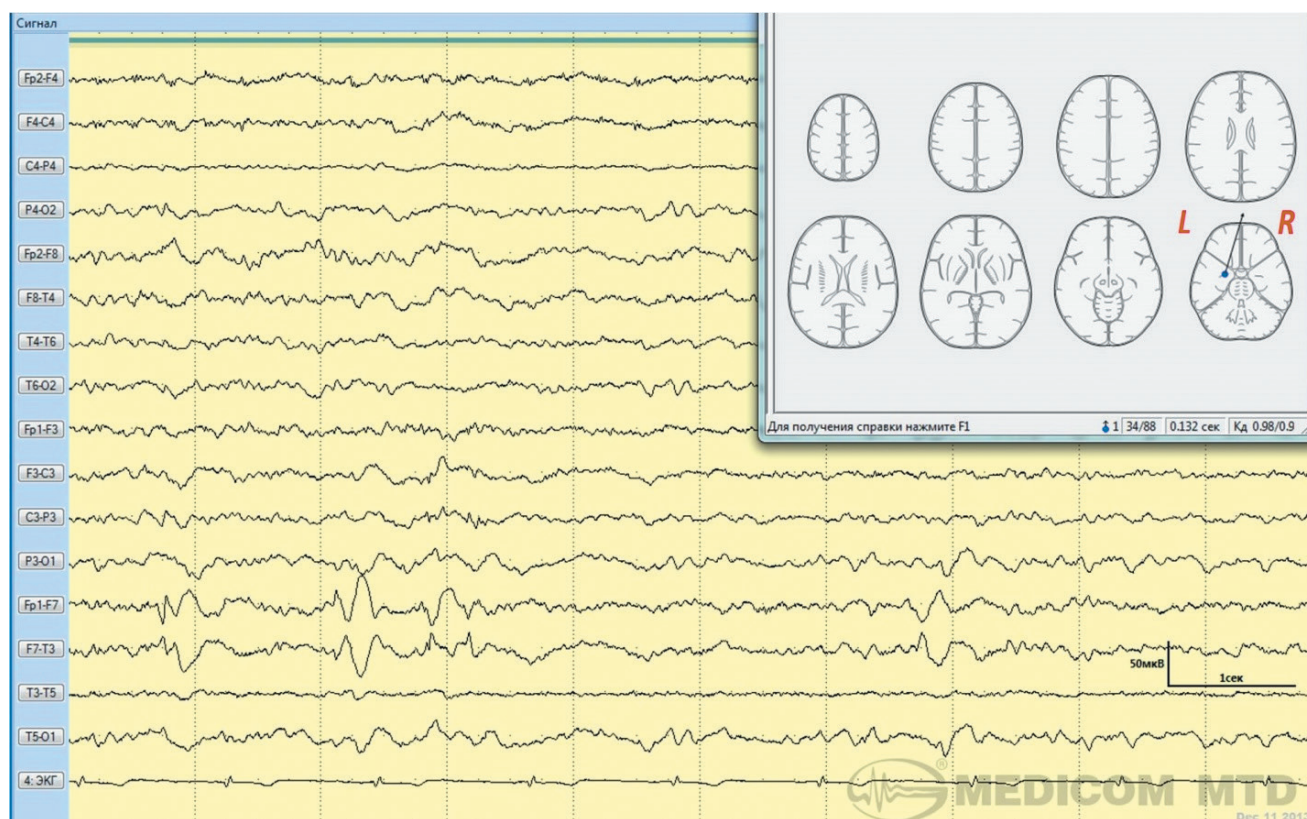


Рисунок 1. Пациентка В., женщина, 53 года.

ВЭЭГ. 2-я стадия сна. Скорость – 30 мм/сек. Чувствительность – 5 мкВ/мм. В левой заднелобно-височной области регистрируются комплексы острая-медленная волна амплитудой до 60 мкВ. При обработке ЭЭГ-методом многоступенчатой дипольной локализации (BrainLoc 6.1) источник эпилептической активности определяется в медиобазальных отделах левой височной области.

Figure 1. Patient V., female, 53 years old.

Video-EEG. 2nd stage of sleep. The speed is 30 mm/sec. The sensitivity is 5 μ V/mm. In the left posterofrontal-temporal area, acute-slow wave complexes with the amplitude up to 60 μ V are recorded. According to the multi-step dipole localization analysis (BrainLoc 6.1), the source of epileptic activity is located in the medial-basal areas of the left temporal zone.

вать каждую форму рефлексорной эпилепсии отдельно.

Одной из редких форм рефлексорной эпилепсии является музыкогенная эпилепсия (МЭ). Особый интерес музыкогенная эпилепсия приобретает в контексте изучения полиморфизма клинических проявлений височной эпилепсии, что делает необходимым подробный анализ клинических и инструментальных проявлений каждого клинического случая.

История исследования взаимоотношений музыки и эпилептических приступов насчитывает уже несколько веков. Так, еще в XVI веке в литературе описан случай возникновения приступов при прослушивании звуков лиры, а китайский поэт Канг Дзю Чен описывал возникновение у него пароксизмов спутанности при звуках уличной флейты [5]. Наиболее известным литературным описанием пароксизмов, возникающих под действием музыки, является рассуждение в «Венецианском купце» У. Шекспира: «...

другие же, услышав волынку, не могут удержать мочу» (4 акт, 1 сцена). Однако, впервые термин «музыкогенная эпилепсия» был использован Crichtley M., описавшим эпилептические приступы у пациентки при прослушивании ею «Вальса цветов» П.И. Чайковского в исполнении Берлинского государственного оркестра оперы [6]. В целом, за всю историю наблюдений было описано чуть больше 100 случаев музыкогенной эпилепсии, характеризовавшихся различными провоцирующими факторами и имевших различные по проявлениям эпилептические приступы.

Клинический случай

Ниже приводим собственное клиническое наблюдение музыкогенной эпилепсии у пациентки 53 лет.

С 33 лет у пациентки отмечался дебют приступов, сопровождавшихся неприятными ощущениями в голове, тахикардией, с последующей потерей сознания.

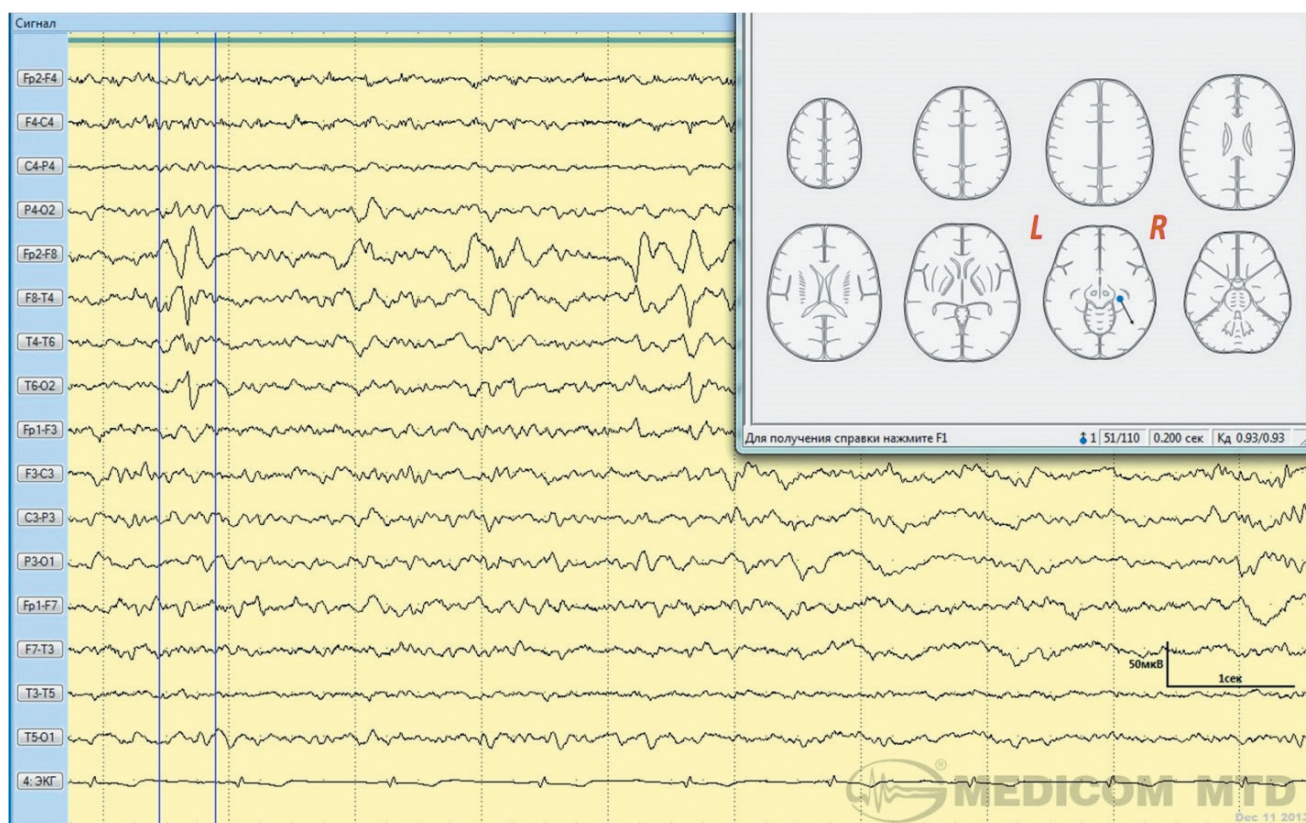


Рисунок 2. Пациентка В., женщина, 53 года.

ВЭЭГ. 2-я стадия сна. Скорость – 30 мм/сек. Чувствительность – 5 мкВ/мм. В правой заднелобно-височной области регистрируются комплексы острая-медленная волна амплитудой до 50 мкВ. При обработке ЭЭГ-методом многошаговой дипольной локализации (BrainLoc 6.1) источник эпилептической активности определяется в медиобазальных отделах правой височной области.

Figure 2. Patient V., female, 53 years old.

Video-EEG. 2nd stage of sleep. The speed is 30 mm / sec. The sensitivity is 5 μ V / mm. In the right posterofrontal-temporal area, acute-slow wave complexes with the amplitude up to 50 μ V are recorded. According to the multi-step dipole localization analysis (BrainLoc 6.1), the source of epileptic activity is located in the medial-basal areas of the right temporal zone.

ния, оперкулярными и жестовыми автоматизмами. Длительность потери сознания составляла от 1 до 2 мин. В некоторых случаях после фазы сложного парциального приступа (СПП) отмечалась фаза вторично-генерализованного судорожного приступа (ВГСП), когда возникали тонико-клонические судороги в конечностях, длительностью до 1 мин. Принципиально важно, что все пароксизмы провоцировались прослушиванием музыки, относившейся к жанру «поп-музыки». Пациентка отмечала определенных исполнителей и конкретные песни, вызывавшие у нее приступы. Прослушивание классической и рок-музыки не вызывало возникновения приступа. Немзыкальные звуки, а также мысли о музыке также не приводили к возникновению пароксизма. Со слов пациентки, приступ начинался через 1-2 мин. от начала песни в виде неприятных ощущений в голове и появления тахикардии. Частота приступов – около 1 раза в неделю.

Через 10 лет отмечено присоединение редких неспровоцированных ночных вторично-генерализованных судорожных приступов. Отношение частоты спровоцированных эпилептических приступов к спонтанным составляло 10:1.

Через 18 лет после дебюта эпилепсии были назначены препараты вальпроевой кислоты в дозе 900 мг в сут., что не привело к урежению приступов.

Прием топирамата 150 мг в сут. в сочетании с карбамазепином 400 мг в сут. привел к прекращению приступов на фоне прослушивания музыки, с их спонтанным возобновлением через 3 мес. в виде возникновения аналогичных по кинематике музыкогенных СПП. ВГСП более не возникали.

При проведении ночного ВЭЭГ-мониторинга (на фоне приема топирамата 150 мг в сут. и карбамазепина 400 мг в сут.) во время бодрствования и сна в медиобазальных отделах левой височной области зарегистрирована эпилептическая активность, пред-

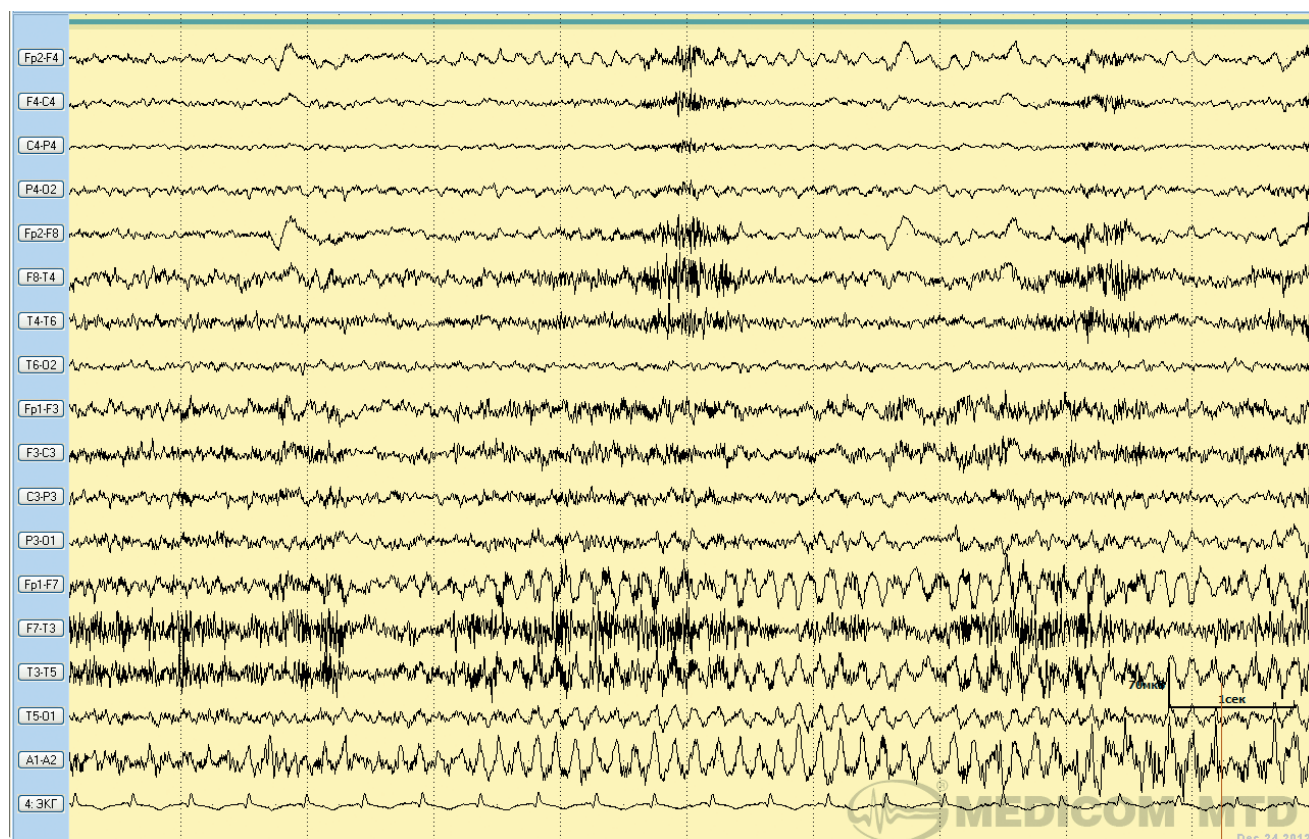


Рисунок 3. Пациентка В., женщина, 53 года.

ВЭЭГ. Бодрствование. Музыкагенный эпилептический приступ, фаза простого парциального приступа. Скорость – 30 мм/сек. Чувствительность – 7 мкВ/мм. В левой заднелобно-височной области регистрируются серийные комплексы острая-медленная волна амплитудой до 50 мкВ. На канале ЭКГ регистрируется тахикардия с ЧСС 120 в мин.

Figure 3. Patient V., female, 53 years old.

Video-EEG. Wake. Musicogenic epileptic attack at the phase of a simple partial seizure. The speed is 30 mm / sec. The sensitivity is 7 μ V / mm. In the left posterofrontal-temporal area, consecutive acute-slow wave complexes with the amplitude up to 50 μ V are recorded. ECG shows tachycardia with a heart rate of 120 /min.

ставленная комплексами острая-медленная волна, пик-волновыми комплексами амплитудой до 100 мкВ. Также во время бодрствования в медиобазальных отделах правой височной области зарегистрирована эпилептическая активность, представленная комплексами острая-медленная волна, пик-волновыми комплексами амплитудой до 80 мкВ. Количество эпилептической активности в левой височной области значительно превышало таковое в правой височной области. Во время сна количество эпилептической активности значительно увеличивалось, периодически паттерны эпилептической активности имели серийный характер (рис. 1, 2).

Во время ВЭЭГ-мониторинга пациентке дали прослушать песню, которая, с ее слов, вызывала эпилептические приступы. На 2-й мин. прослушивания обследуемая сообщила о появлении у нее ощущений «спутанности в голове». Через 30 сек. после появления первых ощущений пациентка перестала реагиро-

вать на окружающих, на вопросы не отвечала. В этот момент у нее отмечались автоматизированные движения: пациентка повторяла одну и ту же фразу, пыталась снять с себя диагностическое оборудование. Длительность пароксизма – около 3 мин. После окончания пациентка была спутана. На ЭЭГ за 10 сек. до появления первых жалоб пациентки зарегистрировано появление в левой заднелобно-височной области серийных острых волн, комплексов острая-медленная волна, амплитудой до 50 мкВ (рис. 3). На канале ЭКГ отмечалось увеличение ЧСС с фоновых 70 до 120 в мин. Отмечено постепенное нарастание амплитуды комплексов острая-медленная волна, распространение их на все отделы левого полушария (рис. 4). После окончания пароксизма отмечено диффузное уплощение корковой ритмики. Таким образом, можно говорить о возникновении у пациентки музыкагенного эпилептического приступа, развившегося по схеме «простой парциальный психический

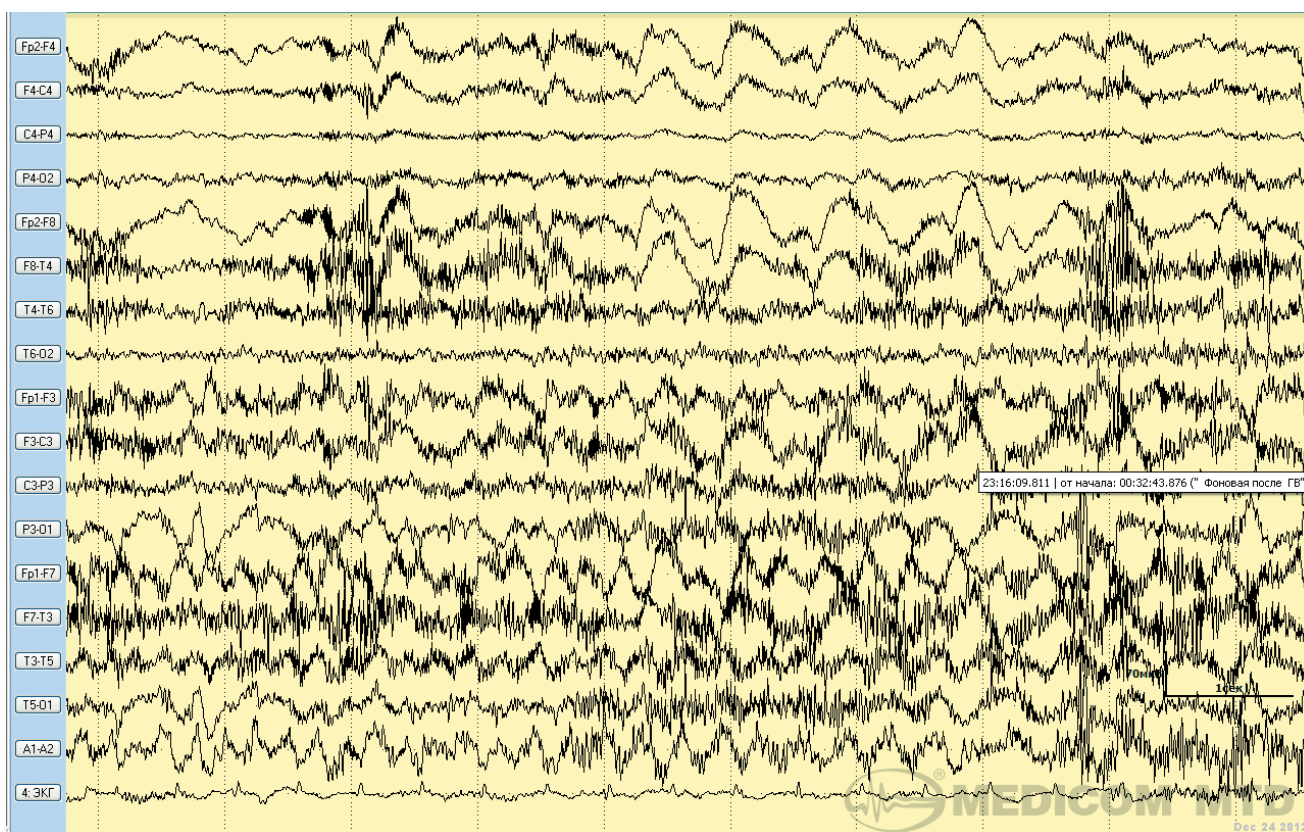


Рисунок 4. Пациентка В., женщина, 53 года.

ВЭЭГ. Бодрствование. Музыкагенный эпилептический приступ, фаза сложного парциального приступа. Скорость – 30 мм/сек. Чувствительность – 7 мкВ/мм. Во всех отделах левого полушария регистрируются серийные комплексы острая-медленная волна амплитудой до 80 мкВ, микшированные миогенными артефактами. На канале ЭКГ регистрируется тахикардия с ЧСС 130 в мин.

Figure 4. Patient V., female, 53 years old.

Video-EEG. Wake. Musicogenic epileptic attack at the phase of a complex partial seizure. The speed is 30 mm / sec. The sensitivity is 7 µV / mm. In all areas of the left hemisphere, consecutive acute-slow wave complexes with the amplitude up to 80 µV mixed with myogenic artefacts are recorded. ECG shows tachycardia with a heart rate of 130 /min.

приступ с вегетативным компонентом → аутомоторный эпилептический приступ», с источником иктальной эпилептической активности в левой височной области.

По данным МРТ головного мозга, у пациентки отмечались лишь признаки начальной сосудистой энцефалопатии при отсутствии структурных изменений мезиальных отделов головного мозга. Потенциально-эпилептогенных фокальных изменений не обнаружено.

Отмена топирамата и увеличение дозировки карбамазепина до 1600 мг в сут. привело к нарастанию устойчивости пациентки к музыкальным раздражителям в виде более редкого возникновения СПП при прослушивании музыки. Добавление в схему лечения леветирацетама в дозах до 2000 мг в сут. не оказало влияния на частоту приступов, в связи с чем препарат был отменен.

В настоящее время пациентка получает карбамазепин 1400 мг в сут. в сочетании с ламотриджином 100 мг в сут., на фоне чего сохраняются редкие эпизоды СПП, провоцирующиеся прослушиванием музыки. Отмечается нарастание устойчивости к прослушиванию композиций, ранее провоцировавших приступы.

При контрольном ВЭЭГ-мониторинге на фоне приема карбамазепина 1400 мг/сут. и ламотриджина 100 мг/сут. отмечено выраженное снижение индекса пароксизмальности эпилептической активности, при сохранении двух источников эпилептической активности. Прослушивание фрагмента музыки, вызвавшего сложный парциальный приступ во время первого обследования, не привело к изменению самочувствия пациентки. На ЭЭГ также не зафиксировано появление иктальных паттернов эпилептической активности, индекс пароксизмальности эпилептической активности оставался на прежнем уровне.

В дальнейшем планируется повышение дозы ламотриджина. При отсутствии эффекта от его приема в терапию планируется ввести препараты бензодиазепинового ряда (клоназепам или клобазам).

Обсуждение

При обсуждении специалистами музыкальной эпилепсии сразу возникает вопрос, можно ли отнести ее к рефлекторным формам эпилепсии. Согласно Merlis J. K., впервые использовавшему термин «рефлекторная эпилепсия», к ней относятся случаи эпилепсии, при которых приступ провоцируется сенсорным стимулом [7]. Однако в литературе описаны случаи возникновения приступов лишь при мысленном анализе музыки, что не подразумевает под собой наличие сенсорного стимула [5]. Другие авторы также отмечают нечеткость критериев термина «музыкальная эпилепсия». В частности, возникает вопрос, возможно ли отнести к музыкальной эпилепсии случаи провокации приступов одиночным звуковым стимулом, немusикальными звуками, мыслями о музыке [8]. Помимо этого, существуют другие классификационные противоречия, имеющие отношение к музыкальной эпилепсии. Некоторые авторы предпочитают не относить ее к рефлекторным эпилепсиям, обосновывая это тем, что в ряде случаев для возникновения приступа требуется продолжительное время от начала воздействия музыки и тем, что иногда пациенты способны предотвратить и даже остановить приступ, используя собственные методики [9,10].

Avanzini G. также отмечает некорректность термина «музыкальная эпилепсия» в связи с тем, что у пациентов возможно возникновение спонтанных непровоцируемых приступов. Кроме этого, автор говорит о том, что неприемлемо давать целому синдрому название «музыкальный» с учетом непостоянства провоцирующего действия музыки на возникновение эпилептических приступов [11].

В целом можно говорить о достаточно широком спектре провоцирующих стимулов при музыкальной эпилепсии. Согласно литературе, специфического типа музыки, вызывающего приступы, нет: возможен любой жанр, тип инструмента, тональность [5]. При этом выявляются интересные случаи МЭ, такие как провокация приступов звуками колоколов [12], музыкой кантри [13], музыкой группы «Битлз» [14] и даже прослушиванием «Марсельезы» [15]. При обобщении материалов клинических случаев, описанных в литературе, Wieser H. G. и соавт. выявили, что у 78% фактором провокации эпилептических пароксизмов была музыка; у 4% исключительно одиночные музыкальные тоны; у 14% все виды звуков (одиночные тоны и музыка), у 4% пациентов – немusикальные звуки. Среди инструментов наиболее часто провоцирующим влиянием обладали клавишные инструменты, значительно реже эпилептические приступы провоцировались прослушиванием струнных и духовых инструментов [5].

Ряд авторов указывают на важность именно эмоционального восприятия музыки, говоря, что в основе патогенеза МЭ лежит не воздействие собственно звуков, а эмоции, вызываемые ими [16,17]. Возможно, что с этим связан тот факт, что лишь 23% пациентов, страдавших музыкальной эпилепсией, не относили себя к любителям музыки.

Наличие множества провоцирующих факторов музыкальной эпилепсии, универсальных для каждого пациента, заставляет заподозрить наличие определенной специфической характеристики звука, например его частоты или темпа. В целом при всех жанрах музыки используется широкий спектр частоты звуков от 50 до 3000 Гц. Однако для поп-музыки, провоцировавшей приступы у исследованной нами пациентки, характерно преобладание частот 200-500 Гц, в то время как для танцевальной музыки и рок-музыки, не являвшихся провокаторами приступов, максимальные пики частот находятся на 80 и 1000 Гц соответственно, что связано с особенностью используемых в данных жанрах инструментов.

С другой стороны, Poskanzer D. C. описывает пациента, у которого эпилептические приступы возникали исключительно при прослушивании звука колоколов, частотой 290-1120 Гц, рядом или внутри церкви, тогда как предъявление аналогичных звуков, записанных на магнитную кассету, не приводило к изменению состояния пациента, что не позволяет говорить о специфичности частотного спектра звуков для данного пациента [12].

На наш взгляд, при анализе провоцирующего влияния музыки необходимо рассматривать не только частоту звука в физическом смысле, но и частоту основного ритма мелодии в значении ее ритмичности. Однако в силу того, что внутри одного жанра ритмичность может быть различной, целесообразно говорить о специфическом для каждого пациента ритме.

Музыкальная эпилепсия чаще всего возникает у взрослых пациентов, средний возраст возникновения эпилептических приступов при музыкальной эпилепсии составляет $27,7 \pm 12,5$ лет [5]. Несмотря на это, существуют клинические наблюдения, подтверждающие, что приступы при данной форме эпилепсии могут возникать даже у шестимесячного ребенка [14].

При анализе гендерных особенностей музыкальной эпилепсии выявлено, что женщины и мужчины страдают музыкальной эпилепсией с примерно равной частотой (54% женщины и 46% мужчины) [5].

Согласно литературе, основным типом эпилептических приступов при музыкальной эпилепсии являются сложные парциальные приступы, наиболее часто с оперкулярными автоматизмами [5,18,19,20,21]. В случае исследованной нами пациентки доминирующим видом приступов также являлись СПП с автоматизмами.

Важно отметить, что достаточно часто наряду с рефлекторными приступами у пациентов могут

возникать и спонтанные, неспровоцированные пароксизмы, как и в случае описываемой пациентки. По данным Wieser H.G. с соавт., у 31% пациентов отмечалось сочетание обоих видов приступов [5].

Музыкагенная эпилепсия в большинстве случаев характеризуется расположением источника эпилептической активности в височных областях, причем в правой височной области значительно чаще, чем в левой. Так, по данным Wieser H.G., источник эпилептической активности при музыкагенной эпилепсии в 75% случаев располагается в височных отделах, из них в правой височной области он располагается в 61% случаев, в левой – в 39% случаев [5]. У описываемой нами пациентки отмечалось расположение источников эпилептической активности в височных отделах с локализацией иктального источника в левой височной доле.

Не секрет, что восприятие музыки обеспечивается при участии, преимущественно, правой височной области, что подтверждают результаты, показывающие нарушение музыкального восприятия при повреждении именно правой височной области [22]. Идея о преобладании правой височной доли в процессе восприятия музыки подтверждается классической работой Penfield W., в которой указывается, что эпилептические приступы в виде музыкальных галлюцинаций возникают в 3,3 раза чаще при расположении источника иктальной эпилептической активности в правом полушарии, чем в левом. А музыкальные галлюцинации, вызванные электрической стимуляцией, в 2,1 раз чаще регистрируются при стимуляции правой, чем левой височной области [23]. Тем не менее, у исследованной нами пациентки иктальный источник эпилептической активности располагался в левой височной доле, что согласуется с данными литературы.

Расположение иктального источника эпилептической активности при эпилептических приступах, вызванных прослушиванием музыки, подтверждает большое количество работ, в которых использовалась ОФЭКТ. Cho J.W. и соавт. исследовали пациентку с частыми музыкагенными приступами, используя иктальную ОФЭКТ с МРТ (SISCOM) и ПЭТ головного мозга. Во время СПП, начавшегося с сердцебиения и неприятных ощущений, сопровождавшегося ороалиментарными автоматизмами, на ЭЭГ в правой височной области регистрировались ритмичные тета-волны. По данным SISCOM, регистрировалась гиперперфузия в области островка, инсулы, головки правого гиппокампа, в то время как иктальная ПЭТ обнаруживала гипометаболизм тех же регионов, что является свидетельством дисфункции патологической активации правых височно-лимбических структур, отвечающих за эмоциональное восприятие музыки [21]. Gelisse P. с соавт. исследовали пациентку 39 лет, страдавшую музыкагенной эпилепсией, проявляющейся простыми парциальными приступами в виде тревоги, ощущения жалости, переходящие

в оглушение, сопровождавшееся частичной потерей сознания с опрекулярными автоматизмами. На ЭЭГ в правой височной области у пациентки регистрировалась эпилептическая активность, ОФЭКТ определяла гиперперфузию в правой височной области [24]. Согласно Genç B.O. с соавт., музыкагенная эпилепсия имеет сильную корреляцию с височными долями, в большей степени с правой височной долей. Авторы описывают 48-летнюю пациентку с дебютировавшими в 32 года сложными парциальными приступами с жевательными автоматизмами, провоцировавшимися определенными музыкальными композициями. На интериктальной ЭЭГ регистрировались битемпоральные острые волны, преобладающие по амплитуде в правой височной области. Через 4-5 мин. после начала предъявления музыкального стимула на ЭЭГ регистрировались комплексы острая-медленная волна и спайки в правой височной области, постепенно распространяющиеся на все отделы мозга. ОФЭКТ позволила обнаружить гиперперфузию в правой мезильной височной области через 30 сек. после начала проявлений на ЭЭГ [20]. Wieser H.G. обнаружил гипоперфузию в задних височных отделах и гиперперфузию в переднеполюсных височных отделах правого полушария, по данным иктальной ОФЭКТ, у пациентки во время СПП, вызванного прослушиванием музыки. Во время синхронной ЭЭГ эпилептическая активность также регистрировалась в правой височной доле [5].

В большинстве случаев, как и в случае рассматриваемой нами пациентки, музыкагенная эпилепсия является нелезональной, то есть не сопровождается структурными изменениями мозга по данным МРТ головного мозга [20,24].

В настоящее время четких подходов к лечению музыкагенной эпилепсии не выработано, хотя существуют отдельные описания высокой эффективности монотерапии карбамазепином и комбинации карбамазепина и топирамата [24]. При анализе результатов лечения рассматриваемой нами пациентки также можно отметить частичный эффект от препаратов карбамазепина, однако комбинация карбамазепина с топираматом, к сожалению, не оказала должного долговременного противоэпилептического эффекта. Препарат леветирацетам также оказался неэффективен. В настоящее время проводится оценка эффекта комбинации карбамазепина и ламотриджина.

В целом, при анализе эффективности противосудорожной терапии при рефлексорных формах эпилепсии с источником в височных отделах мозга, например, при стартл-эпилепсии, отмечена эффективность ламотриджина, леветирацетама, бензодиазепинов, однако данных об эффективности бензодиазепинов именно при музыкагенной эпилепсии в настоящее время не представлено [25-27].

По этой причине, с учетом отсутствия эффекта от карбамазепина и леветирацетама и в случае недо-

статочного эффекта ламотриджина, в дальнейшем нашей пациентке планируется введение в терапию препаратов бензодиазепинового ряда.

Помимо медикаментозного лечения, в литературе описаны случаи успешного (исход Engel I) оперативного лечения музыкальной эпилепсии. При этом во всех случаях речь шла о хирургии височной эпилепсии, не сопровождавшейся структурными повреждениями мозга. Это дает основание предполагать возможность хирургического лечения рассматриваемой пациентки, также не имевшей на МРТ признаков структурного потенциально эпилептогенного повреждения мозга [28,29].

В отличие от других форм эпилепсии, для рефлекторных форм эпилепсии, в силу наличия специфического провоцирующего фактора, также целесообразно рассматривать вопрос возможной элиминации звукового фактора из окружения па-

циента. Разумеется, данный подход может быть эффективен только при отсутствии спонтанных неспровоцированных эпилептических приступов.

Заключение

Таким образом, можно говорить о музыкальной эпилепсии, как о редкой форме рефлекторной эпилепсии, характеризующейся широким спектром провоцирующих факторов, аутомоторными эпилептическими приступами с оперкулярными автоматизмами в клинической картине, расположением источника эпилептической активности в глубинных отделах височной доли в отсутствии структурного повреждения данных отделов мозга. В целом следует заключить, что музыкальная эпилепсия является чрезвычайно интересным эпилептическим синдромом, требующим дальнейшего тщательного изучения.

Литература/ References:

1. Blume W. T., Luders H. O., Mizrahi E. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001; 42: 1212-8.
2. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42: 796-803.
3. Panayiotopoulos C. P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. New York. 2010; 620.
4. Zifkin B., Andermann F., Rowan A. J. et al. Reflex epilepsies and reflex seizures. New York. 1998; 280.
5. Wieser H. G., Hungerbühler H., Siegel A. M. et al. Musicogenic epilepsy: review of the literature and case report with ictal single photon emission computed tomography. *Epilepsia*. 1997 Feb.; 38 (2): 200-7.
6. Critchley M. Musicogenic epilepsy. In: Critchley M., Hensen RA, eds. Music and the brain. London. 1977; 344-53.
7. Merlis J. K. Reflex epilepsy. In Vinken P. J., Bruyn G. W. Handbook of clinical neurology. Amsterdam. 1974; 15: 452-456.
8. Rose F. C. Neurology of Music. London: Imperial College Press. 2010; 402.
9. Gastaut H. Synopsis and conclusions of the international colloquium on reflex seizures and epilepsies, Geneva, 1988. In: Beaumanoir A., Gastaut H., Naquet R., eds. Reflex seizures and reflex epilepsies. Geneva. *Medecine & Hygiene*. 1989; 497-507.
10. Fujinawa A., Kawai I. About musicogenic epilepsy. *Psychiatr Clin*. 1978; 11: 47-59.
11. Avanzini G. Musicogenic seizures. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Nov.; 999: 95-102.
12. Poskanzer D. C., Brown A. E., Miller H. Musicogenic epilepsy caused only by a discrete frequency band of church bells. *Bruin*. 1962; 85: 77-82.
13. Joynt R. J., Green D. Green R. Musicogenic epilepsy. *JAMA*. 1962; 179: 501-504.
14. Lin K. L., Wang H. S., Kao P. F. A young infant with musicogenic epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2003; 28: 379-381.
15. Vercelletto P. A propos d'un cas d'épilepsie musicogénique. Pre-sentation d'une crise temporelle, discussion sur son point de depart. *Rev Neurol*. 1953; 88: 379-82.
16. Vizioli R. Musicogenic epilepsy. *Int J Neurosci*. 1989; 47: 159-64.
17. Pittau F., Tinuper P., Bisulli F., et al. Videopolygraphic and functional MRI study of musicogenic epilepsy. A case report and literature review. *Epilepsy Behav*. 2008; 13 (4): 685-92.
18. Ramani V. Audiogenic epilepsy induced by a specific television performer. *N Engl J Med*. 1991; 325:134-135.
19. Forster F. M., Hansotia P., Cleeland C. S., Ludwig A. A case of voice-induced epilepsy treated by conditioning. *Neurology*. 1969 Apr.; 19 (4): 325-31.
20. Gen B. O., Gen E., Ta tekin G., lihan N. Musicogenic epilepsy with ictal single photon emission computed tomography (SPECT): could these cases contribute to our knowledge of music processing? *Eur J Neurol*. 2001 Mar.; 8 (2): 191-4.
21. Cho J. W., Seo D. W., Joo E. Y. et al. Neural correlates of musicogenic epilepsy: SISCOM and FDG-PET. *Epilepsy Res*. 2007; 77 (2-3): 169-73.
22. Wieser H. G., Wittlieb-Veerport E. Tone discrimination in patients with temporal lobe lesions. In: Steinberg R, ed. Music and the mind machine. The psychophysiology and psychopathology of the sense of music. Berlin. 1995; 115-26.
23. Penfield W., Perot P. The brain's record of auditory and visual experience. A final summary and discussion. *Brain*. 1963; 86: 596-696.
24. Gelisse P., Thomas P., Padovani R. et al. Ictal SPECT in a case of pure musicogenic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2003 Sep.; 5(3): 133-7.
25. Faught E. Lamotrigine for startle-induced seizures. *Seizure*. 1999; 8: 361-3.
26. Gurses C., Alpay K., Ciftci F. D. et al. The efficacy and tolerability of Levetiracetam as an add-on therapy in patients with startle epilepsy. *Seizure*. 2008; 17: 625-30.
27. Italiano D., Ferlazzo E., Gasparini S. Generalized versus partial reflex seizures: a review. *Seizure*. 2014 Aug.; 23 (7): 512-20.
28. Mehta A. D., Ettinger A. B., Perrine K. Seizure propagation in a patient with musicogenic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009; 14 (2): 421-4.
29. Tayah T. F., Abou-Khalil B., Gilliam F. G. et al. Musicogenic seizures can arise from multiple temporal lobe foci: intracranial EEG analyses of three patients. *Epilepsia*. 2006; 47 (8): 1402-6.

Сведения об авторах:

Генералов Василий Олегович – д.м.н., врач-невролог, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России.

Садыков Тимур Русланович – к.м.н., врач-невролог, Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». Тел.: +7(495)509-27-59. E-mail: videoeeg@mail.ru.

Казакова Юлия Владимировна – врач-невролог, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

Югай Антон Меликсович – врач-невролог, Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». Тел.: +7(495)509-27-59. E-mail: videoeeg@mail.ru.

Орехов Андрей Борисович – врач-невролог, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

About the authors:

Generalov Vasilii Olegovich – MD, PhD, Neurologist, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: videoeeg@mail.ru.

Sadykov Timur Ruslanovich – MD, PhD, Neurologist, Center for Diagnostics and Treatment of Epilepsy, «Planeta Med», Tel.: +7(495)509-27-59. E-mail: videoeeg@mail.ru.

Kazakova Yuliya Vladimirovna – MD, Neurologist, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

Yugai Anton Melikovich – MD, Neurologist, Center of diagnostics and treatment for epilepsy, «Planeta Med», Tel.: +7(495)509-27-59. E-mail: videoeeg@mail.ru.

Orekhov Andrei Borisovich – MD, Neurologist, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

Клеточная терапия эпилепсии. Клинико-иммунологические аспекты

Докукина Т.В.¹, Потапнев М.П.³, Космачева С.М.²,
Хлебоказов Ф.П.¹, Слобина Е.Л.⁴, Голубева Т.С.¹, Мисюк Н.Н.¹,
Махров М.В.¹, Шамрук И.В.¹, Королевич П.П.¹,
Мартыненко А.И.¹, Быченко И.В.¹, Будько Т.О.¹

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»
(Долгиновский тракт, 152, Минск 220053, Республика Беларусь)

² Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии
и медицинских биотехнологий» (Долгиновский тракт, 160, Минск 220053, Республика Беларусь)

³ Белорусский государственный медицинский университет
(пр. Дзержинского, 83, Минск 220116, Республика Беларусь)

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр
рентгенрадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Профсоюзная, 86, ГСП-7, Москва 117997, Россия)

Резюме

Цель – разработать и внедрить метод лечения фармакорезистентной эпилепсии с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на основе определения новых нейровизуализационных, иммунологических и нейрофизиологических предикторов функционального состояния головного мозга. **Материалы и методы.** Объект исследования – пациенты с симптоматической фармакорезистентной эпилепсией, МСК костного мозга. Методы исследования: культуральный, морфологический, иммунологический, молекулярно-генетический, клинико-функциональный, лабораторный, патопсихологический, нейрофизиологический. Под наблюдением находились 20 пациентов (12 мужчин и восемь женщин) с фармакорезистентной симптоматической эпилепсией в возрасте 23–46 лет, длительность болезни 7–29 лет. Для оценки результатов использовались стандартные параметрические и непараметрические методы статистики. **Результаты.** Получены культуры аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для проведения 20 курсов клеточной терапии. Проведено 40 трансплантаций аутологичных МСК костного мозга (20 внутривенных и 20 эндолюмбальных). Клеточность трансплантата для внутривенного введения составила 39,5–110,0 млн, для эндолюмбального введения – 5,1–10,0 млн с жизнеспособностью не менее 95%. Распределение МСК по экспрессии ключевых поверхностных маркеров (CD105+, CD90+, CD45-, CD34) соответствовало критериям Международной ассоциации по клеточной терапии (ISCT). Побочных реакций и осложнений на введение АМСК не наблюдалось. В большинстве образцов нейродифференцированных МСК установлено достоверное повышение экспрессии нейро-специфической енолазы, нестина и MAP-2 у пациентов с симптоматической эпилепсией наиболее существенные сдвиги выявлены в уровнях цитотоксических и активированных клеток, а также натуральных киллеров и Т-клеток с киллерной активностью. После проведения курса клеточной терапии отмечается достоверное снижение CD4+CD8+, CD3+CD8+, CD3+CD95+, CD8+CD25+ клеток. Снижается также содержание натуральных киллеров и Т-клеток с киллерной активностью, однако их уровень остается достоверно высоким по сравнению с показателями группы сравнения. Изучено состояние пациентов, прошедших лечение аутологичными МСК через 3–6–12 мес. после их введения и пациентов группы сравнения. **Заключение.** Первый опыт проведения клеточной терапии пациентам с эпилепсией в Республике Беларусь показал, что внутривенное введение аутологичных МСК и эндолюмбальное введение нейроиנדукцированных аутологичных МСК может быть эффективной дополнительной терапией выбора у пациентов с фармакорезистентной формой заболевания.

Ключевые слова

Симптоматическая эпилепсия, резистентные приступы, мезенхимальные стволовые клетки, трансплантация, нейроиндукция, электроэнцефалограмма, нейровизуализация.

Статья поступила: 11.12.2017 г.; **в доработанном виде:** 29.01.2018 г.; **принята к печати:** 12.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Докукина Т.В., Потапнев М.П., Космачева С.М., Хлебоказов Ф.П., Слобина Е.Л., Голубева Т.С., Мисюк Н.Н., Махров М.В., Шамрук И.В., Королевич П.П., Мартыненко А.И., Быченко И.В., Будько Т.О. Клеточная терапия эпилепсии. Клинико-иммунологические аспекты. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 35-51. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.035-051.

Cell therapy of epilepsy. Clinical and immunological aspects

Dokukina T.V.¹, Potapnev M.P.³, Kosmacheva S.M.², Hlebokazov F.P.¹, Slobina E.L.⁴, Golubeva T.S.¹, Misjuk N.N.¹, Mahrov M.V.¹, Shamruk I.V.¹, Korolevich P.P.¹, Martynenko A.I.¹, Bychenko I.V.¹, Bud'ko T.O.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Mental Health (152 Dolginovsky tract, Minsk 220053, Republic of Belarus)

² Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies (160 Dolginovsky tract, Minsk 220053, Republic of Belarus)

³ Belarusian State Medical University (83 prospekt Dzerzhinskogo, Minsk 220116, Republic of Belarus)

⁴ Russian Scientific Center of X-ray Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation (86 Profsoyuznaya ul., GSP-7, Moscow 117997, Russia)

Summary

*The aim is to develop and implement a method for the treatment of drug-resistant epilepsy using autologous mesenchymal stem cells and the neuroimaging, immunological and neurophysiological predictors of the brain function. **Material and Methods.** Twenty patients (12 males and 8 females) with symptomatic drug-resistant epilepsy participated in the study. The patient age varied from 23 to 46 years; and the duration of epilepsy was 7-29 years. Autologous mesenchymal stem cells of the bone marrow were characterized using cultural, morphological, immunological, molecular-genetic, clinical-functional, laboratory, pathopsychological, and neurophysiological methods. The standard parametric and nonparametric statistical tests were used to evaluate the results. **Results.** The study resulted in producing of cultured autologous mesenchymal stem cells of the bone marrow (AMSCBM) sufficient to conduct 20 courses of cell therapy. In total, 40 transplantation procedures using AMSCBM were performed (20 intravenous and 20 endolumbar injections). Cellularity index in the intravenous inoculate ranged from 39.5 to 110.0 million and that for the endolumbar injection – from 5.1 to 10.0 million with viability not less than 95%. The distribution of AMSCBM by key surface markers (CD105+, CD90+, CD45-, CD34-) matched the criteria of the International Association for cell therapy (ISCT). The cell injections were well tolerated and did not cause any severe adverse effects. To monitor the process of neurogenic differentiation, the expression of the surface markers was determined. In most samples with confirmed neural differentiation, a significant increase in the expression of neuron-specific enolase, nestin and MAR-2 was detected. In patients with symptomatic epilepsy, the most significant deviations from normal values were found for the numbers of cytotoxic and activated cells, natural killer (NK) cells, and T-cells with the NK activity. After a course of cell therapy, a significant decrease in CD4+CD8+, CD3+CD8+, CD3+CD95+, and CD8+CD25+ cells was noted. Also decreased were the numbers of NK cells and T-cells with the NK activity, however, their levels remained relatively high as compared with the control group. Following the treatment, we continued to monitor the patients for 3, 6, and 12 months after the cell administration as well as the patients from the group of comparison. **Conclusion.** For the first time in the Republic of Belarus, cell therapy in patients with epilepsy was conducted. An intravenous injection of AMSCBM and endolumbar administration of neuro-induced AMSCBM can serve an effective additional therapy of choice in patients with drug-resistant epilepsy.*

Key words

Symptomatic epilepsy, resistant seizures, mesenchymal stem cells, transplantation, neuro-induction, electroencephalogram, neuroimaging.

Received: 11.12.2017; **in the revised form:** 29.01.2018; **accepted:** 12.03.2018.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Dokukina T.V., Potapnev M.P., Kosmacheva S.M., Hlebokazov F.P., Slobina E.L., Golubeva T.S., Misjuk N.N., Mahrov M.V., Shamruk I.V., Korolevich P.P., Martynenko A.I., Bychenko I.V., Bud'ko T.O. Cell-therapy of epilepsy. Clinical and immunological aspects. Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 2018; 10 (1): 35-51 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.035-051.

Corresponding author

Address: 152 Dolginovskii trakt, Minsk 220053, Belarus.

E-mail address: Michele2001@mail.ru (Makhrov M.V.)

Введение

Эпилепсия – это психоневрологическое заболевание, которое характеризуется наличием двух или более неспровоцированных повторяющихся эпилептических приступов, обусловленных аномальной электрической деятельностью участка коры головного мозга. Не менее 60 млн человек страдают от эпилепсии во всем мире [1-4].

XXI век – время терапии неинфекционных заболеваний. Из доклада ВОЗ [5] следует, что к 2020 г. хронические заболевания, ограничивающие функции органов и тканей с неблагоприятным прогнозом, будут причиной 70% случаев смерти человека. Поэтому возникает потребность в развитии регенеративной медицины, занимающейся восстановлением органов и тканей, предлагающей новые решения для длительного поддержания качества жизни и снижения социальных последствий хронических заболеваний [6,7].

Современные методы лечения эпилепсии включают применение противосудорожных и психотропных лекарственных средств, аппаратные методики (транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная микрополяризация, стимуляция блуждающего нерва, биологическая обратная связь и др.), а также в ряде случаев – хирургическое лечение [8-10]. Противосудорожные лекарственные средства снижают возбудимость нейронов эпилептического очага, стабилизируют мембранные потенциалы этих клеток, что приводит к уменьшению количества спонтанных разрядов и, соответственно, к снижению количества приступов [11-13]. Хирургия направлена на удаление патологически функционирующих участков коры больших полушарий головного мозга, которые являются источником аномальных электрических импульсов, приводящих к судорогам [10,14]. Данные методы лечения воздействуют на неврологический аспект эпилепсии, но не могут напрямую воздействовать на нейropsychиатрические компоненты. Перспективным новым методом лечения эпилепсии является использование стволовых клеток для лечения как биологических, так и психиатрических компонентов [15].

Известно о терапевтическом использовании стволовых клеток на нескольких моделях неврологических заболеваний, таких как рассеянный склероз,

инсульт и болезнь Паркинсона [16]. Трансплантационная терапия стволовыми клетками все больше рассматривается как возможный вариант лечения при эпилепсии [17]. Доклинические и клинические исследования этого подхода использовали несколько типов клеток, включая клетки-предшественники гиппокампа, нервные стволовые клетки (НСК), ГАМКергические клетки-предшественники и системное введение моноклеарных клеток костного мозга и мезенхимальных клеток [17]. Хотя в каждом типе клеток используется разный механизм действия, все они стремятся уменьшить возбудимость нейронов в эпилептической области ткани головного мозга.

Считается, что трансплантация НСК использует многогранный подход, создавая новые ГАМКергические интернейроны, а также новые астроциты [17]. Основопологающим значением новых астроцитов является экспрессия глиального производного нейротрофического фактора (GDNF), который обладает противосудорожными свойствами [18]. Имеются очевидные терапевтические эффекты трансплантации НСК, включая снижение частоты и продолжительности приступов, несмотря на то, что в когнитивной функции изменений не происходит [18]. Потеря ГАМКергических нейронов приводит к отсутствию подавляющего контроля над эпилептической зоной мозга [17]. Таким образом, ГАМКергическая клеточная терапия фокусируется на замене потери ГАМКергических нейронов, тем самым увеличивая тормозящий синаптический контроль пораженной области [17].

Результаты применения МСК на экспериментальных моделях эпилепсии на животных являются обнадеживающими. На сегодняшний день различные типы стволовых клеток, включая нервные стволовые клетки, МСК, эмбриональные и фетальные стволовые клетки/клетки-предшественники, были использованы на животных моделях эпилепсии [19-23]. МСК из костного мозга (интактные или генетически модифицированные) вводили эпилептическим крысам внутривенно, интравентрикулярно, интраперитонеально или непосредственно в гиппокамп, что обычно приводило к уменьшению количества судорог и лучшей сохранности нейронов [19,20,24-30].

Пилокарпин-индуцированная эпилепсия, широко используемая в модели на грызунах, оказалась очень чувствительной к МСК-терапии. Клетки, мечен-

ные бромдезоксисуридином и локализованные в гиппокампе после внутривенного введения, значительно сократили количество приступов, в то время как плотность нейронов увеличилась [31]. Трансплантация аутологичных МСК также улучшила несбалансированную экспрессию аденозиновых рецепторов и параметров электроэнцефалограммы в модели эпилепсии [25]. Положительные механизмы действия МСК при эпилепсии, включая микровезикулы и паракринные факторы, недавно были широко рассмотрены Agadi и Shetty [30]. Эта исследовательская группа показала, что несмотря на то, что при внутривенном введении EGFP + МСК не попадали в поврежденный гиппокамп, они получали (через растворимые факторы) в значительной степени нейропротекцию, включая снижение потери ГАМКергических интернейронов, снижение концентрации миелопероксидазы и активацию экспрессии генов, кодирующих противовоспалительные цитокины в гиппокампе [30]. Другой механизм влияния МСК на ЦНС может осуществляться через ингибирование рецептора N-метил-D-аспартата (NMDAR) субъединицы и индуцирование глутаматом кальциевых токов с помощью растворимых факторов МСК [32].

Вариант замещения клеток, тем не менее, считается перспективным при лечении эпилепсии [20,33,34]. ГАМКергическая нейронная дифференциация *in situ* действительно имела место для плюрипотентных стволовых клеток человека [34] или эмбриональных нервных стволовых клеток/клеток-предшественников [35]. Имплантация специализированных МСК с подавлением экспрессии гена *Hes1* улучшала функциональное восстановление эпилептических крыс, и, что важно, ГАМКергическая трансдифференцировка трансплантированных клеток коррелировала с функциональным восстановлением [20]. Li с соавт. продемонстрировали сокращение хронических судорог в мышинной модели CA3-селективного эпилептогенеза после трансплантации гиппокампальных человеческих МСК, генетически модифицированных для высвобождения аденозина [36].

В другом недавнем исследовании трансплантация МСК человека в модели пилокарпин-индуцированной эпилепсии грызуна также привела к значительному снижению ключевых параметров, таких как частота и продолжительность судорог, отек мозга и потеря пирамидальных и ГАМКергических нейронов [19,29]. В общей сложности 2×10^5 клеток стереотаксически вводили в билатеральный дорсальный гиппокамп (8×10^5 МСК человека/кг веса животных) без использования каких либо иммунодепрессантов. Показано, что трансплантированные человеческие МСК (в основном вокруг места инъекции), остающиеся недифференцированными в ЦНС крысы, продуцируют нейропротекторные и противовоспалительные цитокины, такие как FGF-6, глюкокортикоид-индуцированный рецептор фактора некроза опухоли (GfTR), MIP-3 β , амфирегулин и остеопротегерин [19].

Интересно и важно, что человеческие МСК предоставляют различные цитокины в зависимости от текущего патофизиологического микроокружения: при имплантации в перерезанный спинной мозг факторами, которые они высвобождали, были bFGF, нейротрофин-3 (NT-3), нейтрофил-активирующий пептид 2 (NAP-2), GfTR и VEGF-R3 [19,37].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSCs) являются стволовыми клетками, полученными из взрослых клеток, которые обладают преимуществом при аутологичной трансплантации [38]. Одной из целей применения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток является генерация популяции нервных клеток, которые выделяют специфические нейротрансмиттеры (например, гамма-аминомасляную кислоту – ГАМК) и интегрируют их в конкретное место, такое как зубчатая извилина [39]. Такое целенаправленное введение нейротрансмиттер-продуцирующих нервных клеток может послужить мощной аутологичной терапией для эпилепсии в будущем.

Понимание механизма действия клеточной терапии требует мечения клеток для оценки их выживаемости *in situ* с использованием трансгенных (чаще всего GFP) или других флуоресцентных меток [27,30,40]. Группа Da Costa показала, что имплантация моноклеарных клеток костного мозга защищает экспериментальных крыс от развития спонтанных рецидивов судорог и сохраняет плотность нейронов гиппокампа. Несмотря на то, что донорские GFP + моноклеарные клетки костного мозга редко встречались в мозге реципиентных эпилептических крыс, длительное наблюдение (120 дней после трансплантации) также показало снижение частоты возникновения и более низкой продолжительности судорог [27]. МСК костного мозга, введенные внутривенно, уменьшали уровни провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β и IL-6, тогда как уровень противовоспалительного цитокина IL-10 увеличивался. Трансплантаты, сделанные в начале пилокарпин-индуцированного припадка, предотвратили глиоз и потерю нейронов и стимулировали пролиферацию нейронов [28].

Терапия стволовыми клетками представляет собой многообещающий альтернативный подход к лечению эпилепсии, который принципиально отличается от противосудорожных лекарственных средств и электростимуляции, направленных на устранение симптомов, а не на устранение основных причин эпилепсии. Терапия стволовыми клетками способна обеспечить нейротрофическими факторами и стимулировать нейрогенез. Установление последовательного метода контролируемой дифференцировки стволовых клеток в нужные клетки делает возможным лечение эпилепсии замещением дефицитных или дефектных нейронов с использованием собственных стволовых клеток пациента. В то же время способность трансплантированных стволовых клеток

к дифференцировке должна быть сбалансирована с учетом опасности возникновения опухолевого процесса. Неконтролируемая дифференциация и миграция стволовых клеток могут представлять серьезный риск для роста опухоли и метастазирования. Исследования продолжительности жизни стволовых клеток и их долгосрочного продуцирования трофических факторов помогут оценить безопасность и эффективность терапии стволовыми клетками для лечения фармакорезистентной эпилепсии, которая чаще всего является неврологическим заболеванием на протяжении всей жизни [41].

Во всех странах мира и в Республике Беларусь (РБ) существует обязательное государственное регулирование клеточной терапии.

В Республике Беларусь регулирующими документами являются: Закон «О здравоохранении» Республики Беларусь. Статья 18-3 введена Законом № 164-З от 16.06.2014 г. «Оказание медицинской помощи пациентам с использованием биомедицинских клеточных продуктов». Биомедицинские клеточные продукты – пересадочный материал, полученный на основе клеток человека, за исключением эмбриональных, фетальных и гемопоэтических стволовых клеток, генетически модифицированных клеток человека. Технический кодекс установившейся практики ТКП 556-2014 «Медицинские продукты на основе клеток человека» утвержден Департаментом фармацевтической промышленности Минздрава Республики Беларусь (МЗ РБ) от 20.12.2014 г. № 84.

Государственное регулирование клеточной терапии в Российской Федерации: Федеральный Закон от 23.06.16 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». Статья 2. Биомедицинский клеточный продукт – комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ либо из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию лекарственными средствами для медицинского применения и (или) медицинскими изделиями. Клеточная линия – стандартизованная популяция клеток одного типа с воспроизводимым клеточным составом, полученная путем изъятия из организма человека биологического материала с последующим культивированием клеток вне организма человека. Вспомогательные вещества – вещества неорганического или органического происхождения, используемые при разработке и производстве биомедицинского клеточного продукта.

С 2012 г. на клинической базе Республиканского научно-практического центра психического здоровья (Минск) проводится научно-исследовательская работа по разработке и внедрению в практическую деятельность методики трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, индуцированных в нейрогенном направлении, для лечения симптоматической фармакорезистентной эпилепсии.

Цель исследования – разработать и внедрить метод лечения фармакорезистентной эпилепсии с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на основе определения новых нейровизуализационных, иммунологических и нейрофизиологических предикторов функционального состояния головного мозга.

Материалы и методы

Проведение клеточной терапии с использованием аутологичных МСК было рассмотрено и получило одобрение этического комитета учреждения.

Забор материала для получения МСК от пациентов и введение после экспансии (и нейрогенной индукции) *in vitro* проводился на основании информированного согласия пациента.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты обоего пола от 18 до 55 лет; резистентные формы эпилепсии с симптомами органического поражения головного мозга, частыми эпилептическими приступами, с появлением тяжелых постприступных состояний и эпилептических статусов, когда любые комбинации 2-3 основных противосудорожных средств, включая новейшие, не оказывают заметного влияния на частоту и тяжесть приступов.

Критерии исключения: воспалительные процессы (менингоэнцефалиты, в т.ч. вирусной этиологии, паразитарные заболевания); хронически протекающие психозы с частыми декомпенсациями, слабоумием и выраженной социальной дезадаптацией; наличие хронических соматических и неврологических заболеваний в стадии обострения, требующих активной терапии; неудовлетворительные показатели комплексного клинко-инструментального обследования; опухоли головного мозга; пациенты серопозитивные по анти-ВГС, HBsAg и ВИЧ (основание – инструкция «О порядке предоперационной заготовки аутологичной крови и ее компонентов» утвержденная Приказом МЗ РБ № 981 от 03.09.12 г.).

Пунктат костного мозга (ПКМ) общим объемом 25-55 мл забирали в две пробирки с антикоагулянтом гепарином из расчета 50 единиц гепарина на 1 мл пунктата. В течение часа пробирки транспортировали в лабораторию в термоконтейнере для перевозки биологического материала.

В лаборатории оценивали качество ПКМ. Пунктат перемешивали и определяли наличие сгустков. При их наличии сгустки удаляли простой седиментацией в течение 1 мин. Пунктат, освобожденный от сгустков, объединяли в одной пробирке и отбирали 0,5-1 мл для подсчета ядродержащих клеток. В итоге получали так называемый «полезный объем ПКМ».

Под наблюдением находились 20 пациентов (12 мужчин и восемь женщин) с фармакорезистентной симптоматической эпилепсией в возрасте 23-46 лет, длительность болезни – 7-29 лет.

Наиболее частыми этиологическими факторами являлись: нейроинфекция – восемь пациентов; пери-

натальная патология – восемь пациентов; черепно-мозговая травма – четыре пациента. Частота приступов у всех пациентов – высокая – более трех в месяц.

Первично-генерализованные судорожные приступы (ГСП) отмечались у шести пациентов; парциальные (с вторичной генерализацией) – у четырех; полиморфные приступы – у 10 пациентов.

Общее клиническое исследование проводилось согласно протоколам обследования психических и неврологических пациентов: объективный осмотр, тщательное клиничко-лабораторное и функциональное обследование, консультации невролога, терапевта, психиатра, окулиста, отоларинголога, психолога и др., структурированное психиатрическое интервью, нейровизуализация, электроэнцефалография (ЭЭГ), компьютерная ЭЭГ, видеомониторирование ЭЭГ.

С целью уменьшения риска побочных эффектов трансплантацию проводили в два этапа:

I. Недифференцированные МСК: однократно медленно внутривенно вводилось 40–100 млн клеток в 20,0 физиологического раствора + 5% аутологичной сыворотки. Жизнеспособность клеток – 98%.

II. Через 5–7 дней после I этапа в спинномозговой канал вводилось 3–8 млн нейроиндуцированных клеток в 5,0 физиологического раствора + 5% аутологичной сыворотки. Жизнеспособность клеток составляла 98%.

Оценку безопасности терапии МСК проводили путем оценки лабораторной и клиничко-нейрофизиологической реакции пациентов на процедуру введения клеточного материала. Результаты трансплантации МСК оценены в сроки наблюдения 3–36 мес. после их введения. Тяжесть состояния пациентов оценивали в соответствии с клиничко-нейрофизиологическими и патопсихологическими критериями. Для балльной оценки клинических критериев использовали общепринятый русскоязычный вариант Национальной госпитальной шкалы тяжести приступов NHS-3.

Получение первичной культуры МСК и наращивание клеточной массы проводится следующим образом. После оценки качества первичной клеточной массы и подсчета ядросодержащих клеток 6 мл (или в среднем 17,9% от полезного объема) костномозгового пунктата вносится в культуральный флакон T175 в 30 мл полной питательной среды (ППС).

Из основного объема пунктата выделяют моноклеары. Костный мозг разводится фосфатно-солевым буфером в соотношении 1:1, наносится на градиент плотности фиколл-пак (ρ –1077 г/л) и центрифугируется в режиме 400 g 30 мин. Трансферной пипеткой отбирается фракция моноклеаров на границе раздела плазмы и градиента, переносится в центрифужные пробирки и дважды отмывается фосфатно-солевым буфером с 1% сыворотки АВ (IV) при 400 g 10 мин. Осадок моноклеаров ресуспендируется в полной питательной среде.

Для приготовления полной питательной среды используются: α -MEM (Lonza, cat № BE02-002F) – 95%;

сыворотка АВ (IV) человека – 5%; раствор антибиотиков пенициллин/стрептомицин (1000-кратный).

Проводится подсчет ядросодержащих клеток в камере Горяева. Затем отбирается часть суспензии, содержащей $0,5 \times 10^6$ и $1,0 \times 10^6$ клеток для определения числа колониеобразующих единиц фибробластов.

Основная часть моноклеаров для получения первичной культуры вносится в посевной концентрации $0,23 \times 10^6/\text{см}^2$ – $1,00 \times 10^6/\text{см}^2$ в культуральные флаконы. Флаконы помещаются в CO_2 -инкубатор при 37°C. Через 48 ч для удаления не прикрепившихся клеток поверхность флакона дважды промывается фосфатно-солевым буфером и вносится свежая ППС. Культивирование продолжается со сменой питательной среды каждые три дня до стадии образования хорошо развитого слоя фибробластоподобных клеток. Затем клетки снимаются с поверхности пластика раствором 0,25% трипсина с ЭДТА в течение 5–7 мин., ресуспендируются в фосфатно-солевом буфере с 1% сыворотки АВ (IV), однократно отмываются в режиме 400g 8 мин. и подсчитываются в камере Горяева.

После достижения первичной культурой достаточной плотности роста клетки снимаются, подсчитываются и высеиваются в новые культуральные флаконы. Из флаконов удаляется ППС, промывается адгезионная поверхность 20 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ) и вносится по 4 мл 0,25% раствора трипсина-ЭДТА на 3–7 мин. После открепления клеток трипсин нейтрализуется 8 мл ФСБ, содержащего 1% сыворотки АВ (IV), и отмывается в режиме 400g 10 мин. Клетки из всех флаконов объединяются в одной пробирке, разводятся питательной средой, подсчитываются и высеиваются в новые культуральные флаконы в 30 мл ППС и посевной концентрации $2,0$ – $4,0 \times 10^3/\text{см}^2$ (первый пассаж). Для получения достаточного количества клеток культура наращивается на протяжении 2–3 пассажей.

В процессе культивирования на каждом этапе необходимо микроскопически анализировать морфологию клеток и их пролиферативную активность. Показателями пролиферативной активности служат: кратность прироста клеточной массы (индекс пролиферации), число удвоений, время удвоения.

После наращивания достаточного количества клеточной массы основная часть интактных клеток снимается для внутривенного введения пациенту, а МСК из четырех флаконов T175 нейроиндуцируются в течение 6–7 дней.

Колониеобразующие единицы фибробластов (КОЕ-Ф тест) применяют для оценки количества пролиферирующих мезенхимальных стволовых клеток, приходящихся на 100 тыс. моноклеарных клеток костного мозга. Клетки колонии являются потомками одной клетки-предшественницы.

Для постановки КОЕ-Ф теста $0,5 \times 10^6$ и $1,0 \times 10^6$ моноклеаров, выделенных из костного мозга, высеиваются в чашки ($d=100$ мм) для культур клеток в 10 мл

полной питательной среды и помещаются в CO²-инкубатор. Через 9-14 дней после формирования хорошо развитых дискретных колоний проводится учет КОЕ-Ф теста. Из чашек удаляется ППС, адгезионная поверхность промывается ФСБ, клетки фиксируются этанолом в течение 15 мин. После удаления этанола чашки подсушиваются на воздухе при комнатной температуре и под инвертированным микроскопом учитываются колонии фибробластоподобных клеток. Определяется количество КОЕ-Ф на 100 тыс.

В работе используется: нейроиндукционная среда KnockOut DMEM/F-12 (Gibco, REF: 12660-012, LOT: 1699730); Neural Supplement (Gibco, REF: A10508-01); глутамакс 200 mM (Gibco, REF: 35050-038, LOT: 1401778), FGFb (Gibco/Invitrogen, кат. №PHG0024) с конечной концентрацией 20 нг/мл; EGF (Gibco/Invitrogen, кат. №PHG0314) с конечной концентрацией 20 нг/мл (все – производства Thermo Fisher Scientific, США).

Из флаконов удаляется ППС, адгезионная поверхность промывается 20 мл ФСБ и вносится 30 мл нейроиндукционной среды. Флаконы помещаются в CO²-инкубатор на семь дней со сменой среды каждые три дня. В процессе дифференцировки анализируется морфология клеток, контролируется стерильность. Через семь дней нейроиндуцированные МСК снимаются для введения в спинномозговой канал методом люмбальной пункции.

После завершения культивирования и нейроиндукции клетки, предназначенные для трансплантации, промываются физиологическим раствором и снимаются с адгезионной поверхности 0,25% раствором трипсина-ЭДТА. Открепившиеся клетки ресуспендируются в растворе натрия хлорида 0,9% для инфузий с 1% сыворотки пациента и дважды отмываются центрифугированием в режиме 400g 10 мин.

Отмытые интактные МСК суспендируются в 20 мл, а нейроиндуцированные МСК – в 5 мл раствора натрия хлорида 0,9% для инфузий с добавлением 5% аутологичной сыворотки. Отбирается 0,1 мл суспензии клеток для подсчета и определения жизнеспособности клеток, $0,5 \times 10^6$ – $1,0 \times 10^6$ клеток для контроля стерильности, $0,5 \times 10^6$ – $1,0 \times 10^6$ клеток – для определения фенотипа и $0,5 \times 10^6$ – $1,0 \times 10^6$ – для определения маркеров нейрогенеза. Кроме того, $0,5 \times 10^6$ – $1,0 \times 10^6$ МСК замораживаются и закладываются на хранение – контрольный образец. Далее раствором натрия хлорида изотоническим 0,9% для инфузий с добавлением 5% аутологичной сыворотки доводится объем суспензии интактных МСК для внутривенного введения до 20,0 мл, а объем нейроиндуцированных МСК для эндолумбального введения – до 5,0 мл. Емкости с клеточными трансплантатами асептически запечатываются, снабжаются этикетками и помещаются в термоконтейнер для транспортировки. Трансплантаты хранятся и транспортируются в термоконтейнере при температуре от 4°C до 10°C.

Время от момента суспендирования клеток в физиологическом растворе с 5% аутологичной сыворотки до клинического применения не превышает два часа.

Этикетка содержит информацию об организации производителя, ФИО пациента, названии трансплантата, его объеме, количестве клеток, времени и дате производства, способе введения, условий хранения и срока годности.

Для определения жизнеспособности клеток в пробирке смешивается суспензия клеток с 0,4% раствором трипанового синего в соотношении 1:1 и заполняется камера Горяева. Погибшие клетки диффузно окрашиваются в голубой цвет. Жизнеспособность суспензии оценивается по количеству клеток, которые исключают трипановый синий, и выражается в процентном отношении к общему количеству клеток.

Трансплантат представляет собой суспензию клеток в растворе натрия хлорида 0,9% для инфузий с добавлением 5% аутологичной сыворотки. Объем трансплантата интактных МСК для внутривенного введения составляет 20 мл с общим содержанием клеток не менее $35,0 \times 10^6$, объем трансплантата нейроиндуцированных МСК – 5 мл с общим содержанием клеток не менее $5,0 \times 10^6$.

Клетки 2-3 пассажей, фибробластоподобной морфологии с жизнеспособностью не менее 95%, фенотипом по маркерам CD 90+>95%, CD 105+>95%, CD 34+<5%, CD 45+<5%; культура стерильна (отсутствуют аэробные и анаэробные бактерии, грибы).

Для определения маркеров нейрогенеза в образцах МСК костного мозга после нейрогенной индукции выделяется РНК не менее чем из 500 тыс. клеток реагентом TRIzol (PanReac AppliChem, ФРГ – Испания) по протоколу производителя. Концентрации образцов определяются методом спектрофотометрии на приборе Specord 250 (Analytik Jena AG, ФРГ), соотношения оптической плотности A260/230 и A260/280 были не ниже 2:1. РНК разводится в безнуклеазной воде и хранится при -80°C.

В обратную транскрипцию берется 0,5-2 мкг тотальной РНК, 4 мкл 5-кратного буфера для обратной транскриптазы, 20 единиц ингибитора РНКаз, 1 мМ дНТФ, 0,5 мкг праймера Oligo(dT)18, 0,2 мкг рассеянных гексамеров, 200 единиц обратной транскриптазы RevertAid Premium (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Объем одной реакционной смеси доводится водой и составляет 20 мкл. Образцы подвергаются начальному отжигу при 25°C с последующей инкубацией при 50°C в течение 30 мин. и инактивацией обратной транскриптазы при 85°C в течение 5 мин.

Дизайн праймеров для ПЦР проводится с помощью онлайн-алгоритма PrimerBLAST, последовательности олигонуклеотидов анализируются на предмет образования шпилек и димеров с помощью онлайн-сервиса OligoAnalyzer 3.1 (IDT, США). Последовательности праймеров к специфическим маркерам: к нейрон-специфической енолазе (NSE) –

Таблица 1. Панель для определения популяционного и субпопуляционного составов лимфоцитов периферической крови у пациентов с эпилепсией.

Table 1. Experimental design for the identification of lymphocytes populations and subpopulations in the peripheral blood of patients with epilepsy.

Моноклональное антитело/ Monoclonal antibody	№ п/п	Флуорохром / Fluorochrome					
		FITC	PE	PE-Cy5	PE-Cy7	APC	APC-Cy7
	Tube 1	CD3	CD57	CD45RA	CD4	CD56	CD8
	Tube 2	CD4	CD38	CD3	CD25	HLA-DR	CD8
	Tube 3	CD45R0	CD38	CD45RA	CD4	CD19	CD8
	Tube 4	TcR $\gamma\delta$	CD3	CD19	CD4	CD95	CD8

асaggccagatcaagactggtgcc (прямой), gсagaggaatсаса-гсасactggg (обратный) (размер ампликона 147 п.н.); к нестину (NES) – ctggcgсacctcaagatgtccct (прямой), tссagcttggggtcctgaaagct (обратный) (размер ампликона 132 п.н.), к map2 – tgtсacagtgгaggaagсagса (прямой), agсgcttttctgggctctgtgtt (обратный) (размер ампликона 110 п.н.); к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP) – сggctggaggttgaggggсааа (прямой), aggggtggctctatctgctctctgt (обратный) (размер ампликона 137 п.н.). Последовательности праймеров к конститутивным маркерам: к катехол-О-метилтрансферазе (COMT) – gcttctcttgгaggaatgtgg (прямой), сacgtgtgctaggaagctgt (обратный) (размер ампликона 97 п.н.); к фосфолицераткиназе (PGK) – сggtagtccttatgagccac (прямой), аacagaacatccttgcccag (обратный) (размер ампликона 115 п.н.).

Состав реакционной смеси включает 2,5 мкл 2-кратного буфера (конечная концентрация MgCl₂ – 3,5 мМ), 0,8 мМ дНТФ, 0,5 мкМ каждого из праймеров, 0,02 ед/мкл полимеразы, 0,5-кратную концентрацию интеркалятора ZUBR Green I (все реагенты производства Праймтех, Беларусь), 0,5-1 мкл кДНК. Конечный объем реакционной смеси составляет 10 мкл. Образцы разносятся в 8-луночные стрипы (Bio-Rad Laboratories, Inc., США), ПЦР проводится на приборе C1000 Touch с оптическим модулем CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Программа включает начальную активацию полимеразы при 95°C в течение 10 мин. и 40 циклов: 95°C – 30 с, 65°C – 60 с.

Запись флуоресцентного сигнала, расчет значений C_q и анализ данных проводятся с помощью управляющей программы термоциклера Bio-Rad CFX Manager 3.0 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Фенотипический профиль МСК определяется по выраженности/отсутствию поверхностных антигенов CD90, CD105, CD34, CD45, CD19 и CD14 методом прямой иммунофлуоресценции.

В работе для идентификации МСК применяются поверхностные антиген-специфичные моноклональные антитела (МКА) в комбинации CD14-FITC/CD90-PE, CD19-FITC/CD105-PE, CD45-FITC/CD34-PE. В каче-

стве контроля аутофлуоресценции и неспецифического связывания моноклональных антител используются неокрашенные МСК и изотипический контроль, соответствующий подклассу иммуноглобулинов применяемых моноклональных антител.

Изолированные МСК отмываются фосфатно-солевым буферным раствором и ресуспендируются в 0,5 мл инкубационного раствора в конечной концентрации 5,0×10⁵-1,0×10⁶. В маркированные соответствующим образом пробирки вносится по 100 мкл клеточной суспензии и добавляются МКА. Мягко смешиваются на автоматическом встряхивателе и инкубируются в соответствии с протоколом. Дважды отмываются ФСБ при 1500 об./мин. в течение 5 мин. Удаляется надосадок и клетки ресуспендируются в 200 мкл холодного (40°C) 1% раствора параформальдегида. Учитываются результаты на проточном цитофлуориметре не позднее 24 ч после фиксации клеток.

Проведена комплексная оценка иммунологического статуса у пациентов с эпилепсией. Популяционный и субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови выявлялся методом прямой иммунофлуоресценции на проточном цитофлуориметре BD FACSCantoII (Becton Dickinson, США), программное обеспечение BD FACSDiva v7.0. В качестве маркеров использовали моноклональные антитела, меченные флуорохромом. Выбор исследуемых антигенов лимфоцитов определялся их линейной принадлежностью к Т- (CD3, CD4, CD8), В- (CD19) и ЕК- (CD56, CD57) клеткам, а также их значимостью в реализации функциональной активности лимфоцитов (CD25, CD38, CD95, HLA-DR). Расширенная панель для иммунофенотипирования образцов периферической крови пациентов представлена в **таблице 1**.

Аналитическая цитометрия проводится на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США) с 15 мВт аргон-ионным лазером. Проточный цитометр калибруется в соответствии с инструкцией производителя с использованием нагруженных флу-

Таблица 2. Популяционный состав Т-лимфоцитов периферической крови пациентов с эпилепсией до и после введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

Table 2. Composition of T-lymphocyte populations from peripheral blood of patients with epilepsy before and after the administration of mesenchymal stem cells (MSC).

Популяция лимфоцитов / Lymphocyte population	Популяционный состав Т-лимфоцитов / Composition of T-lymphocyte population		
	Здоровые лица, % n=20 / Healthy subjects	Пациенты с эпилепсией до введения МСК, % n=20 / Patients with epilepsy before cell injection	Пациенты с эпилепсией после введения МСК, % n=18 / Patients with epilepsy after cell injection
CD3+	69,67±6,82	69,84±7,99	69,58±3,52
CD3+CD4+	48,14±7,01	43,23±6,13	45,95±3,46
CD3+CD8+	25,42±3,20	27,29±3,96	23,02±2,27*
ИРИ	1,89±0,33	1,68±0,68	1,97±0,45
CD4+CD25 ^{hi}	4,48±1,26	4,47±1,44	3,15±0,65
CD4+CD8+	1,11±0,59	2,19±1,08***	0,90±0,62**

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее значение; sd – стандартное отклонение; n – число наблюдений; ИРИ – иммунорегуляторный индекс (соотношение $CD3+CD4+/CD3+CD8+$).

* Достоверность различий между показателями групп пациентов с эпилепсией и условно здоровых лиц по критерию Стьюдента: *** $p < 0,001$.

■ Достоверность различий между показателями групп пациентов с эпилепсией по критерию Стьюдента до и после введения МСК: * $p < 0,05$.

Note. The data are presented as $M \pm sd$, where M is the mean; sd is the standard deviation; n is the number of observations; ИРИ is the immunoregulatory index (i.e. the ratio of $CD3 + CD4 + / CD3 + CD8 +$).

* Significance of the differences between the patients with epilepsy and (conditionally) healthy subjects according to the Student's test: *** $p < 0,001$.

■ Significance of the differences between the patients with epilepsy before and after the injection of MSC, according to the Student's test: * $p < 0,05$.

орохромом микробусов "CaliBRITE" (Becton Dickinson, США) и программы AutoCOMP (Becton Dickinson, США) для установки PMT-вольтажа, флуоресцентной компенсации, а также для контроля инструментальной чувствительности, наиболее оптимальной для использования. Для возбуждения флуоресценции используется монохроматический луч лазера с длиной волны 488 нм. В этом же луче измеряется переднее (FSC) и боковое (SSC) под углом 90° светорассеивание анализируемых клеток.

Регистрация данных производится с использованием программного обеспечения SELLQuest Software (Becton Dickinson, США). МСК оцениваются после выделения логического «гейта» в Dot/Plot по их линейному (FSC) и боковому (SSC) светорассеиванию. Степень чистоты – не менее 98%. Для расчета процентного содержания маркированных клеток, характеризующего изучаемую популяцию, используется статистический пакет программы CELLQuest (Becton Dickinson, США). На пробу анализируется не менее 30 000 клеток.

При оценке полученной клеточной культуры в качестве контрольных значений используются минимальные критерии определения МСК, принятые ISCT (International Society for Cellular Therapy – Международное общество клеточной терапии) в 2006 г.

Результаты и обсуждение

Пациенты обычно хорошо переносили процедуру трансплантации аутологичных МСК.

Только в одном случае из 40 после эндолюмбального введения аутологичных МСК отмечалась головная боль, обусловленная постпункционной ликворной гипотензией, которая была купирована в течение двух часов.

Клиническое состояние оценивалось через 3-6-12 мес. после трансплантации МСК у пациентов с фармакорезистентной симптоматической эпилепсией исследуемой группы и группы сравнения.

При анализе динамики пароксизмальных проявлений эпилепсии выявлено, что наибольший эффект получен у пациентов с ГСП: полное прекращение приступов отмечалось у трех (в течение 6 мес.), значительное уменьшение (более 50%) частоты приступов – у 12 пациентов.

Из пяти пациентов со сложными парциальными (психомоторными) приступами полное прекращение приступов отмечалось у двух, значительное уменьшение или трансформация в более легкие формы – у трех.

Из 20 пациентов группы сравнения нестойкий клинический эффект (снижение частоты приступов на 50%) наблюдался у пяти пациентов и отмечался

Таблица 3. Субпопуляционный состав В-лимфоцитов периферической крови пациентов с эпилепсией до и после введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК).**Table 3.** Subpopulations of peripheral blood B-lymphocytes in patients with epilepsy before and after the mesenchymal stem cell (MSC) administration.

Субпопуляция лимфоцитов / Subpopulation of lymphocytes	Субпопуляционный состав В-лимфоцитов / Composition of B-lymphocyte subpopulation		
	Здоровые лица, % n=20 / Healthy subjects	Пациенты с эпилепсией до введения МСК, % n=20 / Patients with epilepsy before cell injection	Пациенты с эпилепсией после введения МСК, % n=18 / Patients with epilepsy after cell injection
CD19+	8,89±2,89	9,26±3,38	7,40±2,86
CD19+CD38+	4,21±1,74	5,63±2,12	6,53±2,05*
CD19+CD95+	3,16±2,65	4,44±2,74	3,73±2,72
CD19+CD45RO+	–	1,69±0,40	1,40±0,83
CD19+CD45RA+	–	7,43±4,56	7,70±3,70

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее значение; sd – стандартное отклонение; n – число наблюдений.

* Достоверность различий между показателями групп пациентов с эпилепсией и условно здоровых лиц по критерию Стьюдента: * $p < 0,05$.

Note. The data are presented as $M \pm sd$, where M is the mean; sd is the standard deviation; n is the number of observations.

* Significance of the differences between the patients with epilepsy and (conditionally) healthy subjects according to the Student's test:

* $p < 0.001$.

в течение 1-2-6 мес., затем к 12 мес. наблюдения частота приступов возвращалась к прежнему уровню.

Анализ ЭЭГ-данных показал, что наиболее чувствительными показателями активности/ремиссии эпилептического процесса являются: индекс пароксизмальности, средняя локальная когерентность (эпилептический треугольник).

В культурах МСК, подвергнутых дифференцировке в нейрогенном направлении, определяли молекулярные маркеры: нейрон-специфическую енолазу (NSE), нестин (NES), ассоциированный с микротрубочками белок 2 (MAP2) и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). Образцы РНК, выделенные из культур МСК костного мозга пациентов до и после нейрогенной индукции, подвергали обратной транскрипции и полученную одноцепочечную кДНК анализировали методом ПЦР в реальном времени. Нормализация образцов проводилась с использованием конститутивных маркеров COMT и PGK.

Патогенез эпилепсии представляет собой конечный результат сложного динамического взаимодействия внутренних процессов на молекулярном, внутриклеточном, межнейрональном, системном и организменном уровнях [42]. Гипотеза об участии иммунных механизмов в патогенезе эпилепсии впервые была высказана А.Е. Walker (1969). В последующие годы О. Еег-Олофссон и соавт. (1986) выявили аномалии соотношения субпопуляций CD4/CD8 у пациентов с эпилепсией. Таким образом, к настоящему времени получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи эпилепсии с иммунными нарушениями, что позволяет отнести этот вид патологии в группу иммунозависимых заболеваний с прогрессивным течением [42].

Проведена комплексная оценка иммунологического статуса у пациентов с эпилепсией.

У пациентов с эпилепсией не отмечено существенных изменений в популяционном составе Т-клеток: на фоне сохраненного относительно значений здоровых доноров уровня CD3+ Т-лимфоцитов (69,67±6,82) содержание CD3+CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов и CD3+CD8+ Т-цитотоксических лимфоцитов практически не изменялось после введения МСК (табл. 2).

Снижение относительного количества CD3+CD8+ Т-цитотоксических клеток после курса клеточной терапии (27,29±6,96 до введения МСК и 23,02±2,27 после введения) было статистически значимым ($p < 0,05$). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ – баланс Т-хелперов/Т-цитотоксических лимфоцитов), отражающий состояние Т-звена иммунитета, у пациентов до введения МСК был незначительно снижен относительно нормы (1,89±0,33) и составлял 1,68±0,68, после введения МСК он достиг нормальных значений и составил 1,97±0,45. Содержание естественных регуляторных Т-клеток не изменено. Выявлено значимое увеличение CD4+CD8+ Т-клеток до начала клеточной терапии (2,19±1,08; $p < 0,001$). К настоящему времени установлено, что представители данной субпопуляции лимфоцитов являются высокодифференцированными клетками памяти. Значение увеличения количества этих клеток остается во многом необъяснимым, хотя считается, что дубль-позитивные Т-лимфоциты могут иметь большое значение в реакциях адаптивного иммунитета. Появление в периферической крови CD4+CD8+ Т-лимфоцитов является признаком активации цитотоксических Т-лимфоцитов и может свидетельствовать о наличии

Таблица 4. Содержание активированных Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов с эпилепсией до и после введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

Table 4. Content of activated T-lymphocytes in the peripheral blood of patients with epilepsy before and after the administration of mesenchymal stem cells (MSC).

Популяция лимфоцитов / Lymphocyte population	Содержание активированных Т-лимфоцитов / Content of activated T-lymphocytes		
	Здоровые лица, % n=20 / Healthy subjects	Пациенты с эпилепсией до введения МСК, % n=20 / Patients with epilepsy before cell injection	Пациенты с эпилепсией после введения МСК, % n=18 / Patients with epilepsy after cell injection
CD3+CD38+	23,85±10,60	27,46±12,48	25,13±12,54
CD3+CD25+	7,76±3,55	12,49±7,06**	12,86±8,11*
CD3+HLA-DR+	9,73±4,55	12,09±7,20	11,34±5,73
CD3+CD95+	49,27±11,66	30,35±12,24***	45,85±5,75*

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее значение; sd – стандартное отклонение; n – число наблюдений.

* Достоверность различий между показателями групп пациентов с эпилепсией и условно здоровых лиц по критерию Стьюдента: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями групп пациентов.

Note. The data are presented as $M \pm sd$, where M is the mean; sd is the standard deviation; n is the number of observations.

* Significance of the differences between the patients with epilepsy and (conditionally) healthy subjects according to the Student's test:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; * $p < 0,05$ – Significance of the differences between the groups of patients.

аутоиммунного компонента в характере иммунного реагирования. После введения МСК количество CD4+CD8+ клеток снизилось и составило $0,90 \pm 0,62$ ($p < 0,05$).

На основании предварительных данных можно предположить, что введение МСК способствует уменьшению содержания дубль-позитивных Т-лимфоцитов в 2,4 раза, а также снижению в 1,2 раза относительного количества цитотоксических CD3+CD8+-клеток ($p < 0,05$) на фоне тенденции к повышению уровня CD3+CD4+-клеток, способствует нормализации баланса хелперных/цитотоксических Т-клеток и свидетельствуют о вероятности затухания клинических проявлений, связанных с аутоиммунным компонентом эпилепсии.

Относительное содержание В-лимфоцитов, отражающее гуморальное звено иммунитета, у пациентов до и после введения МСК определялось по экспрессии CD19. В-лимфоциты выполняют в организме две роли: обеспечивают продукцию антител и участвуют в представлении антигенов Т-лимфоцитам. Количество CD19+ В-клеток у пациентов с эпилепсией детектируется в пределах нормы (5-15%) и составляет $9,26 \pm 3,38$ до введения МСК и $7,40 \pm 2,86$ после (табл. 3).

CD38 является маркером активации клеток, определяется на поверхности ряда лейкоцитов, включая CD4+ и CD8+ Т-клетки, В-лимфоциты и натуральные киллеры (НК). CD38 также принимает участие в реакциях клеточной адгезии, сигнальной трансдукции и регуляции внутриклеточного Ca^{2+} . Потеря функциональной активности CD38 связана с нарушением иммунного ответа, обмена веществ. Выявлено увеличение активированных В-лимфоцитов у пациентов

с эпилепсией после курса терапии МСК ($p < 0,05$) относительно их содержания в популяции В-клеток контрольной группы, что свидетельствует о повышении их энергообмена. Количество CD19+CD45RO+ (наиболее «зрелые» и активированные В-клетки) и CD19+CD45RA+ (покоящиеся В-лимфоциты) у пациентов с эпилепсией после введения МСК оставались на исходном уровне.

Изучено относительное содержание активированных Т-лимфоцитов. В качестве маркеров активации использованы антитела к CD25, CD38, CD95 и HLA-DR (табл. 4).

CD95 (Fas/APO-1) относится к семейству рецепторов TNF. Запускает в клетке физиологический апоптоз после взаимодействия со своим лигандом (FasL), передает также цитотоксический сигнал и участвует в подавлении иммунных реакций, участвует в клональной селекции Т- и В-лимфоцитов. Апоптоз способствует удалению активированных зрелых Т-клеток и продуцирующих антитела В-клеток в конце иммунного ответа, элиминацию при помощи цитотоксических Т- и НК-клеток вирусинфицированных и опухолевых клеток. Экспрессия CD95 Т-клетками после терапии увеличилась ($p < 0,05$). Данный эффект, возможно, связан с компенсаторными механизмами поддержания иммунологического гомеостаза и требует изучения на большей выборке пациентов.

Лимфоциты, экспрессирующие CD56 и CD57, способны распознавать «свое»/«чужое», обладают цитотоксической активностью и отвечают за противоопухолевый и противовирусный иммунитет. У пациентов с эпилепсией отмечено увеличение относительного содержания как «истинных» натуральных киллеров

Таблица 5. Субпопуляционный состав «натуральных» киллеров и Т-клеток, обладающих естественной киллерной активностью, в периферической крови пациентов с эпилепсией до и после введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

Table 5. Subpopulation of «natural» killers and T-cells with the natural killer activity, in the peripheral blood of patients with epilepsy before and after the administration of mesenchymal stem cells (MSCs).

Субпопуляция лимфоцитов / Lymphocyte subpopulation	Субпопуляционный состав «натуральных» киллеров и Т-клеток, обладающих естественной киллерной активностью (M±sd) / Subpopulations of «natural» killers and T-cells with the natural killer activity		
	Здоровые лица, % n=20 / Healthy subjects	Пациенты с эпилепсией до введения МСК, % n=20 / Patients with epilepsy before cell injection	Пациенты с эпилепсией после введения МСК, % n=18 / Patients with epilepsy after cell injection
CD57+	7,12±4,15	18,46±10,32***	12,92±6,55*
CD16+CD56+	18,67±4,28	35,17±13,86***	25,72±4,72**
CD3+CD16+CD56+	6,38±3,92	12,28±6,00***	17,16±3,77***
CD3-CD16+CD56+	13,62±5,31	14,23±5,92	13,37±4,60
CD3+CD57+	4,78±2,27	11,51±8,54**	7,27±1,72*
CD3-CD57+	5,36±2,86	8,47±5,27*	6,49±4,39
CD4+CD57+	0,22±0,10	2,12±3,36*	0,55±0,11***
CD8+CD56+	—	8,84±4,16	6,24±2,28
CD8+CD57+	2,50±1,35	2,84±1,80	1,48±1,25
CD8+CD3-	4,73±2,01	7,25±4,18*	3,58±2,93
CD57+CD56+	—	2,14±1,63	6,05±4,35
CD57-CD56+	—	22,88±10,04	24,40±9,97

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ – достоверность различий между показателями групп пациентов с эпилепсией и условно здоровых лиц по критерию Стьюдента.

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ – Significance of the differences between the patients with epilepsy and (conditionally) healthy subjects according to the Student's test.

(НК), экспрессирующих молекулы CD16, CD56 и CD57, так и CD3+ клеток, обладающих киллерной активностью (табл. 5).

Повышенная экспрессия молекулы CD57 связана с увеличением продукции IFN γ и более выраженной литической активностью, опосредованной CD16R. Увеличение относительного содержания CD3+CD57+ (преимущественно за счет CD4+CD57+ клеток), а также CD3-CD57+ клеток у пациентов с эпилепсией может быть обусловлено аутоиммунным компонентом заболевания, связанным с наличием аутоантител к широкому спектру нейроспецифических антигенов: белку S-100, основному белку миелина, галактоцереброзидам С первого типа, антигену нейрональных мембран, что свидетельствует о наличии деструктивного процесса в ЦНС [43–45]. Нами выявлена тенденция к снижению содержания данных субпопуляций у пациентов после проведения курса клеточной терапии МСК, что может свидетельствовать о снижении активности патологического процесса. Однако относительные количества CD57+ клеток так и не достигли значений группы сравнения (здоровые лица).

У пациентов с эпилепсией отмечен высокий уровень относительного содержания TcR $\gamma\delta$ + Т-хелперов (1,19±0,57; норма 0,48±0,33; $p<0,001$), который сохранялся и после введения МСК (1,47±0,45; $p<0,001$) (табл. 6).

TcR $\gamma\delta$ + Т-клетки представляют собой небольшую популяцию клеток с видоизмененным Т-клеточным рецептором. Предполагается, что $\gamma\delta$ Т-лимфоциты участвуют в узнавании липидных антигенов. До настоящего времени функции TcR $\gamma\delta$ + Т-клеток полностью не изучены. Считается, что субпопуляция TcR $\gamma\delta$ + Т-клеток служит одним из связующих компонентов между врожденным и приобретенным иммунитетом и является одним из наиболее ранних барьеров на пути патогенов. Кроме того, эти клетки, секретируя цитокины, играют важную иммунорегуляторную роль и способны дифференцироваться в цитотоксические лимфоциты. Увеличение циркулирующей субпопуляции $\gamma\delta$ -Т-клеток позволяет предположить недавнюю или текущую хроническую антигенную стимуляцию у пациентов, страдающих эпилепсией.

Однозначным фенотипическим признаком дифференцировки покоящихся наивных CD45RA+ CD45R0+ Т-лимфоцитов человека в покоящиеся Т-клетки памяти принято считать появление на поверхности клеток молекул CD45R0 взамен изоформы CD45RA. Таким образом, наивные Т-клетки (CD45RA+) и Т-клетки памяти (CD45R0+) обладают функциональными и фенотипическими особенностями, а экспрессия на клеточной поверхности различных изоформ молекулы CD45 позволяет разделить Т-лимфоциты человека на наивные Т-клетки

Таблица 6. Субпопуляционный состав TcR $\gamma\delta$ + T-лимфоцитов у пациентов с эпилепсией до и после введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

Table 6. Subpopulation of TcR $\gamma\delta$ + T-lymphocytes in patients with epilepsy before and after the administration of mesenchymal stem cells (MSC).

Популяция лимфоцитов / Lymphocyte population	Субпопуляционный состав TcR $\gamma\delta$ + T-лимфоцитов / Subpopulations of TcR $\gamma\delta$ + T-lymphocytes		
	Здоровые лица, % n=20 / Healthy subjects	Пациенты с эпилепсией до введения МСК, % n=20 / Patients with epilepsy before cell injection	Пациенты с эпилепсией после введения МСК, % n=18 / Patients with epilepsy after cell injection
TcR $\gamma\delta$ +	5,89 $\pm$ 2,27	4,41 $\pm$ 1,72	4,30 $\pm$ 1,31
TcR $\gamma\delta$ +CD3+	3,58 $\pm$ 0,24	3,43 $\pm$ 0,80	3,10 $\pm$ 2,27
TcR $\gamma\delta$ +CD3-	0,98 $\pm$ 0,63	1,02 $\pm$ 0,51	1,17 $\pm$ 0,84
TcR $\gamma\delta$ +CD4+	0,48 $\pm$ 0,33	1,19 $\pm$ 0,57***	1,47 $\pm$ 0,45***
TcR $\gamma\delta$ +CD8+	—	1,24 $\pm$ 0,77	1,10 $\pm$ 0,95
CD4+CD8+	1,11 $\pm$ 0,59	2,19 $\pm$ 1,08***	0,90 $\pm$ 0,62 ■

*Достоверность различий между показателями групп пациентов с эпилепсией и условно здоровых лиц по критерию Стьюдента: *** $p < 0,001$;

■ достоверность различий между показателями групп пациентов с эпилепсией до и после терапии: ■ $p < 0,05$.

*Significance of the differences between the patients with epilepsy and (conditionally) healthy subjects according to the Student's test: *** $p < 0.001$;

■ Significance of the differences between the patients with epilepsy before and after the injection of MSC according to the Student's test ■ $p < 0.05$.

и Т-клетки памяти. Данная особенность позволяет выявить три субпопуляции Т-лимфоцитов человека: покоящиеся наивные CD45RA+CD45R0-Т-клетки, покоящиеся CD45RA-CD45R0+Т-клетки памяти и активированные CD45RA+CD45R0+ Т-клетки. Изучение субпопуляционного состава Т-клеток по экспрессии CD45R0 и CD45RA не выявило изменений в содержании наивных Т-клеток и Т-клеток памяти (табл. 7).

Таким образом, у пациентов с эпилепсией отмечены изменения в структуре популяций иммунокомпетентных клеток. Наиболее существенные сдвиги вы-

явлены в уровнях цитотоксических и активированных клеток. Ввиду незначительной выборки в группе пациентов, получивших клеточную терапию, сформулировать значимые выводы пока не представляется возможным. Однако можно предположить, что вторичный аутоиммунный процесс, возникающий вследствие нарушения целостности гематоэнцефалического барьера, способен влиять на течение болезни. Важным представляется также выявление изменений иммунологических показателей, отражающих течение эпилептического процесса, от из-

Таблица 7. Содержание наивных Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов памяти у пациентов с эпилепсией до и после введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

Table 7. Content of naïve T-lymphocytes and memory T-lymphocytes in patients with epilepsy before and after the administration of mesenchymal stem cells (MSCs).

Популяция лимфоцитов / Lymphocyte population	Содержание наивных Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов памяти / Content of naïve T-lymphocytes and memory T-lymphocytes		
	Здоровые лица, % n=20 / Healthy subjects	Пациенты с эпилепсией до введения МСК, % n=20 / Patients with epilepsy before cell injection	Пациенты с эпилепсией после введения МСК, % n=18 / Patients with epilepsy after cell injection
CD3+CD45RA+	40,18 $\pm$ 8,70	45,12 $\pm$ 14,32	38,10 $\pm$ 14,89
CD4+CD45R0+	29,10 $\pm$ 9,59	23,71 $\pm$ 11,05	27,57 $\pm$ 7,55
CD4+CD45RA+	19,99 $\pm$ 7,71	17,18 $\pm$ 0,26	20,05 $\pm$ 3,59
CD8+CD45R0+	9,06 $\pm$ 4,85	12,19 $\pm$ 6,75	12,07 $\pm$ 4,52
CD8+CD45RA+	16,70 $\pm$ 6,63	19,06 $\pm$ 8,75	17,62 $\pm$ 2,78
CD45R0+CD45RA+	10,10 $\pm$ 2,31	6,54 $\pm$ 4,87	9,40 $\pm$ 0,98

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее значение; sd – стандартное отклонение; n – число наблюдений.

Note. The data are presented as $M \pm sd$, where M is the mean; sd is the standard deviation; n is the number of observations.

менений, вызванных лечением самого заболевания, и других процессов, влияющих на иммунный статус.

Заключение

В исследовании представлены первые результаты клинического применения МСК для терапии пациентов с резистентной эпилепсией. Во-первых, использовались аутологичные стволовые клетки во избежание иммунной сенсibilизации трансплантированных клеток. Во-вторых, для клинического применения использовались генетически неизмененные стволовые клетки, чтобы избежать перепрограммирования стволовых клеток или использования экзогенной ДНК, которые несут риск нестабильности генома и генетических мутаций с неизвестными последствиями в долгосрочной перспективе. В-третьих, использовались два метода доставки клеток в головной мозг (внутривенный, эндолюмбальный).

Исследован иммунный статус пациентов до введения аутологичных МСК и после окончания курса клеточной терапии. У пациентов с симптоматической эпилепсией наиболее существенные сдвиги выявлены в уровнях цитотоксических и активированных клеток, а также натуральных киллеров и Т-клеток с киллерной активностью. После проведения курса клеточной терапии отмечается достоверное снижение

CD4+CD8+, CD3+CD8+, CD3+CD95+, CD8+CD25+ клеток. Снижается также содержание натуральных киллеров и Т-клеток с киллерной активностью, однако их уровень остается достоверно высоким по сравнению с показателями группы сравнения.

Наше исследование не закончено, но представленные данные наглядно продемонстрировали безопасность применения трансплантации МСК для лечения резистентной эпилепсии. Мы не выявили никаких неблагоприятных реакций и осложнений, изменений лабораторных или клинических показателей после применения клеточной терапии. Кроме того, в исследуемой группе пациентов отмечались положительные эффекты терапии (в т.ч. ремиссия более 6 мес.), в отличие от пациентов из группы сравнения.

Первый опыт проведения клеточной терапии пациентам с эпилепсией в Республике Беларусь показал, что внутривенное введение аутологичных МСК и эндолюмбальное введение нейроиндуцированных аутологичных МСК может быть эффективной дополнительной терапией выбора у пациентов с фармакорезистентной формой заболевания. Полученные предварительные данные подтверждают безопасность, а также перспективность использования стволовых клеток человека для терапии пациентов с эпилепсией.

Литература:

- Hauser W.A., Kurland L.T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975; 16 (1): 1-66.
- Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46 (4): 470-472.
- Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475-482. DOI: 10.1111/epi.12550.
- Jobst B.C., Cascino G.D. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*. 2015; 313 (3): 285-293.
- Доклад о ситуации в области нейроинфекционных заболеваний в мире 2014 г. ВОЗ. 19 января 2015.
- Mason C., Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med*. 2008; 3 (1): 1-5.
- Turner L.P., Selling Stem Cells in the USA: Assessing the Direct-to-Consumer Industry. *CellStemCell*. 2016; 19 (2): 154-7.
- Пядушкина Е.А., Фролов М.Ю. Клико-экономическое исследование препарата лакосамид у больных с парциальной эпилепсией. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; 9 (3): 38-47.
- Докукина Т.В., Голубева Т.С., Матвейчук И.В., Махров М.В., Лосева В.М., Крупенькина Е.В., Марчук С.А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования эпилепсии в Белоруссии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 7 (2): 33-37.
- Одинцова Г.В., Куралбаев А.К., Нездоровина В.Г., Абрамов К.Б., Павловская М.Е., Телегина А.А., Берснев В.П. Хирургическое лечение височной эпилепсии: проблемы и эффективность (на примере клинического случая). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 41-49.
- Мкртчян В.Р., Сергеев А.М., Почигаева К.И., Шпак И.А. Влияние на бюджет добавления перампелла к терапии больных эпилепсией в возрасте 12 лет и старше при парциальных приступах с вторичной генерализацией и без нее и при первично-генерализованных тонико-клонических приступах в условиях Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; 9 (2): 28-37.
- Воронина Т.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Литвинова С.А., Авакян Г.Н. Новые биомолекулярные мишени для создания протозепилептических препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; 7 (4): 59-65.
- Мазина Н.К., Мазин П.В., Кислицын Ю.В., Маркова Е.М. Фармакоэкономические аспекты применения руфинамида при синдроме Леннокса-Гасто. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; 9 (1): 15-22.
- Асатрян Э.А., Абрамов К.Б., Маматханов М.Р., Лебедев К.Э., Ефимцев А.Ю., Забродская Ю.М., Себелев К.И., Рыжкова Д.В., Труфанов Г.Е., Хачатрян В.А. Диагностика и результаты хирургического лечения эпилепсии у детей со структурными изменениями головного мозга. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 40-50.
- Хлебозаков Ф.П., Докукина Т.В., Игнатенко С.И., Космачева С.М., Гончарова Н.В., Потапнев М.П., Махров М.В., Королевич П.П., Мисюк Н.Н., Григорьева И.В., Марчук С.А. Опыт применения аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в лечении пациентов с симптоматической эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (1): 6-14.
- Chu K., Kim M., Jung K.H. et al. Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. *Brain Res*. 2004; 1023 (2): 213-221.
- Shetty A.K., Upadhyay D. GABA-ergic cell therapy for epilepsy: Advances, limitations

- and challenges. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 62: 35-47.
18. Walda B., Hattiangady B., Kuruba R., Shetty A. K. Medial Ganglionic Eminence-derived Neural Stem Cell Grafts Ease Spontaneous Seizures and Restore GDNF Expression in a Rat Model of Chronic Temporal Lobe Epilepsy. *Stem Cells.* 2010; 28 (7): 1153-1164.
 19. Huang P. Y., Shih Y. H., Tseng Y. J., Ko T. L., Fu Y. S., Lin Y. Y. Xenograft of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly as a potential therapy for rat pilocarpine-induced epilepsy. *Brain Behav Immun.* 2016; 54: 45-58.
 20. Long Q., Qiu B., Wang K., Yang J., Jia C., Xin W. et al. Genetically engineered bone marrow mesenchymal stem cells improve functional outcome in a rat model of epilepsy. *Brain Res.* 2013; 1532: 1-13.
 21. Acharya M. M., Hattiangady B., Shetty A. K. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Prog Neurobiol.* 2008; 84: 363-404.
 22. Shetty A. K., Hattiangady B. Concise review: prospects of stem cell therapy for temporal lobe epilepsy. *Stem Cells.* 2007; 25: 2396-407.
 23. Roper S. N., Steindler D. A. Stem cells as a potential therapy for epilepsy. *Exp Neurol.* 2013; 244: 59-66.
 24. Abdanipour A., Tiraihi T., Delshad A. Trans-differentiation of the adipose tissue-derived stem cells into neuron-like cells expressing neurotrophins by selegiline. *Iran Biomed J.* 2011; 15: 113-21.
 25. Huicong K., Zheng X., Furong W., Zhouping T., Feng X., Qi H. et al. The imbalanced expression of adenosine receptors in an epilepsy model corrected using targeted mesenchymal stem cell transplantation. *Mol Neurobiol.* 2013; 48: 921-30.
 26. Leal M. M., Costa-Ferro Z. S., Souza B. S., Azevedo C. M., Carvalho T. M., Kaneto C. M. et al. Early transplantation of bone marrow mononuclear cells promotes neuroprotection and modulation of inflammation after status epilepticus in mice by paracrine mechanisms. *Neurochem Res.* 2014; 39: 259-68.
 27. Costa-Ferro Z. S., Vitola A. S., Pedrosa M. F., Cunha F. B., Xavier L. L., Machado D. C. et al. Prevention of seizures and reorganization of hippocampal functions by transplantation of bone marrow cells in the acute phase of experimental epilepsy. *Seizure.* 2010; 19: 84-92.
 28. Costa-Ferro Z. S., Souza B. S., Leal M. M., Kaneto C. M., Azevedo C. M., da Silva I. C. et al. Transplantation of bone marrow mononuclear cells decreases seizure incidence, mitigates neuronal loss and modulates pro-inflammatory cytokine production in epileptic rats. *Neurobiol Dis.* 2012; 46: 302-13.
 29. Costa-Ferro Z. S., de Borba C. F., de Freitas Souza B. S., Leal M. M., da Silva A. A., de Bellis Kuhn T. I. et al. Antiepileptic and neuroprotective effects of human umbilical cord blood mononuclear cells in a pilocarpine-induced epilepsy model. *Cytotechnology.* 2014; 66: 193-9.
 30. Agadi S., Shetty A. K. Concise review: prospects of bone marrow mononuclear cells and mesenchymal stem cells for treating status epilepticus and chronic epilepsy. *Stem Cells.* 2015; 33: 2093-103.
 31. Abdanipour A., Tiraihi T., Mirnajafi-Zadeh J. Improvement of the pilocarpine epilepsy model in rat using bone marrow stromal cell therapy. *Neurol Res.* 2011; 33: 625-32.
 32. Voulgari-Kokota A., Fairless R., Karamita M., Kyrargyri V., Tseveleki V., Evangelidou M. et al. Mesenchymal stem cells protect CNS neurons against glutamate excitotoxicity by inhibiting glutamate receptor expression and function. *Exp Neurol.* 2012; 236: 161-70.
 33. Hunt R. F., Girsakis K. M., Rubenstein J. L., Alvarez-Buylla A., Baraban S. C. GABA progenitors grafted into the adult epileptic brain control seizures and abnormal behavior. *Nat Neurosci.* 2013; 16: 692-7.
 34. Cunningham M., Cho J. H., Leung A., Savvidis G., Ahn S., Moon M. et al. hPSC-derived maturing GABAergic interneurons ameliorate seizures and abnormal behavior in epileptic mice. *Cell Stem Cell.* 2014; 15: 559-73.
 35. Lee H., Yun S., Kim I. S., Lee I. S., Shin J. E., Park S. C. et al. Human fetal brain-derived neural stem/progenitor cells grafted into the adult epileptic brain restrain seizures in rat models of temporal lobe epilepsy. *PLoS ONE.* 2014; 9: e104092.
 36. Li T., Ren G., Kaplan D. L., Boison D. Human mesenchymal stem cell grafts engineered to release adenosine reduce chronic seizures in a mouse model of CA3-selective epileptogenesis. *Epilepsy Res.* 2009; 84: 238-41.
 37. Yang C. C., Shih Y. H., Ko M. H., Hsu S. Y., Cheng H., Fu Y. S. Transplantation of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly after complete transection of the rat spinal cord. *PLoS ONE.* 2008; 3: e3336.
 38. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126 (4): 663-76.
 39. Shi Z., Zhang J., Chen S. et al. Conversion of fibroblasts to parvalbumin neurons by one transcription factor, Ascl1, and the chemical compound forskolin. *J Biol Chem.* 2016; 291 (26): 13560-70.
 40. Shakhbazov A., Mishra M., Chu T. H., Brideau C., Cummins K., Tsutsui S. Fluorescent phosphorus dendrimer as a spectral nanosensor for macrophage polarization and fate tracking in spinal cord injury. *Macromol Biosci.* 2015; 15: 1523-34.
 41. Rao G., Mashkouri S., Aum D., Marcet P., Borlongan C. V. Contemplating stem cell therapy for epilepsy-induced neuropsychiatric symptoms. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017; 13: 585-596.
 42. Lipatova L. V. Neuro-immune mechanism of epilepsy as a key to pathogenetic treatment of the disease. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions (in Russian).* 2010; 2 (3): 20-27.
 43. Блинов Д. В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2014; 7 (1): 40-45.
 44. Блинов Д. В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016; 10 (2): 55-63.
 45. Маджидова Э. Н., Рахимбаева Г. С., Азизова Р. Б. Нейроиммунопатогенетические механизмы эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2014; 6 (1): 15-18.

References:

1. Hauser W. A., Kurland L. T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia.* 1975; 16 (1): 1-66.
2. Fisher R. S., van Emde Boas W., Blume W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46 (4): 470-472.
3. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55 (4): 475-482. DOI: 10.1111/epi.12550.
4. Jobst B. C., Cascino G. D. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA.* 2015; 313 (3): 285-293.
5. Report on the global situation of noncommunicable diseases 2014 by who. 19 January 2015 [Doklad o situatsii v oblasti neinfektsionnykh zabolevanii v mire 2014 g. VOZ. 19 yanvarya 2015 (in Russian)].
6. Mason C., Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med.* 2008; 3 (1): 1-5.
7. Turner L. P., Selling Stem Cells in the USA: Assessing the Direct-to-Consumer Industry. *CellStemCell.* 2016; 19 (2): 154-7.
8. Pyadushkina E. A., Frolov M. Yu. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*

- / *FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2016; 9 (3): 38-47. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.3.038-047.
9. Dokukina T. V., Golubeva T. S., Matveichuk I. V., Makhrov M. V., Loseva V. M., Krupen'kina E. V., Marchuk S. A. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2014; 7 (2): 33-37.
 10. Odintsova G. V., Kuralbaev A. K., Nezdorovina V. G., Abramov K. B., Pavlovskaya M. E., Teginina A. A., Bersnev V. P. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (2): 41-49. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.041-049.
 11. Mkrtchyan V. R., Sergeev A. M., Pochigaeva K. I., Shpak I. A. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2016; 9 (2): 28-37. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037
 12. Voronina T. A., Avakyan G. G., Nerobkova L. N., Litvinova S. A., Avakyan G. N. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2015; 7 (4): 59-65. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.059-065.
 13. Mazina N. K., Mazin P. V., Kislitsyn Yu. V., Markova E. M. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2016; 9 (1): 15-22. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.015-022.
 14. Asatryan E. A., Abramov K. B., Mamatkhanov M. R., Lebedev K. E., Efimtsev A. Yu., Zaborodskaya Yu. M., Sebelev K. I., Ryzhkova D. V., Trufanov G. E., Khachatryan V. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (1): 40-50. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.040-050.
 15. Khlebokazov F. P., Dokukina T. V., Ignatenko S. I., Kosmacheva S. M., Goncharova N. V., Potapnev M. P., Makhrov M. V., Korolevich P. P., Misyuk N. N., Grigor'eva I. V., Marchuk S. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (1): 6-14.
 16. Chu K., Kim M., Jung K. H. et al. Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. *Brain Res.* 2004; 1023 (2): 213-221.
 17. Shetty A. K., Upadhy D. GABA-ergic cell therapy for epilepsy: Advances, limitations and challenges. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 62: 35-47.
 18. Waldau B., Hattiangady B., Kuruba R., Shetty A. K. Medial Ganglionic Eminence-derived Neural Stem Cell Grafts Ease Spontaneous Seizures and Restore GDNF Expression in a Rat Model of Chronic Temporal Lobe Epilepsy. *Stem Cells.* 2010; 28 (7): 1153-1164.
 19. Huang P. Y., Shih Y. H., Tseng Y. J., Ko T. L., Fu Y. S., Lin Y. Y. Xenograft of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly as a potential therapy for rat pilocarpine-induced epilepsy. *Brain Behav Immun.* 2016; 54: 45-58.
 20. Long Q., Qiu B., Wang K., Yang J., Jia C., Xin W. et al. Genetically engineered bone marrow mesenchymal stem cells improve functional outcome in a rat model of epilepsy. *Brain Res.* 2013; 1532: 1-13.
 21. Acharya M. M., Hattiangady B., Shetty A. K. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Prog Neurobiol.* 2008; 84: 363-404.
 22. Shetty A. K., Hattiangady B. Concise review: prospects of stem cell therapy for temporal lobe epilepsy. *Stem Cells.* 2007; 25: 2396-407.
 23. Roper S. N., Steindler D. A. Stem cells as a potential therapy for epilepsy. *Exp Neurol.* 2013; 244: 59-66.
 24. Abdanipour A., Tiraihi T., Delshad A. Trans-differentiation of the adipose tissue-derived stem cells into neuron-like cells expressing neurotrophins by selegiline. *Iran Biomed J.* 2011; 15: 113-21.
 25. Huicong K., Zheng X., Furong W., Zhouping T., Feng X., Qi H. et al. The imbalanced expression of adenosine receptors in an epilepsy model corrected using targeted mesenchymal stem cell transplantation. *Mol Neurobiol.* 2013; 48: 921-30.
 26. Leal M. M., Costa-Ferro Z. S., Souza B. S., Azevedo C. M., Carvalho T. M., Kaneto C. M. et al. Early transplantation of bone marrow mononuclear cells promotes neuroprotection and modulation of inflammation after status epilepticus in mice by paracrine mechanisms. *Neurochem Res.* 2014; 39: 259-68.
 27. Costa-Ferro Z. S., Vitola A. S., Pedrosa M. F., Cunha F. B., Xavier L. L., Machado D. C. et al. Prevention of seizures and reorganization of hippocampal functions by transplantation of bone marrow cells in the acute phase of experimental epilepsy. *Seizure.* 2010; 19: 84-92.
 28. Costa-Ferro Z. S., Souza B. S., Leal M. M., Kaneto C. M., Azevedo C. M., da Silva I. C. et al. Transplantation of bone marrow mononuclear cells decreases seizure incidence, mitigates neuronal loss and modulates pro-inflammatory cytokine production in epileptic rats. *Neurobiol Dis.* 2012; 46: 302-13.
 29. Costa-Ferro Z. S., de Borja C. F., de Freitas Souza B. S., Leal M. M., da Silva A. A., de Bellis Kuhn T. I. et al. Antiepileptic and neuroprotective effects of human umbilical cord blood mononuclear cells in a pilocarpine-induced epilepsy model. *Cytotechnology.* 2014; 66: 193-9.
 30. Agadi S., Shetty A. K. Concise review: prospects of bone marrow mononuclear cells and mesenchymal stem cells for treating status epilepticus and chronic epilepsy. *Stem Cells.* 2015; 33: 2093-103.
 31. Abdanipour A., Tiraihi T., Mirnajafi-Zadeh J. Improvement of the pilocarpine epilepsy model in rat using bone marrow stromal cell therapy. *Neurol Res.* 2011; 33: 625-32.
 32. Voulgari-Kokota A., Fairless R., Karamita M., Kyrargyri V., Tseveleki V., Evangelidou M. et al. Mesenchymal stem cells protect CNS neurons against glutamate excitotoxicity by inhibiting glutamate receptor expression and function. *Exp Neurol.* 2012; 236: 161-70.
 33. Hunt R. F., Girsakis K. M., Rubenstein J. L., Alvarez-Buylla A., Baraban S. C. GABA progenitors grafted into the adult epileptic brain control seizures and abnormal behavior. *Nat Neurosci.* 2013; 16: 692-7.
 34. Cunningham M., Cho J. H., Leung A., Savvidis G., Ahn S., Moon M. et al. hPSC-derived maturing GABAergic interneurons ameliorate seizures and abnormal behavior in epileptic mice. *Cell Stem Cell.* 2014; 15: 559-73.
 35. Lee H., Yun S., Kim I. S., Lee I. S., Shin J. E., Park S. C. et al. Human fetal brain-derived neural stem/progenitor cells grafted into the adult epileptic brain restrain seizures in rat models of temporal lobe epilepsy. *PLoS ONE.* 2014; 9: e104092.
 36. Li T., Ren G., Kaplan D. L., Boison D. Human mesenchymal stem cell grafts engineered to release adenosine reduce chronic seizures in a mouse model of CA3-selective epileptogenesis. *Epilepsy Res.* 2009; 84: 238-41.
 37. Yang C. C., Shih Y. H., Ko M. H., Hsu S. Y., Cheng H., Fu Y. S. Transplantation of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly after complete transection of the rat spinal cord. *PLoS ONE.* 2008; 3: e3336.
 38. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126 (4): 663-676.
 39. Shi Z., Zhang J., Chen S. et al. Conversion of fibroblasts to parvalbumin neurons by one transcription factor, Ascl1, and the chemical compound forskolin. *J Biol Chem.* 2016; 291 (26): 13560-70.
 40. Shakhbazov A., Mishra M., Chu T. H., Brideau C., Cummins K., Tsutsui S. Fluorescent phosphorus dendrimer as a spectral nanosensor for macrophage polarization and fate tracking in spinal cord injury. *Macromol Biosci.* 2015; 15: 1523-34.
 41. Rao G., Mashkouri S., Aum D., Marcet P., Borlongan C. V. Contemplating stem cell therapy for epilepsy-induced neuropsychiatric symptoms. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2017; 13: 585-596.
 42. Lipatova L. V. Neuro-immune mechanism of epilepsy as a key to pathogenetic treatment of the disease. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2010; 2 (3): 20-27.
 43. Blinov D. V. Patsienty s nevrologicheskimi rasstroistvami: obosnovanie neobkhodimosti farmakoeconomicheskoi otsenki

optimizatsii zatrat na vedenie s ispol'zovaniem neirospetsificheskikh belkov v kachestve markerov povysheniya pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo bar'era. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* /

FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2014; 7 (1): 40-45.

44. Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 10 (2): 55-63.

DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.055-063.

45. Madzhidova E. N., Rakhimbaeva G. S., Azizova R. B. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (1): 15-18.

Сведения об авторах:

Докукина Татьяна Васильевна – д.м.н., заместитель директора по научной работе, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. E-mail: polak0208@mail.ru.

Потапнев Михаил Петрович – д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет. E-mail: mpotapnev@yandex.by.

Космачева Светлана Михайловна – к.м.н., заведующий лабораторией биологии и генетики стволовых клеток, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий. E-mail: 4kosmacheva@mail.ru.

Хлебоказов Федор Петрович – к.м.н., заведующий отделением по лечению психических расстройств вследствие эпилепсии, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. E-mail: fhlebokazov@mail.ru.

Слобина Елена Леонидовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник, Российский научный центр рентгенрадиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: e.slobina@gmail.com.

Голубева Татьяна Сергеевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. E-mail: tatyana.gol2011@yandex.by.

Мисюк Николай Николаевич – к.м.н., врач функциональной диагностики, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. E-mail: polak0208@mail.ru.

Махров Михаил Валерьевич – научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. E-mail: michele2001@mail.ru.

Шамрук Ирина Викторовна – научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. E-mail: azolina87@tut.by.

Королевич Павел Павлович – научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. E-mail: ppalych_82@mail.ru.

Мартыненко Александр Ильич – лаборант отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. E-mail: m.a.y.alexandr@gmail.com.

Быченко Илья Викторович – лаборант отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. E-mail: ugvmc@mail.ru.

Будько Татьяна Олеговна – младший научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. E-mail: tatsiana71@gmail.com.

About the authors:

Dokukina Tatiana Vasilievna – MD, Deputy Director for Research, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Republic of Belarus. E-mail: polak0208@mail.ru.

Potapnev Mikhail Petrovich – MD, Professor, Belarusian State Medical University. E-mail: mpotapnev@yandex.by.

Kosmacheva Svetlana Mikhailovna – MD, PhD, Head, Laboratory of Biology and Genetics of Stem Cells, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Republic of Belarus. E-mail: 4kosmacheva@mail.ru.

Khlebokazov Fyodor Petrovich – MD, PhD, Head, Department for the Treatment of Epilepsy Associated Mental Disorders, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Republic of Belarus. E-mail: fhlebokazov@mail.ru.

Slobina Elena Leonidovna – MD, PhD, Leading Researcher, Russian Research Center for X-ray Radiology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: e.slobina@gmail.com.

Golubeva Tatiana Sergeevna – PhD, Leading Researcher, Department of Mental and Behavioral Disorders, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Republic of Belarus. E-mail: tatyana.gol2011@yandex.by.

Misyuk Nikolai Nikolaevich – MD, PhD (Functional diagnostics), Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Republic of Belarus. E-mail: polak0208@mail.ru.

Makhrov Mikhail Valerievich – Researcher, Department of Mental and Behavioral Disorders, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Republic of Belarus. E-mail: michele2001@mail.ru.

Shamruk Irina Viktorovna – Researcher, Department of Mental and Behavioral Disorders, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Republic of Belarus. E-mail: azolina87@tut.by.

Korolyevich Pavel Pavlovich – Researcher, Department of Mental and Behavioral Disorders, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Republic of Belarus. E-mail: ppalych_82@mail.ru.

Martynenko Alexander Ilyich – Laboratory Assistant, Department of Mental and Behavioral Disorders, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Republic of Belarus. E-mail: m.a.y.alexandr@gmail.com.

Bychenko Ilya Viktorovich – Laboratory Assistant, Department of Mental and Behavioral Disorders, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Republic of Belarus. E-mail: ugvmc@mail.ru.

Budko Tatyana Olegovna – Junior Researcher, Department of Mental and Behavioral Disorders, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Republic of Belarus. E-mail: tatsiana71@gmail.com.

Особенности действия леветинола на развитие судорожной активности у крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией

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

¹ **Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова» (ул. Балтийская, 8, 125315 Москва, Россия)**

² **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия)**

Резюме

Целью исследования явилось изучение противосудорожного эффекта таблетированной лекарственной формы препарата Леветинола (Герофарм) на модели кобальт-индуцированной хронической эпилепсии. **Материалы и методы.** Модель кобальт-индуцированной эпилепсии вызывали аппликацией кобальта на сенсомоторную зону коры крысы. Эффекты Леветинола изучали на начальной стадии развития эпилептической системы (ЭС) – 2-й день после аппликации кобальта и на фоне генерализации пароксизмальной активности – 6-й день после аппликации кобальта. **Результаты.** проведенные исследования показали, что в начальной стадии развития ЭС Леветинол в дозах 50 и 200 мг/кг не оказывал статистически достоверного влияния на развитие пароксизмальной активности как в первичных, так и во вторичных эпилептических очагах: в ипси-, контралатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе. Значительное подавление пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах мозга крыс с кобальтовой эпилепсией наблюдалось при введении Леветинола в дозе 200 мг/кг на 6-й день развития ЭС. При этом наибольшая выраженность противосудорожного эффекта проявлялась в гиппокампограммах, что выражалось в нормализации биоэлектрической активности и появлении регулярного тета-ритма. **Заключение.** Эффекты Леветинола в большей степени направлены на гиппокампальные очаги эпилептиформной активности и в меньшей степени – на корковые очаги.

Ключевые слова

Леветирацетам, Леветинол, эпилепсия, ЭЭГ, пароксизмальная активность, кобальт-индуцированная эпилепсия, крысы.

Статья поступила: 13.12.2017 г.; в доработанном виде: 13.02.2018 г.; принята к печати: 22.03.2018 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

Литвинова С. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Кутепова И. С., Авакян Г. Г., Авакян Г. Н. Особенности действия Леветинола на развитие судорожной активности у крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 52-62. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.052-062.

Effects of levetinol on epileptiform activity of the brain in rats with cobalt-induced epilepsy

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

¹ V. V. Zakusov Institute of Pharmacology (8 Baltijskaja Str., 125315 Moscow, Russia)

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

Summary

The aim of this study was to evaluate the anti-seizure effect of Levetinol tablet (Geropharm) on the cobalt-induced chronic epilepsy. **Materials and methods.** A model of cobalt-induced epilepsy was created by applying cobalt powder to the sensorimotor zone of the rat cortex. The effects of Levetinol were studied at the early stage of the epileptic system (ES) formation (on day 2 after the cobalt application), and then at the stage of fully developed ES (on day 6 after the cobalt application). **Results.** The present study showed that at the early stage of ES development, Levetinol at doses of 50 and 200 mg/kg had no statistically significant effect on the development of paroxysmal activity in both primary and secondary epileptic foci: in the ipsi- and contralateral cortex, hypothalamus and hippocampus. On day 6 of the cobalt-induced epilepsy, a significant suppression of paroxysmal activity in the above structures of the brain was observed with the administration of Levetinol at a dose of 200 mg/kg. The most pronounced anti-seizure effect was found in the hippocampus; that was expressed in normalization of the bioelectrical activity and appearance of the regular theta rhythm. **Conclusion.** The effects of Levetinol are largely manifested in the hippocampal foci of epileptiform activity and, to a lesser extent, in the cortical foci.

Key words

Levetiracetam, Levetinol, epilepsy, seizures, EEG, paroxysmal activity, cobalt-induced epilepsy, rats.

Received: 13.12.2017; in the revised form: 13.02.2018; accepted: 22.03.2018.

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

Litvinova S. A., Voronina T. A., Nerobkova L. N., Kutepova I. S., Avakyan G. G., Avakyan G. N. Effects of levetinol on epileptiform activity of the brain in rats with cobalt-induced epilepsy. Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 2018; 10 (1): 52-62 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.052-062.

Corresponding author

Address: 8 Baltijskaja Str., 125315 Moscow, Russia.

E-mail address: sa_litvinova@mail.ru (Litvinova S. A.).

Введение

Леветирацетам разрабатывался с 1980-х гг. как ноотропный препарат, но начиная с 2002 г. вошел в клиническую практику для лечения парциальных и генерализованных синдромов эпилепсии в качестве монотерапии и в комбинации с другими противосудорожными препаратами [1]. Спектр леветирацетама значительно отличается от классических противосудорожных препаратов: он не проявляет активности в двух классических тестах скрининга – тестах максимального электрошока и пентилентетразоловых судорог, но проявляет высокую противосудорожную активность на генетических моделях эпилепсии [2], на пилокарпиновой модели эпилепсии и на моделях химического и электростимуляционного киндинга [3-6]. Леветирацетам проявляет избирательное действие на ГАМК-А рецепторы в условиях развитой эпилептической системы и не влияет на ГАМК-А рецепторы в условиях нормы [7,8].

В гиппокампе с развитой эпилептической системой мозга функция ГАМК-А рецептора нарушена путем аллостерического ингибирования цинком, что приводит к снижению общего ингибирующего эффекта ГАМК [9]. Это индуцированное цинком ингибирование рецепторов полностью устраняется леветирацетамом [7-9]. Показано, что механизм действия леветирацетама обусловлен связыванием с синаптическим везикулярным белком (SV2A) [9-12], но проявляется он только при хроническом введении [13-15]. Однократное применение леветирацетама в клинически значимых концентрациях модулирует активность нейронов преимущественно путем ингибирования высвобождения Ca^{2+} из депо и ингибирования AMPA рецепторов [16-18]. Можно предположить, что усиление противосудорожного действия леветирацетама при хроническом применении должно происходить за счет его сочетанного воздействия как на везикулярный белок (SV2A), так

и на вольтаж-зависимые токи. Вместе с тем при длительном введении леветирацетама в ряде клинических и экспериментальных работ отмечается развитие толерантности [19,20]. При этом в большинстве этих работ толерантность к леветирацетама носит обратимый характер, так как противосудорожный эффект препарата восстанавливается после отмены. Эти находки легли в основу импульсного протокола применения леветирацетама, который предполагает режим циклического повтора периодов лечения и отмены, однако, способного усилить проявление побочных эффектов [19,21-23].

Целью исследования явилось изучение противосудорожной активности леветирацетама в таблетированной лекарственной форме (Леветинол, Герофарм) на кобальт-индуцированной модели хронической эпилепсии и оценка его влияния на разных этапах развития эпилептической системы.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на самцах аутбредных половозрелых белых крыс массой 220-250 г. В каждой группе использовалось по семь животных. Животные были получены из питомника «Столовая», содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г., № 51. Организация и проведение экспериментальных работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Зукосова». Для исключения влияния суточных биоритмов эксперименты проводились между 10:00 и 13:00 ч.

Моделирование хронической эпилепсии у крыс проводили с помощью создания хронического эпилептогенного очага на поверхность двигательной области коры левого полушария мозга крыс (сенсомоторная кора). Методика широко используется для изучения механизмов действия противосудорожных веществ в России и за рубежом [24-29] и рекомендована «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ФБГУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России» [30]. Операции проводились под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг). Для создания хронического эпилептогенного очага в кости черепа просверливалось трепанационное отверстие по координатам – 1 мм вперед от брегмы и 1 мм в сторону от сагиттального шва, в которое вводилась стеклянная канюля с порошком кобальта и опускалась на поверхность коры. Вживление долгосрочных электродов в структуры мозга крыс – сенсомоторная зона коры левого и правого полушарий, дорзальный отдел гиппокампа, латеральные ядра гипоталамуса – осуществляли с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа мозга крыс [30].

Для регистрации биопотенциалов мозга использовали 21-канальный аппаратно-программный комплекс «НЕЙРО-КМ» (Россия), позволяющий регистрацию ЭЭГ одновременно у двух крыс. Запись и статистический анализ ЭЭГ осуществляли в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере с помощью программы «BRAINSYS» через 48 ч и на 5-6-е сут. после операции.

Влияние Леветинола на формирование эпилептической системы изучали через 48 ч и на 5-6-й дни после аппликации кобальта при внутрибрюшинном введении препарата. Животные подразделялись на четыре группы. 1-я группа – Леветинол 50 мг/кг (n=6), регистрировали биоэлектрическую активность через 48 ч; 2-я группа – Леветинол 200 мг/кг (n=6), регистрировали биоэлектрическую активность через

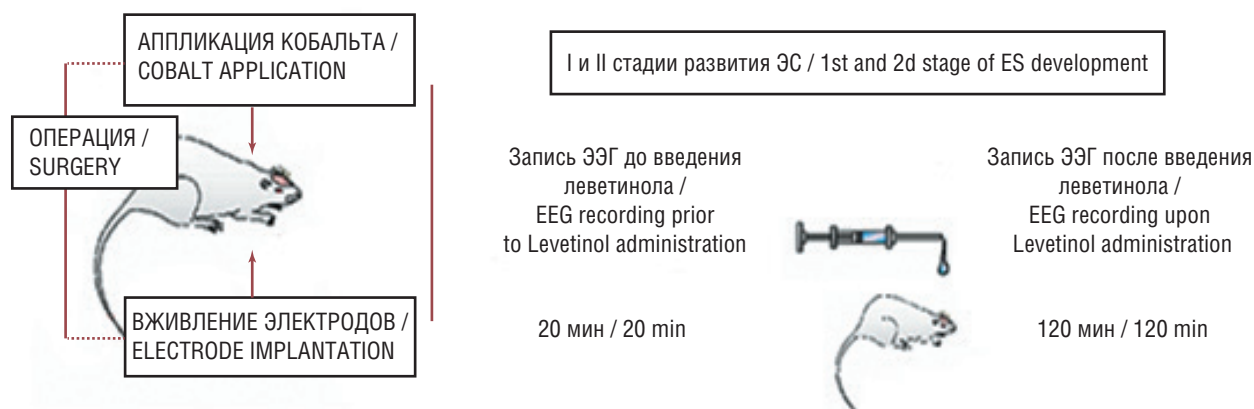


Рисунок 1. Схема введения Леветинола и регистрации ЭЭГ.

Figure 1. Levetinol administration and EEG recording.

48 ч; 3-я группа – Леветинол 50 мг/кг ($n=6$), регистрировали биоэлектрическую активность на 6-й день; 4-я группа – Леветинол 200 мг/кг ($n=6$), регистрировали биоэлектрическую активность на 6-й день. В данные временные интервалы в течение 15 мин. регистрировали фоновую активность до введения Леветинола и затем в течение 2 ч после введения препарата (рис. 1). Леветинол вводили внутривенно, однократно.

При изучении противосудорожной активности Леветинола на кобальтовой модели эпилепсии для каждого животного по отдельным временным интервалам (фон и 120 мин. после введения Леветинола) вычисляли следующие показатели биоэлектрической активности головного мозга: ЭпА; число пароксизмальных разрядов за 1 мин.; общую длительность пароксизмальных разрядов за 1 мин.

В электрограммах каждой из структур анализировали интервал не менее 5 мин. Исходя из показателей биоэлектрической активности исследуемых структур головного мозга каждого животного вычисляли средние показатели для группы с последующей обработкой по отдельным временным интервалам для каждой из структур.

Вычисления числа и длительности разрядов проводили с помощью программы «BRAINSYS». Статистический анализ проводили с помощью программы «BioStat» с использованием критерия Стьюдента для сравнения двух независимых групп.

Результаты

При регистрации фоновой ЭЭГ животных на 1-й стадии развития эпилептической системы было вы-

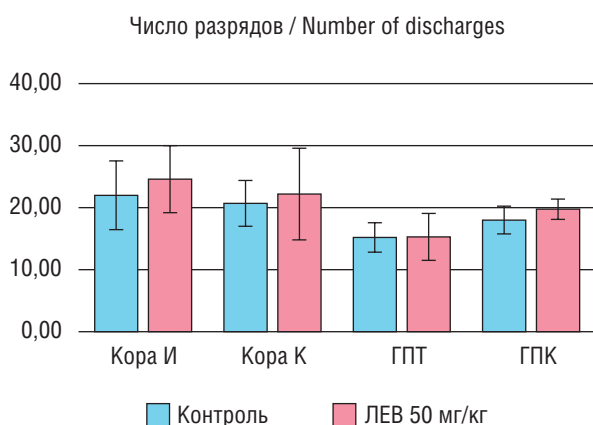


Рисунок 2. Влияние Леветинола (50 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 1-й стадии формирования эпилептической системы.

Примечание. Здесь и в других рисунках: Кора И – ипсилатеральная кора; Кора К – контралатеральная кора; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп; ЛЕВ – Леветинол.

Figure 2. Effect of Levetinol (50 mg/kg) on the number and duration of epileptic discharges in the rat brain with a cobalt-induced epileptogenic focus, at the first stage of the epileptic system formation.

Note. Here and in other Figures: Кора И – ipsilateral cortex; Кора К – contralateral cortex; ГПТ – hypothalamus; ГПК – hippocampus; ЛЕВ – Levetinol.

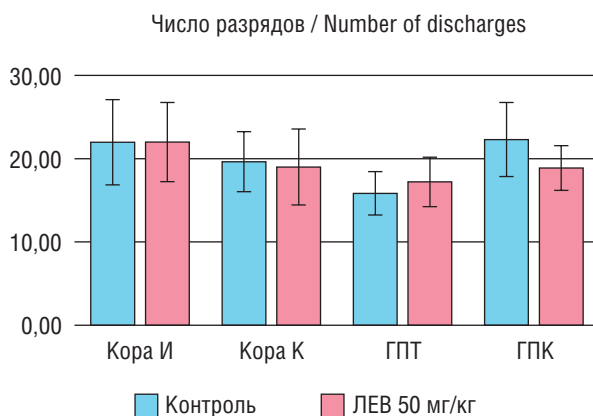
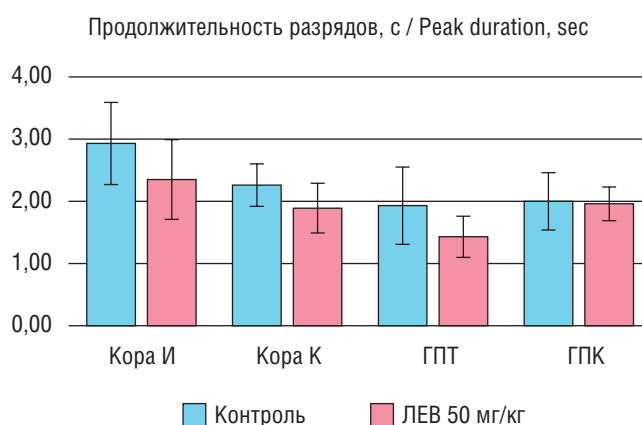
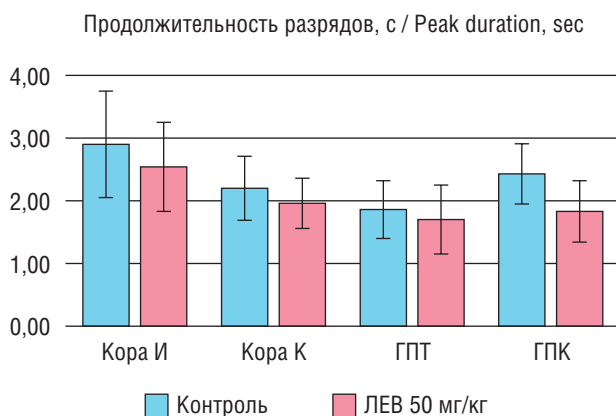


Рисунок 3. Влияние Леветинола (50 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 2-й стадии формирования эпилептической системы.

Figure 3. Effect of Levetinol (50 mg/kg) on the number and duration of epileptic discharges in the rat brain with a cobalt-induced epileptogenic focus, at the second stage of the epileptic system formation.



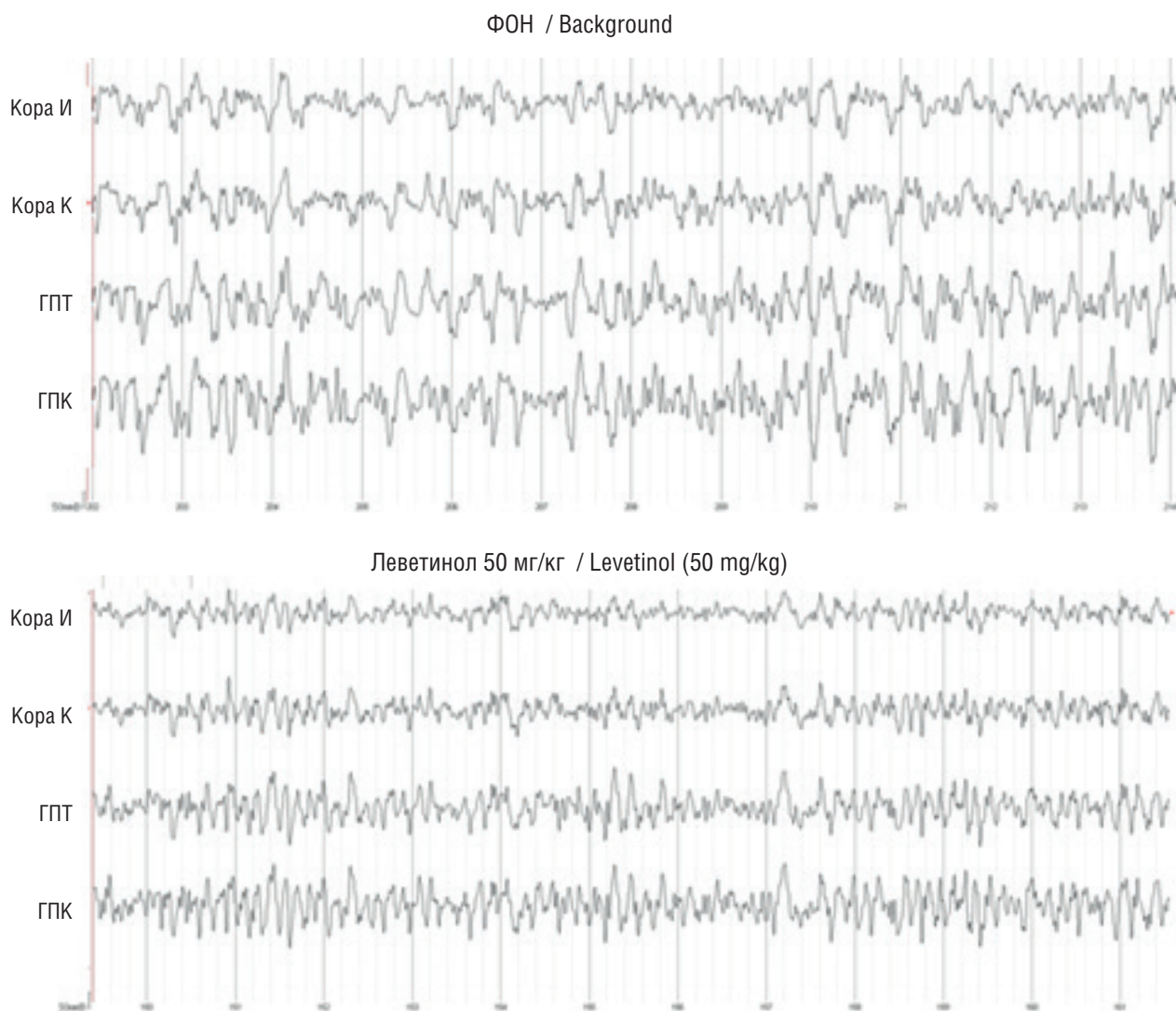


Рисунок 4. Влияние Леветинола (50 мг/кг) на биоэлектрическую активность крыс на 1-й стадии развития эпилептической системы.

Figure 4. Effect of Levetinol (50 mg/kg) on the bioelectrical activity of rat brain at the first stage of the epileptic system formation.

явлено наличие пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах мозга с наибольшим числом и продолжительностью разрядов в ипсилатеральной и контралатеральной коре (рис. 2, 3). Исследование характера биоэлектрической активности исследуемых структур мозга на 1-й стадии развития эпилептической системы (ЭС) контрольных животных показало, что после аппликации кобальта отмечалась дезорганизация биоэлектрической активности с преобладанием дельта волн (рис. 4).

На 5-6-й день после аппликации кобальта – 2-й стадии развития ЭПА у контрольных (фон) крыс отмечалось формирование вторичного доминантного очага в гиппокампе, регистрируемого по увеличению числа разрядов и их длительности в этой структуре, при этом не наблюдалось затухание первичного очага, сформированного на 1-й стадии развития ЭС, в ипсилатеральной коре. Биоэлектрическая актив-

ность исследуемых структур мозга на 2-й стадии развития эпилептической системы (ЭС) контрольных животных характеризовалась появлением синхронных высокоамплитудных разрядов во всех исследуемых структурах (рис. 5).

Изучение влияния однократного введения Леветинола в дозе 50 мг/кг на 1-й стадии развития ЭС крыс показало, что препарат не влиял на число и длительность разрядов ЭПА во всех исследованных структурах мозга (ипси- и контралатеральная кора, гиппокамп, гипоталамус) относительно контрольных (фоновых) значений (см. рис. 2), однако изменял характер пароксизмальной активности. На фоне препарата отмечалась нормализация биоэлектрической активности, в виде снижения дельта-активности и появления регулярного тета-ритма с преобладанием в гиппокампе, что является показателем нормы (см. рис. 4).

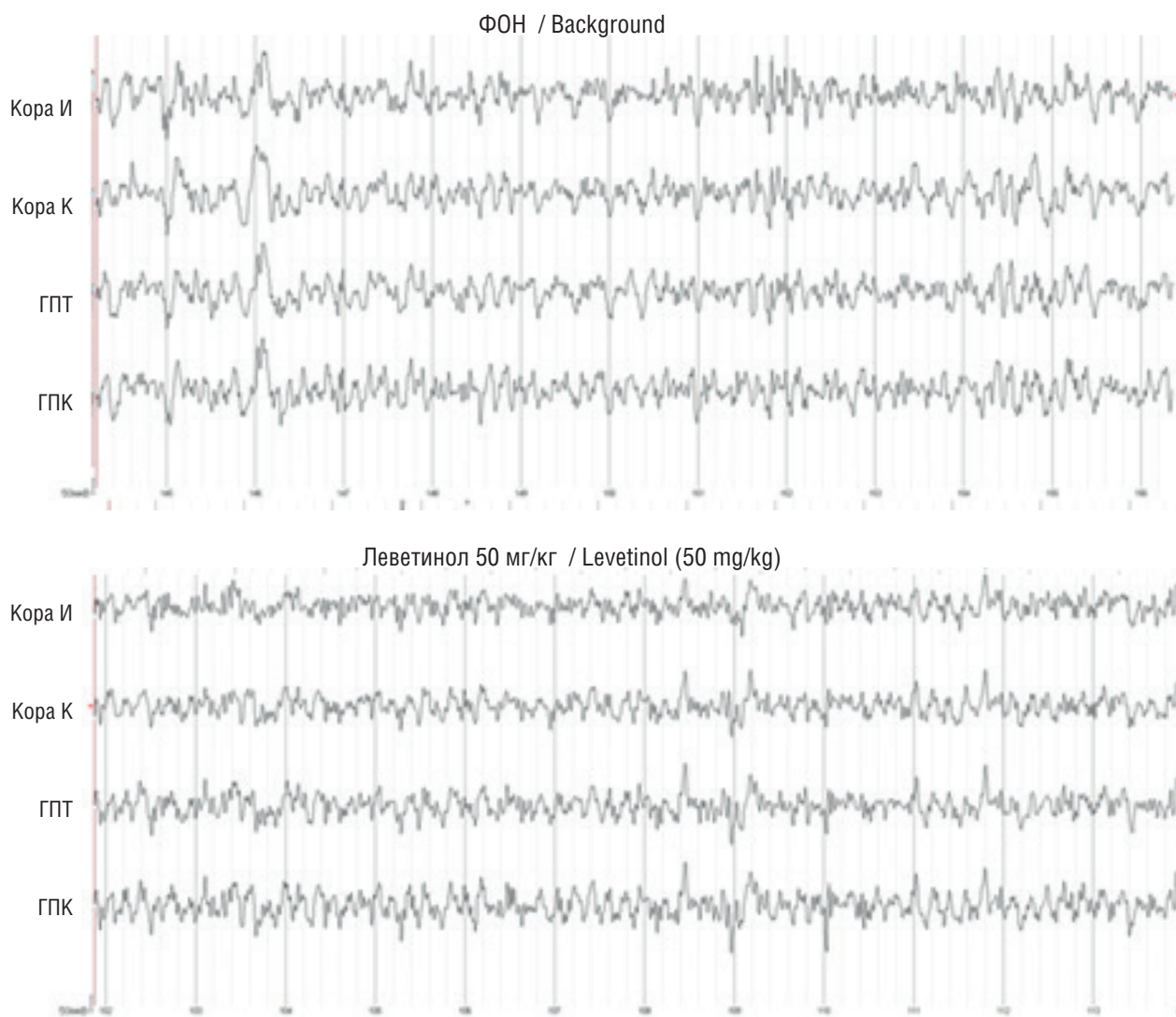


Рисунок 5. Влияние Леветинола (50 мг/кг) на биоэлектрическую активность крыс на 2-й стадии развития эпилептической системы.

Figure 4. Effect of Levetinol (50 mg/kg) on the bioelectrical activity of rat brain at the second stage of the epileptic system formation.

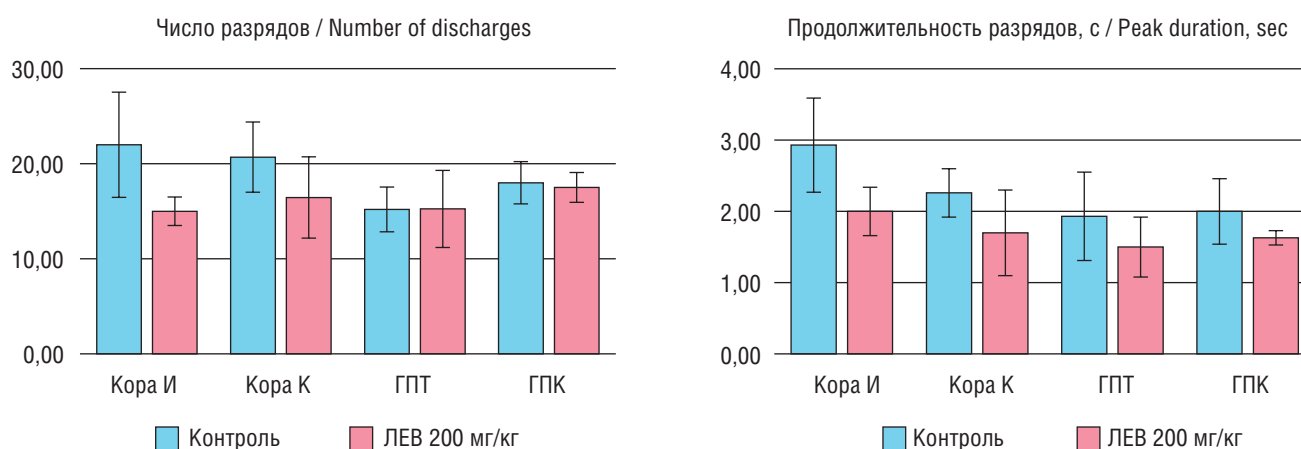


Рисунок 6. Влияние Леветинола (200 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 1-й стадии формирования эпилептической системы.

Figure 6. Effect of Levetinol (200 mg/kg) on the number and duration of epileptic discharges in the rat brain with a cobalt-induced epileptogenic focus, at the first stage of the epileptic system formation.

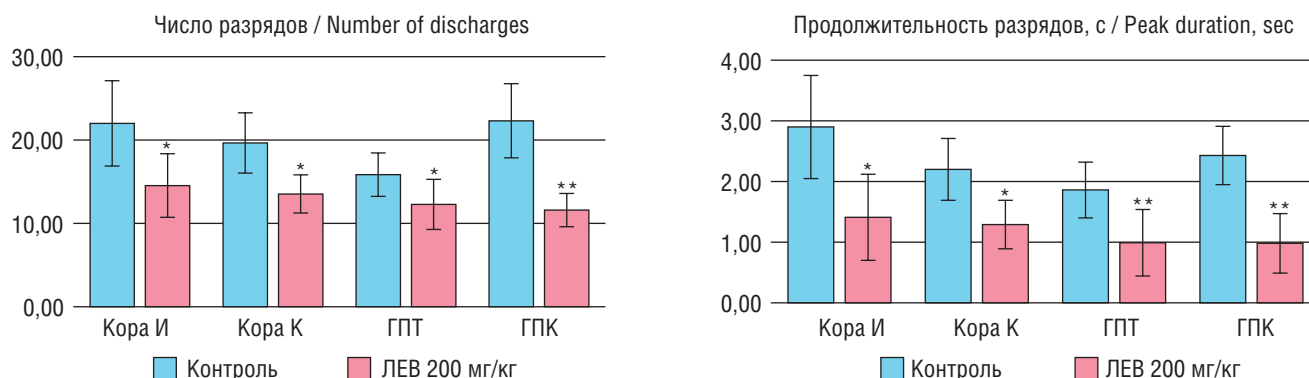


Рисунок 7. Влияние Леветинола (200 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 2-й стадии формирования эпилептической системы.

* Достоверность отличий значений относительно контроля при $p \leq 0,05$ и ** $p \leq 0,01$ (критерий Стьюдента); # тенденция к достоверности отличий при $p \leq 0,1$ (критерий Стьюдента).

Figure 7. Effect of Levetinol (200 mg/kg) on the number and duration of epileptic discharges in the rat brain with a cobalt-induced epileptogenic focus, at the second stage of the epileptic system formation.

* Significantly different from control at $p \leq 0.05$ and ** $p \leq 0.01$ (Student's test); # trend toward the significant difference at $p \leq 0.1$ (Student's test).

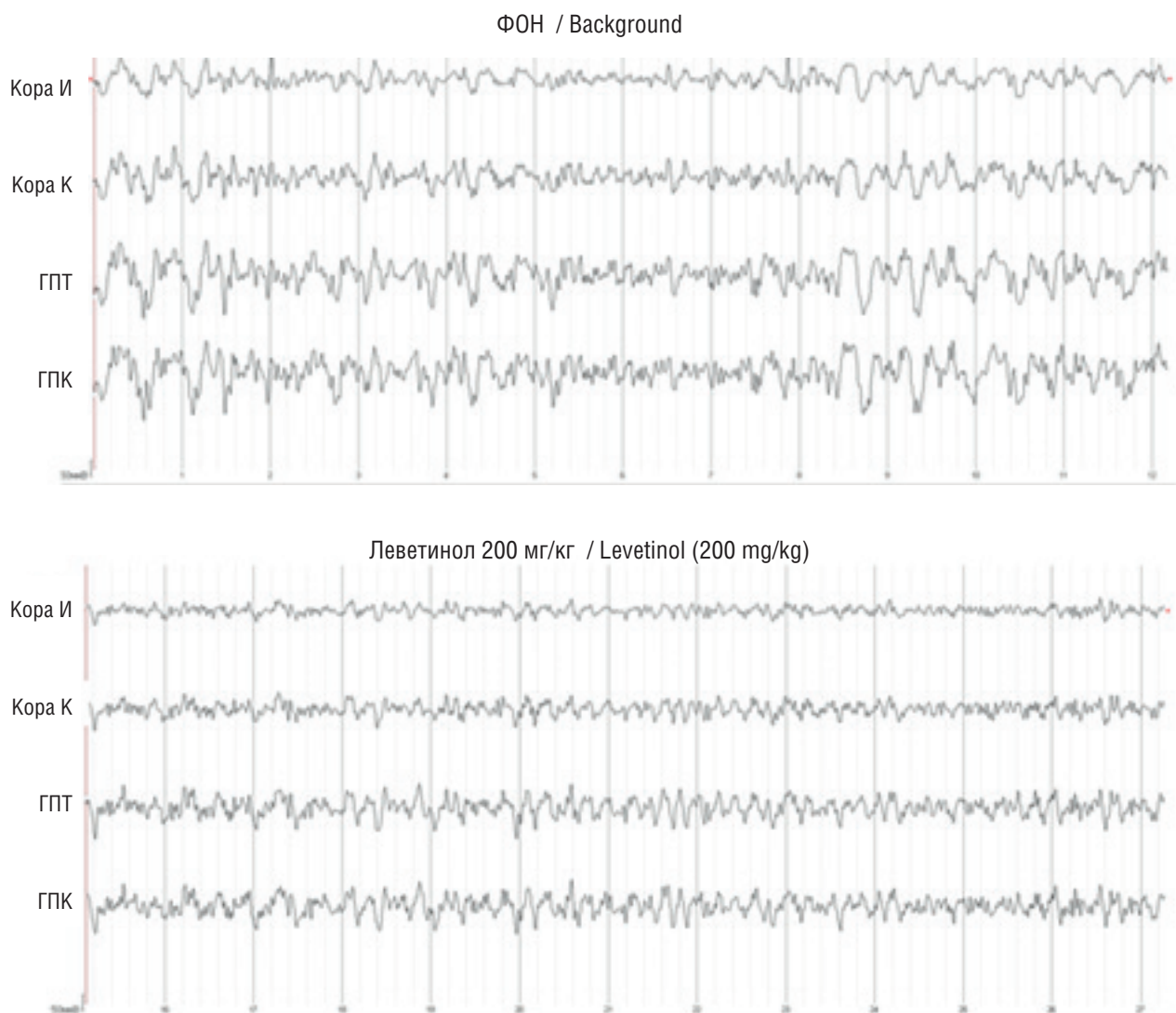


Рисунок 8. Влияние Леветинола (200 мг/кг) на биоэлектрическую активность крыс на 1-й стадии развития эпилептической системы.

Figure 8. Effect of Levetinol (200 mg/kg) on the bioelectrical activity of rat brain at the first stage of the epileptic system formation.

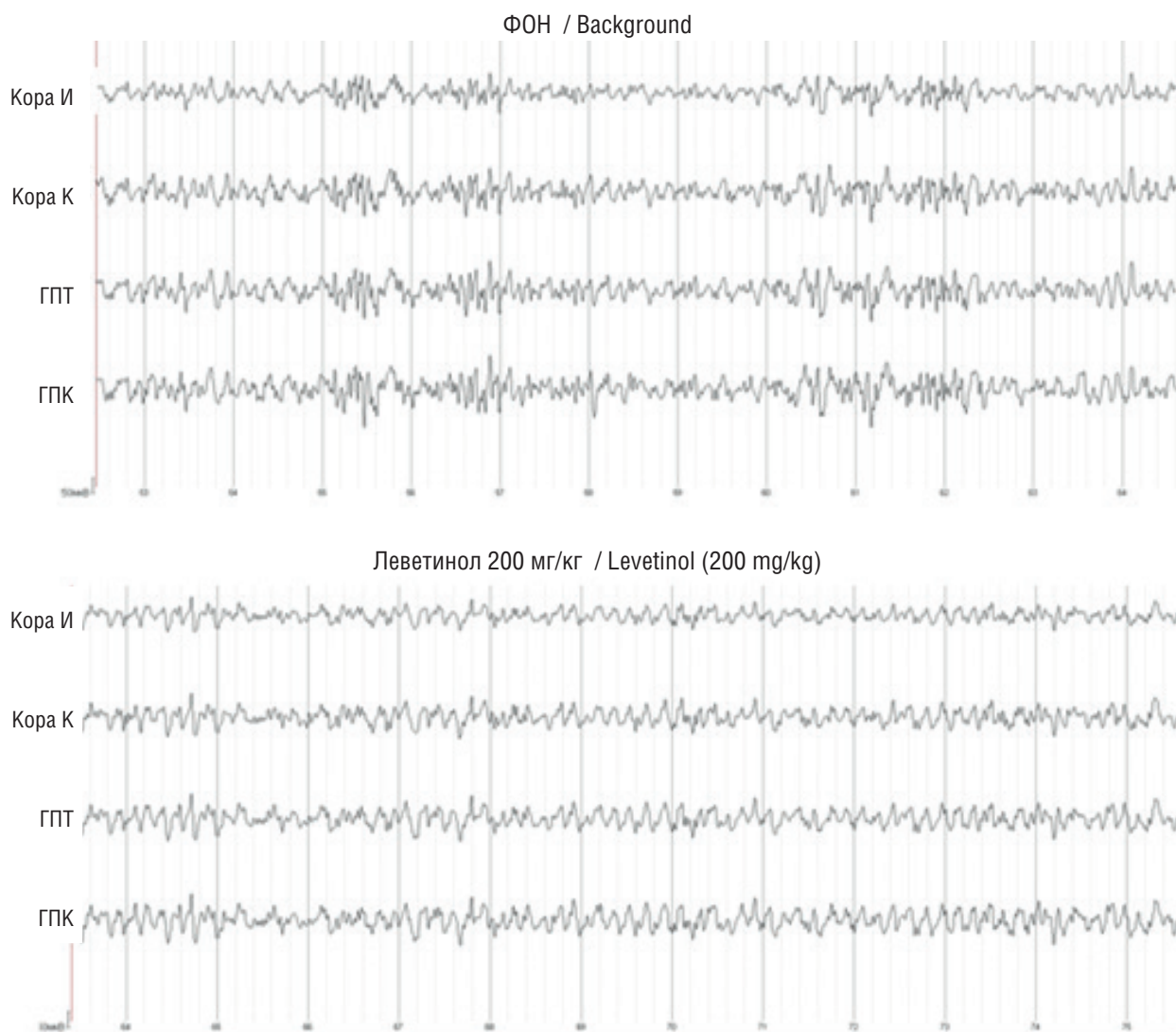


Рисунок 9. Влияние Леветинола (200 мг/кг) на биоэлектрическую активность крыс на 2-й стадии развития эпилептической системы.

Figure 9. Effect of Levetinol (200 mg/kg) on the bioelectrical activity of rat brain at the second stage of the epileptic system formation.

На 2-й стадии развития ЭС с формированием доминантного очага в гиппокампе на фоне Леветинола (50 мг/кг) через 1 ч после его введения отмечалось значительное, по выраженности близкое к статистической достоверности ($P \leq 0,06$) уменьшение числа разрядов в гиппокампе, при этом изменений в ипси-, контралатеральной коре и гипоталамусе не наблюдалось (см. рис. 3).

Через 1 ч после введения Леветинола в дозе 200 мг/кг на 1-й стадии формирования эпилептической системы наблюдалось снижение числа ($p \leq 0,08$) и длительности разрядов ЭпА ($p \leq 0,07$) в ипсилатеральной коре – доминантном первичном очаге. В остальных исследуемых структурах мозга значимых изменений выраженности ЭпА, вызванной аппликацией кобальта, не наблюдалось (рис. 6). Однако, так же как и в дозе 50 мг/кг, Леветинол в дозе

200 мг/кг вызывал появление тета-ритма в гиппокампе (рис. 8).

На 2-й стадии развития ЭС при введении Леветинола в дозе 200 мг/кг наблюдалось статистически достоверное снижение разрядов ЭпА и их длительности во всех исследуемых структурах мозга. Показано, что наиболее выраженный эффект выявлялся во вторичном доминантном очаге ЭпА – гиппокампе, где наблюдалось уменьшение числа разрядов в 1,9 раз, а их длительности – в 2,5 раза относительно контрольных значений (рис. 7). В остальных структурах подавление генерализованной пароксизмальной активности носило равнозначный характер и характеризовалось снижением числа эпилептических разрядов в 1,3-1,5 раз, а их продолжительности – в 1,8-2 раза. Как видно на рисунке 9, характер биоэлектрической активности мозга под влиянием препарата в дозе 200 мг/кг

значительно изменялся — снижалась генерализованная пароксизмальная активность как по количеству и продолжительности, так и по амплитуде, появлялся тета-ритм, характерный для нормы (рис. 9).

Заключение

Установлено, что Леветинол в дозе 50 мг/кг (внутрибрюшинно) не оказывает эффекта на первичные и вторичные эпилептические очаги в ипси-, контралатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе на 1-й стадии (2-3-й день регистрации) развития ЭС. На 2-й стадии (5-6-й день регистрации) развития ЭС Леветинол в дозе 50 мг/кг способствует умеренному уменьшению числа разрядов в гиппокампе, не изменяя выраженности пароксизмальной активности в других структурах. При введении Леветинола в дозе 200 мг/кг животным с 1-й стадией развития ЭС наблюдается снижение (на уровне тенденции) как числа, так и продолжительности разрядов ЭпА в ипсилатеральной коре. Значительное подавление па-

роксизмальной активности во всех исследуемых структурах мозга крыс с кобальтовой эпилепсией наблюдается при введении Леветинола в дозе 200 мг/кг на 2-й стадии развития ЭС. При этом наибольшая выраженность противосудорожного эффекта проявляется в гиппокампе.

На фоне Леветинола, особенно в дозе 200 мг/кг, отмечается нормализация биоэлектрической активности в виде снижения дельта-активности и появления регулярного тета-ритма с преобладанием в гиппокампе, что является показателем нормы.

Таким образом, Леветинол ни в одной из исследуемых доз практически не влияет на 1-ю стадию развития ЭС, оказывая лишь слабое воздействие на первичный очаг пароксизмальной активности — ипсилатеральную кору. На 2-й стадии развития ЭС Леветинол в дозе 200 мг/кг значительно подавляет ЭпА, оказывая выраженное влияние на вторично генерализованные очаги эпилептиформной активности, с преимущественным воздействием на гиппокампе.

Литература:

- De Smedt T., Raedt R., Vonck K., Boon P. Levetiracetam: part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug. *CNS Drug Rev.* 2007; 13: 57-78.
- Gower A. J., Hirsch E., Boehrer A et al. Effects of Levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res.* 1995; 22 (3): 207-13.
- Klitgaard H., Matagne H., Gobert J., Wulfert E. Evidence for a unique profile of Levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 353: 191-206.
- Раевский К. С., Маликова Л. А., Калинин В. В. Нейронные и нейрохимические механизмы действия нового противосудорожного средства леветирацетам. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007; 70 (2): 70-74.
- Loscher W., Hönack D., Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant Levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 284 (2): 474-9.
- Mohanraj R., Parker P. G., Stephen L. J., Brodie M. J. Levetiracetam in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Seizure.* 2005; 14: 23-27.
- Palma E., Ragozzino D., Di Angelantonio S., Mascia A. et al. The antiepileptic drug levetiracetam stabilizes the human epileptic GABA_A receptors upon repetitive activation. *Epilepsia.* 2007; 48: 1842-49.
- Rigo J. M., Hans G., Nguyen L., et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol.* 2002; 136: 659-672.
- Wakita M., Kotani N., Kogure K., Akaike N. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by levetiracetam involves Zn²⁺-dependent GABA type A receptor-mediated presynaptic modulation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 348 (2): 246-59.
- Gillard M., Fuks B., Michel P., Vertongen P., Massingham R., Chatelain P. Binding characteristics of [3H]ucb 30889 to levetiracetam binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 2003; 478: 1-910.1016.
- Gillard M., Chatelain P., Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharmacol.* 2006; 536: 102-810.
- Lynch B. A., Lamborn N., Nocka K., Kensel-Hammes P. et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 9861-610.
- Rainer S., Volynski K. E., Walker M. C. Is Levetiracetam Different from Other Antiepileptic Drugs? Levetiracetam and its Cellular Mechanism of Action in Epilepsy Revisited. *Ther Adv Neurol Disord.* 2008; 1(1): 13-24.
- Stephen L. J., Kelly K., Parker P., Brodie M. J. Levetiracetam monotherapy-outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure.* 2011; 20 (7): 554-7.
- Bialer M., Johannessen S. I., Levy R. H., Perucca E., Tomson T., White H. S. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). *Epilepsy Res.* 2010; 92: 89-12.
- Angehagen M., Margineanu D. G., Ben-Menachem E., Rönnbäck L., Hansson E., Klitgaard H. Levetiracetam reduces caffeine-induced Ca²⁺ transients and epileptiform potentials in hippocampal neurons. *Neuroreport.* 2003; 14: 471-475.
- Carunchio I., Pieri M., Ciotti M. T., Albo F., Zona C. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia.* 2007; 48: 654-662.
- Cataldi M., Lariccia V., Secondo A., di Renzo G., Annunziato L. The antiepileptic drug levetiracetam decreases the inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent [Ca²⁺]_i increase induced by ATP and bradykinin in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 313: 720-730.
- Löscher W., Hönack D. Development of tolerance during chronic treatment of kindled rats with the novel antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia.* 2000; 41: 1499-1506.
- Zhang Z. J., Xing G. Q., Russell S., Obeng K., Post R. M. Unidirectional cross-tolerance from levetiracetam to carbamazepine in amygdala-kindled seizures. *Epilepsia.* 2003; 44 (12): 1487-93.
- Van Vliet E. A., van Schaik R., Edelbroek P. M. et al. Development of tolerance to levetiracetam in rats with chronic epilepsy. *Epilepsia.* 2008; 49 (7): 1151-9.
- Friedman D., French J. A. Effects of intermittent levetiracetam dosing in a patient with refractory daily seizures. *Neurology.* 2006 Feb 28; 66 (4): 590-1.
- Packer R. M. A., Nye G., Porter S. E., Volk H. A. Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Veterinary Research.* 2015; 11: 25.

24. Авакян Г.Н., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Маркина Н.В., Митрофанов А.А. Влияние карбамазепина на структурно функциональные связи в развитии эпилептической системы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002; 2: 7-10.
25. Bregman F., Le Saux S., Trottier P., Chauvel L., Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission*. 1985; 63: 109-118.
26. Voronina T.A., Stoiko M.I., Nerobkova L.N., Avakian G.N., Kraïneva V.A. Effect of

- phenytoin on neurotoxin homocysteine thiolactone-induced convulsions and epileptic status in rats with cobalt-induced epilepsy. *Eksp Klin Farmakol*. 2002; 65 (1): 15-8.
27. Walton N. Y., Treiman D. M. Efficacy of ACC-9653 (a phenytoin prodrug) in experimental status epilepticus in the rat. *Epilepsy Res*. 1990; 5 (2): 165-8.
28. Walton N. Y., Treiman D. M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus. *Epilepsy Res*. 1992; 12 (3): 199-205.
29. Walton N. Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D. M. Lamotrigine vs. phenytoin for

- treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res*. 1996; 24 (1): 19-28.
30. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М. 2012; 1 (14): 235-250.
31. Буреш Дж., Петрань М., Захар Д. Электрофизиологические методы исследования в биологии. М. 1964; 551.

References:

1. De Smedt T., Raedt R., Vonck K., Boon P. Levetiracetam: part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug. *CNS Drug Rev*. 2007; 13: 57-78.
2. Gower A. J., Hirsch E., Boehrer A et al. Effects of Levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res*. 1995; 22 (3): 207-13.
3. Klitgaard H., Matagne H., Gobert J., Wulfert E. Evidence for a unique profile of Levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur. J. Pharmacol*. 1998; 353: 191-206.
4. Raevskii K. S., Malikova L. A., Kalinin V. V. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* (in Russian). 2007; 70 (2): 70-74.
5. Loscher W., Hönack D., Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant Levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1998; 284 (2): 474-9.
6. Mohanraj R., Parker P. G., Stephen L. J., Brodie M. J. Levetiracetam in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Seizure*. 2005; 14: 23-27.
7. Palma E., Ragozzino D., Di Angelantonio S., Mascia A. et al. The antiepileptic drug levetiracetam stabilizes the human epileptic GABAA receptors upon repetitive activation. *Epilepsia*. 2007; 48: 1842-49.
8. Rigo J. M., Hans G., Nguyen L., et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol*. 2002; 136: 659-672.
9. Wakita M., Kotani N., Kogure K., Akaike N. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by levetiracetam involves Zn²⁺-dependent GABA type A receptor-mediated presynaptic modulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 348 (2): 246-59.
10. Gillard M., Fuks B., Michel P., Vertongen P., Massingham R., Chatelain P. Binding characteristics of [3H]ucb 30889 to levetiracetam binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 2003; 478: 1-910.1016.
11. Gillard M., Chatelain P., Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharmacol*. 2006; 536: 102-810.
12. Lynch B. A., Lambeng N., Nocka K., Kensel-Hammes P. et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 9861-610.
13. Rainer S., Volynski K. E., Walker M. C. Is Levetiracetam Different from Other Antiepileptic Drugs? Levetiracetam and its Cellular Mechanism of Action in Epilepsy Revisited. *Ther Adv Neurol Disord*. 2008; 1(1): 13-24.
14. Stephen L. J., Kelly K., Parker P., Brodie M. J. Levetiracetam monotherapy-outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure*. 2011; 20 (7): 554-7.
15. Bialer M., Johannessen S. I., Levy R. H., Perucca E., Tomson T., White H. S. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). *Epilepsy Res*. 2010; 92: 89-12.
16. Angehagen M., Margineanu D. G., Ben-Menachem E., Rönnbäck L., Hansson E., Klitgaard H. Levetiracetam reduces caffeine-induced Ca²⁺ transients and epileptiform potentials in hippocampal neurons. *Neuroreport*. 2003; 14: 471-475.
17. Carunchio I., Pieri M., Ciotti M. T., Albo F., Zona C. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia*. 2007; 48: 654-662.
18. Cataldi M., Lariccia V., Secondo A., di Renzo G., Annunziato L. The antiepileptic drug levetiracetam decreases the inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent [Ca²⁺]_i increase induced by ATP and bradykinin in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 313: 720-730.
19. Löscher W., Hönack D. Development of tolerance during chronic treatment of kindled rats with the novel antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia*. 2000; 41: 1499-1506.
20. Zhang Z. J., Xing G. Q., Russell S., Obeng K., Post R. M. Unidirectional cross-tolerance from levetiracetam to carbamazepine in amygdala-kindled seizures. *Epilepsia*. 2003; 44 (12): 1487-93.
21. Van Vliet E. A., van Schaik R., Edelbroek P. M. et al. Development of tolerance to levetiracetam in rats with chronic epilepsy. *Epilepsia*. 2008; 49 (7): 1151-9.
22. Friedman D., French J. A. Effects of intermittent levetiracetam dosing in a patient with refractory daily seizures. *Neurology*. 2006 Feb 28; 66 (4): 590-1.
23. Packer R. M. A., Nye G., Porter S. E., Volk H. A. Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Veterinary Research*. 2015; 11: 25.
24. Avakyan G. N., Nerobkova L. N., Voronina T. A., Markina N. V., Mitrofanov A. A. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* (in Russian). 2002; 2: 7-10.
25. Bregman F., Le Saux S., Trottier P., Chauvel L., Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission*. 1985; 63: 109-118.
26. Voronina T. A., Stoiko M. I., Nerobkova L. N., Avakian G. N., Kraïneva V. A. Effect of phenytoin on neurotoxin homocysteine thiolactone-induced convulsions and epileptic status in rats with cobalt-induced epilepsy. *Eksp Klin Farmakol* (in Russian). 2002; 65 (1): 15-8.
27. Walton N. Y., Treiman D. M. Efficacy of ACC-9653 (a phenytoin prodrug) in experimental status epilepticus in the rat. *Epilepsy Res*. 1990; 5 (2): 165-8.
28. Walton N. Y., Treiman D. M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus. *Epilepsy Res*. 1992; 12 (3): 199-205.
29. Walton N. Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D. M. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res*. 1996; 24 (1): 19-28.
30. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Methodical instructions for the study of anticonvulsant activity of pharmacological substances. A guide to preclinical drug research [Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu protivosudorozhnoi aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (in Russian)]. Moscow. 2012; 1 (14): 235-250.
31. Buresh Dzh., Petran' M., Zakhar D. Electrophysiological methods of research in biology [Elektrofiziologicheskie metody issledovaniya v biologii (in Russian)]. Moscow. 1964; 551.

Сведения об авторах:

Литвинова Светлана Александровна – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова». Тел.: +7(495)601-24-14. E-mail: sa_litvinova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9139-2334.

Воронина Татьяна Александровна – профессор, д.м.н., руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова». Тел.: +7(495)601-24-14. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Неробкова Любовь Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова». Тел.: +7(495)601-24-14. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru.

Кутепова И. С. – аспирант ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова». Тел.: +7(495)601-24-14. E-mail: shatalovo.100@mail.ru.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

About the authors:

Litvinova Svetlana Aleksandrovna – PhD, Leading Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, RAS. Tel.: +7(495)601-24-14. E-mail: sa_litvinova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9139-2334.

Voronina Tat'yana Aleksandrovna – MD, Professor & Head, Laboratory of Psychopharmacology, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, RAS. Tel.: +7(495)601-24-14. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Nerobkova Lyubov' Nikolaevna – PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Psychopharmacology, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, RAS. Tel.: +7(495)601-24-14. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru.

Kutepova I. S. – MSc student, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, RAS. Tel.: +7(495)601-24-14. E-mail: shatalovo.100@mail.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. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

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

Эпилептические энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES): диагностика и фармакотерапия

Холин А. А.^{1,2}

¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия)*

² *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ленинский проспект, 117, Москва 117513, Россия)*

Резюме

Электрический эпилептический статус медленноволнового сна (Electrical status epilepticus of slow sleep – ESES) представляет собой ЭЭГ-паттерн продолженной (85–100%) диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ сна. Морфология эпилептиформных комплексов соответствует так называемым «доброкачественным эпилептиформным разрядам детства» («ДЭРД»). Эпилепсия с ESES («синдром Пенелопы») является одной из форм возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности медленноволнового сна. Эта группа эпилепсий также включает синдромы псевдо-Леннокса, Ландау-Клеффнера, аутистический эпилептиформный регресс и ряд других. Паттерн ESES, как правило, коррелирует с тяжестью когнитивного дефицита в популяции детей с эпилепсией. В лечении эпилептических энцефалопатий применяются вальпроаты, леветирацетам, этосуксимид, сульиаи, топирамат, зонисамид, а также бензодиазепины в моно- и рациональной комбинированной терапии. Леветирацетам показал высокую эффективность у 67,6% пациентов с ESES (n=23) – два случая полной клинической и энцефалографической ремиссии до достижения пубертата, девять случаев клинической ремиссии со значительным снижением представленности эпилептиформных разрядов на ЭЭГ и 12 случаев существенного снижения приступов и эпилептиформных разрядов. Низкая эффективность наблюдалась только у 20,6% (n=7) пациентов. Однако аггравация эпилептических приступов и эпилептиформных разрядов на ЭЭГ обнаруживалась у 11,8% (n=4) пациентов. Наиболее эффективными комбинациями антиэпилептических препаратов являются сочетания леветирацетама с вальпроатами и леветирацетама с этосуксимидом. При наличии эпилептогенного структурного дефекта в фармакорезистентных случаях эпилепсии с паттерном ESES целесообразно хирургическое лечение.

Ключевые слова

Эпилептические энцефалопатии, электрический статус медленноволнового сна, доброкачественные эпилептиформные разряды детства, ДЭРД, антиэпилептические препараты, АЭП.

Статья поступила: 15.12.2017 г.; в доработанном виде: 26.01.2018 г.; принята к печати: 29.03.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES): диагностика и фармакотерапия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 63-71. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.063-071.

Epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus of slow-wave sleep (ESES): diagnosis and pharmacotherapy

Kholin A. A.

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

² Russian Children Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia (117 Leninskii prospekt, Moscow 117513, Russia)

Summary

Electrical status epilepticus of slow sleep (ESES) is a sleep EEG pattern with a continuous (85-100%) diffuse epileptiform activity. The morphology of these epileptiform complexes is identical to benign epileptiform discharges of childhood (BEDC). Epilepsy with ESES (or Penelope Syndrome) is a form of age-dependent epileptic encephalopathies with continuous spike-wave activity during slow wave sleep. This group of epilepsies also includes Pseudo-Lennox syndrome, Landau-Kleffner syndrome, autistic epileptiform regression and some others. Usually, the ESES pattern correlates with the severity of cognitive deficit in epileptic children. The list of anti-epileptic drugs (AEDs) used in pharmacotherapy of epileptic encephalopathies includes valproates, levetiracetam, ethosuximide, sulthiame, topiramate, zonisamide and benzodiazepines; those are given in monotherapy or rationalized combined therapy. Levetiracetam was highly effective in 67.6% of patients with ESES (n=23); among them, two cases of clinical and EEG remission during the pre-puberty period, nine cases of clinical remission and 12 cases with a significant decrease in seizures and epileptiform discharges. In 20.6% of patients (n=7), the pharmacotherapy showed low efficacy. In 11.8% of patients (n=4), aggravation of the disease was noted. Combinations of levetiracetam with valproates and levetiracetam with ethosuximide were found the most effective AEDs. In the cases of epileptogenic structural defect that underlines drug-resistant epilepsy with ESES, neurosurgical intervention is recommended.

Key words

Epileptic encephalopathies, electrical status epilepticus in slow wave sleep, ESES, benign epileptiform discharges of childhood, BEDC, antiepileptic drugs, AED.

Received: 15.12.2017; **in the revised form:** 26.01.2018; **accepted:** 29.03.2018.

Conflict of interests

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

For citation

Kholin A. A. Epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus of slow-wave sleep (ESES): diagnosis and pharmacotherapy. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2018; 10 (1): 63-71 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.063-071.

Corresponding author

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

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

Определение

Эпилептические энцефалопатии определяются как патологические состояния, при которых эпилептиформная активность сама по себе приводит к прогрессирующему нарушению функции мозга [1]. Таким образом, не только частые эпилептические приступы, но и сама эпилептическая активность на ЭЭГ вносит свой вклад в когнитивные и поведенческие нарушения, а также возможны варианты с отсутствием клинических эпилептических приступов. При этом глобальный или избирательный (частичный/парциальный) дефекты указанных функций мо-

гут нарастать со временем. По тяжести проявлений эпилептические энцефалопатии представляют собой спектр состояний и могут наблюдаться при различных формах эпилепсии и в любом возрасте. Наиболее неблагоприятными приступами по влиянию на когнитивные функции являются тонические спазмы, атипичные абсансы, негативный эпилептический миоклонус, статус миоклонических приступов и атипичных абсансов. Степень выраженности когнитивных и/или двигательных нарушений, как правило, зависит от экспрессии эпилептиформных разрядов. Однако регресс развития или его плато может пред-

шествовать и эпилептическим приступам, и эпилептиформной активности на ЭЭГ, поэтому на конгрессе Международной Противозепилептической Лиги в 2017 г. в Барселоне был закреплён термин «developmental and epileptic encephalopathy» (энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия) [2,3].

Электрический эпилептический статус медленно-волнового сна

Электрический эпилептический статус медленно-волнового сна (electrical status epilepticus of slow sleep, ESES) представляет собой ЭЭГ-паттерн продолженной диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ сна, занимающей 85-100% записи (индекс эпилептиформных разрядов – высокий). Морфология эпилептиформных комплексов идентична так называемым «доброкачественным эпилептиформным разрядам детства» («ДЭРД»). Эпилепсия с ESES («синдром Пенелопы») является одной из форм возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности медленно-волнового сна. Эта группа эпилепсий также включает синдромы псевдо-Леннокса, Ландау-Клеффнера, аутистический эпилептиформный регресс и ряд других. Экспрессия паттерн ESES на ЭЭГ, как правило, коррелирует со степенью тяжести когнитивного дефицита у детей [4,5].

Обзор проблемы

Симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, представляет серьезную проблему в неврологии и эпилептологии детского возраста. При этом у пациентов могут даже отсутствовать клинические эпилептические приступы.

Schwab R.S. в 1939 г., а затем Landau W.M. и Kleffner F.R. в 1957 г. показали возможность влияния на высшие психические функции продолженных интериктальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ [6,7]. Марсельская группа эпилептологов (Petry G., Lyagoubi S., Tassinari C.A.) сформулировала концепцию «эпилепсии без эпилептических приступов» в случаях, когда «диффузная, билатеральная и постоянная пик-волновая активность, продолжающаяся в течение всех стадий фазы медленного сна многие месяцы и годы, несомненно, оказывает повреждающее воздействие на мозг, даже в отсутствии эпилептических приступов» [8].

Таким образом, эпилептических приступов может не быть, а эпилепсия диагностируется на основании наличия продолженной диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ в сочетании с нарушением высших корковых функций. При этих состояниях страдают три составляющие: собственно когнитивные функции (память, внимание, скорость реакции и выполнения команд, способность к усвоению ново-

го материала), речевые функции (сенсорная и моторная афазия) и поведение.

В настоящее время не существует точной дефиниции данной группы состояний, признанной всеми неврологическими школами. К.Ю. Мухин предлагает дефиницию «когнитивная эпилептиформная дезинтеграция», как симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии у них эпилептических приступов [5]. Л.Р. Зенков применил для данных состояний термин «эпилептическая дисфункция головного мозга», а также «приобретенный эпилептический нейropsychологический синдром», предполагающий нейropsychологические нарушения, связанные с постоянными разрядами эпилептиформной активности в ЭЭГ [9]. В.А. Карлов в определении «эпилептического заболевания» подчеркивает, что «клинические проявления в значительной степени или исключительно являются следствием активного эпилептогенеза, то есть гиперсинхронных нейронных разрядов» [10].

Согласно концепции «врожденного нарушения процессов созревания мозга», предложенной в 1989 г. Н. Doose и W.K. Baier, существует генетически детерминированное нарушение созревания головного мозга во внутриутробном периоде [11]. В качестве ЭЭГ-маркеров этих нарушений у детей рассматриваются так называемые «доброкачественные фокальные эпилептиформные разряды (паттерны, нарушения) детства» (соответственно аббревиатуры «ДЭРД», «ДФЭРД», «ДЭПД», «ДЭНД», являющиеся синонимами и применяемые в разных неврологических и эпилептологических школах). В англоязычной литературе название этого паттерна звучит как «benign (focal) epileptiform discharges of childhood» («BEDOC», «BFEDC», «BEDC»).

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

Наряду с идиопатическими фокальными эпилепсиями детского возраста паттерны типа «ДЭРД» характерны для эпилептических энцефалопатий детского возраста, сопровождающихся продолженной пик-волновой активностью медленно-волнового сна (паттерн CSWS), а также с явлениями электрического эпилептического статуса медленно-волнового сна (паттерн ESES) в случаях диффузного характера подобных разрядов высокого индекса (85-100% записи).



Рисунок 1. Больная М.Э., 11 лет.

Синдром ESES с формированием клиники приобретенного лобного синдрома. Запись ЭЭГ сна. В структуре паттерна ESES наблюдается переднелобное преобладание синхронизированных эпилептиформных разрядов по морфологии типа так называемых «ДЭРД».

Figure 1. Patient M.E., 11 years old.

ESES syndrome with clinical symptoms of acquired frontal syndrome. Sleep EEG activity. The ESES patterns show a frontal predominance of synchronized epileptiform discharges with the morphology similar to that of BEDC.

Замечено, что в зависимости от доминирования эпилептиформной активности на ЭЭГ в проекции определенных областей коры больших полушарий, выявляются различные клинические фенотипы:

- **Фронтальное преобладание** разрядов (**рис. 1**) характерно для приобретенного лобного синдрома; наличия психических нарушений в виде аутистического, психопатоподобного или шизофреноподобного поведения.

- **Темпоральное преобладание** (**рис. 2**) наблюдается при приобретенной эпилептической афазии (синдром Ландау – Клеффнера), а также наблюдается глобальное нарушение речевых функций в случае раннего дебюта.

- **Центральное преобладание** (**рис. 3**) – моторные нарушения (перманентный парез, атаксия); наличие приступов в виде негативного миоклонуса (вариант синдрома псевдо-Леннокса); глобальное нарушение когнитивных функций.

- **Париетальное преобладание** – возникновение нарушений гнозиса и праксиса; дискалькулия, синдром Герстманна (дисграфия/аграфия, дис-/акалькулия, дис-/алексия, пальцевая агнозия, право-левая дезориентация).

- **Окципитальное преобладание** определяет аутистическое поведение и наличие корковых нарушений зрения.

Эпилептические синдромы с паттерном ESES

Синдром электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (ESES) представляет собой эпилептическую энцефалопатию с наличием на ЭЭГ паттерна постоянной продолженной диффузной пик-волновой активности в фазу медленного сна, продолжающийся многие месяцы и годы, с наличием у пациентов выраженных нейропсихологических нарушений, как правило, с сочетанием разных типов эпилептических приступов как фокальных, так и би-

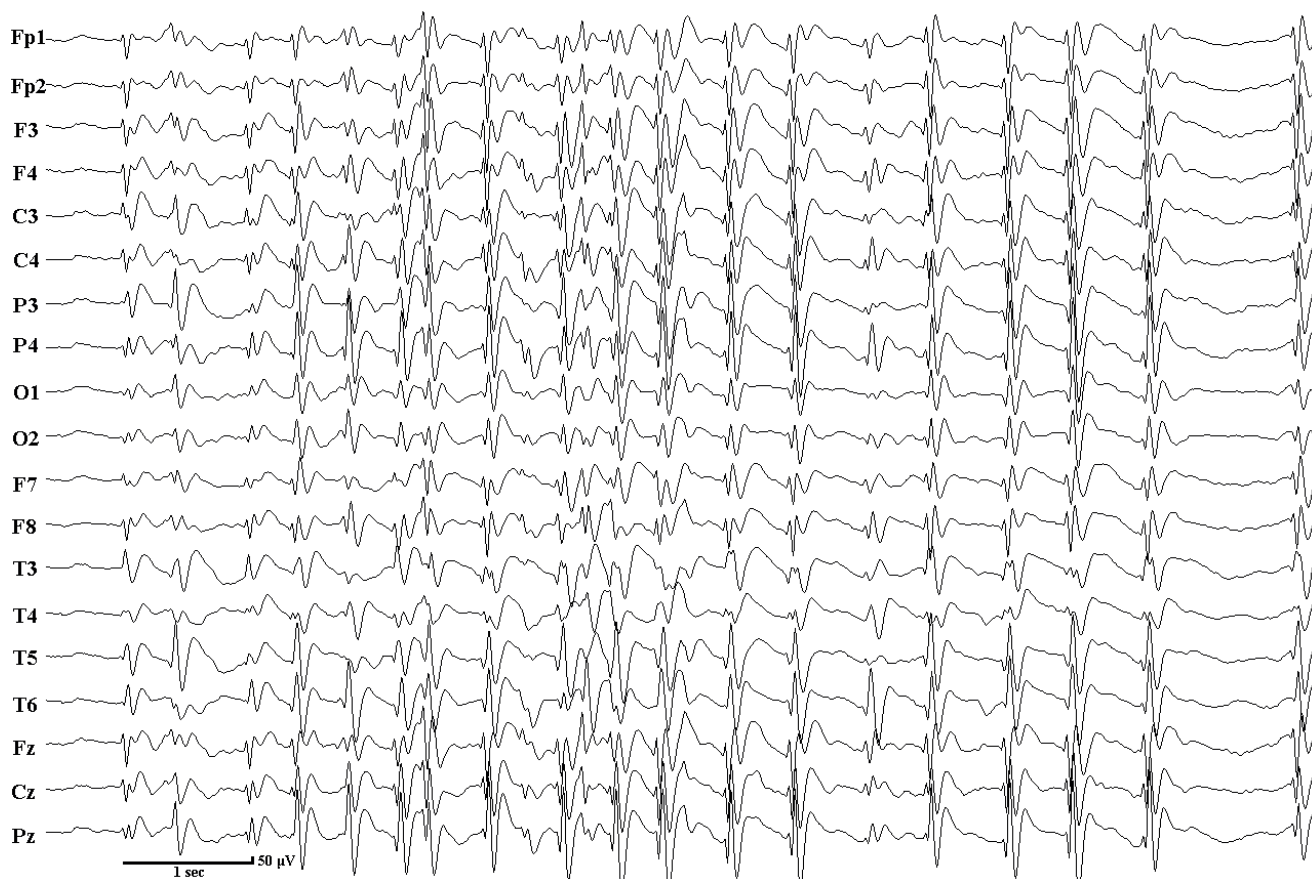


Рисунок 2. Больной Л.Э., 6 лет.

Синдром Ландау-Клеффнера. Запись ЭЭГ сна. Наблюдается височное и височно-теменное преобладание эпилептиформных разрядов по типу «ДЭРД» в структуре диффузного паттерна ESES.

Figure 2. Patient L. E., 6 years old.

Landau-Kleffner syndrome. Sleep EEG activity. There is a temporal and temporal parietal predominance of epileptiform discharges of the BEDC type in the structure of the diffuse ESES pattern.

латеральных тонических и тонико-клонических приступов, возникающих во сне, и атипичных абсансов в бодрствовании (при этом приступы имеют так называемый «псевдогенерализованный» характер). Синонимы: эпилепсия с непрерывной пик-волновой активностью на ЭЭГ во время медленного сна, синдром ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep), синдром Пенелопы [4].

Синдром псевдо-Леннокса – заболевание из группы возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна, проявляющееся частыми полиморфными фокальными моторными (преимущественно фаринго-оральные и фацио-брахиальные) и псевдогенерализованными приступами (преимущественно атипичные абсансы и негативный эпилептический миоклонус), когнитивными нарушениями, а также наличием на ЭЭГ региональной и диффузной эпилептиформной активности по морфологии

идентичной доброкачественным эпилептиформным разрядам детства (ДЭРД). Впервые Aicardi J. и Chevrie J.-J. в 1982 г. описали семь случаев и предложили название «атипичная доброкачественная эпилепсия детского возраста» [12]. В 1986 г. описан в немецкоязычной литературе Deonna T. и соавт. с последующим определением дефиниции «синдром псевдо-Леннокса» [13]. Возраст дебюта варьирует от 1,5 до 7 лет; пик заболеваемости – 3-5 лет (до 70% случаев). Случаи роландической эпилепсии у пациентов в возрасте до 7 лет имеют риск трансформации в синдром псевдо-Леннокса и частота такого неблагоприятного течения составляет 1-5,5% от всех случаев идиопатической фокальной эпилепсии детства с центрально-темпоральными спайками [5,14].

Синдром Ландау-Клеффнера – заболевание из группы возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна, прояв-

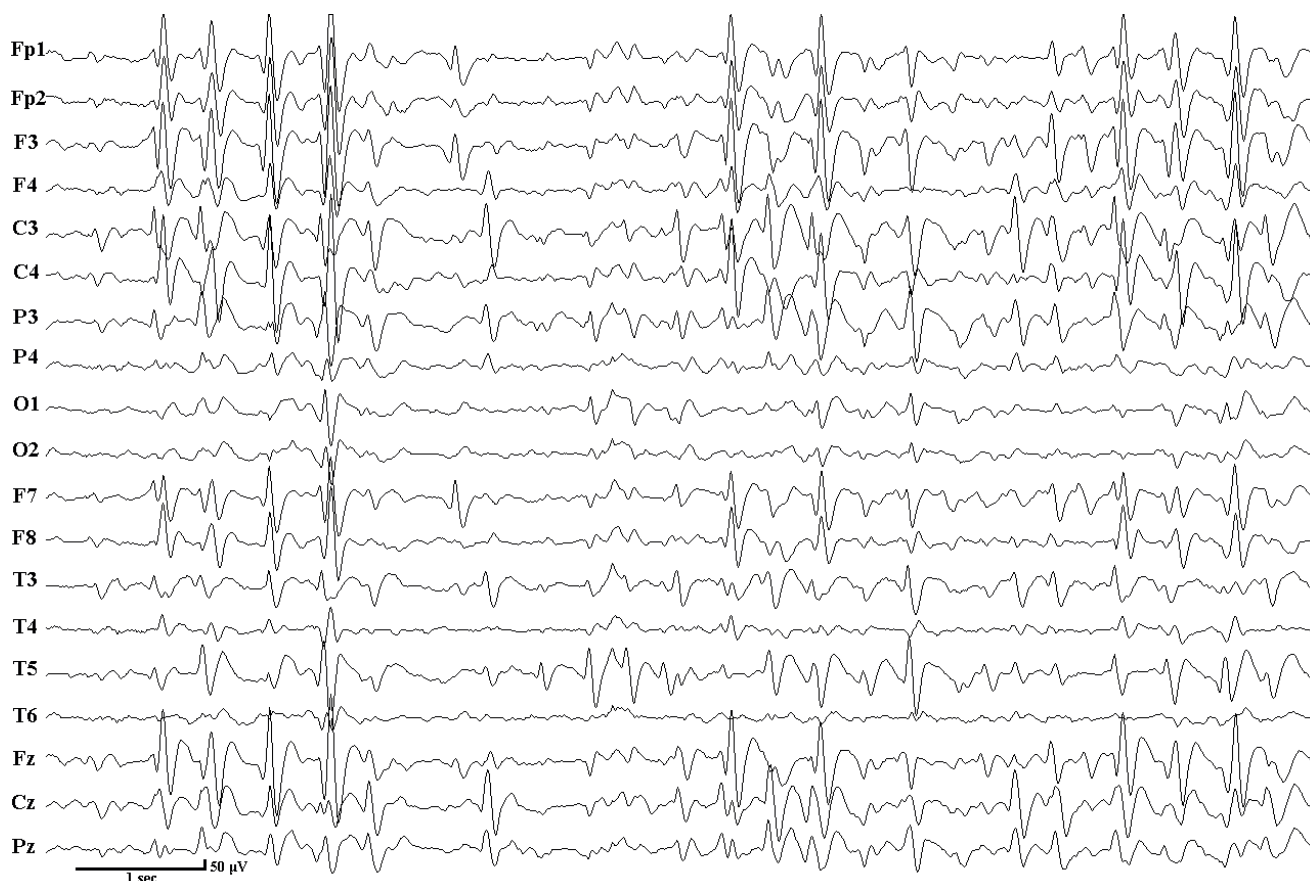


Рисунок 3. Больной Г.В., 6 лет.

Синдром псевдо-Леннокса. Запись ЭЭГ сна. Наблюдается преимущественно фронто-центрально-темпоральное преобладание эпилептиформных разрядов по типу «ДЭРД», склонных к диффузному распространению, с формированием паттерна ESES.

Figure 3. Patient G. V., 6 years old.

Pseudo-Lennox syndrome. Sleep EEG activity. The frontal-central-temporal predominance of epileptiform discharges of the BEDC type with a trend to diffuse propagation along with the development of the ESES pattern is seen.

ляющееся приобретенной сенсомоторной афазией, нарушением высших психических функций, как правило, в сочетании с различными эпилептическими приступами, при отсутствии структурных изменений в мозге. Синонимы: приобретенная эпилептическая афазия, синдром приобретенной эпилептической афазии, синдром приобретенной афазии и судорог. Чаще страдают мальчики 3-3,8:1 [4,5,15]. Эпилептические приступы являются важным, но не облигатным симптомом. Встречаются у 50-80% больных [16-18]. Чаще приступы предшествуют развитию афазии, которая наступает в течение 10-29 мес. после их дебюта. Возможны варианты с афазией, предшествующей манифестации приступов, и без таковых. Эпилептические приступы дебютируют в возрасте от 2,5 до 6 лет (в среднем – 4,0 года). Семиология приступов разнообразна, преимущественно отмечаются атипичные абсансы (в т.ч. с миоклоническим и атоническим компонентами), фокальные моторные (чаще

фаринго-оральные, гемифациальные и гемиконвульсивные), атонические и атонически-астатические (за счет негативного эпилептического миоклонуса) и билатеральные тонико-клонические [5,18].

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

- *Эпилептическая дисфазия с ранним дебютом.* Впервые была описана Echenne B. и соавт. в 1992 г. на основании анализа 32 схожих случаев [19].

- *Аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией* была подробно описана Scheffer I. и соавт. в 1995 г. на основании наблюдения австралийской семьи (девять пациентов в трех поколениях). Данная форма эпилепсии сочетает в себе признаки роландической эпилепсии и речевые расстройства, наследуется по аутосомно-доминантному типу [20].

– *Детский аутистический эпилептиформный регресс* – развитие тяжелых коммуникативных нарушений у детей в результате постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [21,22].

– *Приобретенный эпилептический лобный синдром*. Roulet-Perez E. и соавт. в 1993 г. впервые описали данный симптомокомплекс интеллектуально-мнестических и поведенческих расстройств у четырех больных с паттерном ESES [23].

Наблюдается также атипичное течение ряда идиопатических фокальных эпилепсий с повышением индекса эпилептиформных разрядов на ЭЭГ до высокого с присоединением когнитивных проблем. Возможны также атипичные микст-формы эпилепсии, сочетающие в себе генуинный и структурный компоненты – так называемые явления «двойной патологии».

Лечение эпилепсий с ESES

В лечении эпилептических энцефалопатий с паттернами по типу так называемых «ДЭРД» на ЭЭГ и явлениями электрического статуса медленноволнового сна (ESES) препаратами выбора являются вальпроаты, леветирацетам, этосуксимид и сульиами в моно- и рациональной комбинированной терапии. Возможно также применение топирамата и зонисамида. При резистентности к указанным группам принимается решение вопроса о терапии бензодиазепинами. Альтернативной является пульс-терапия кортикостероидами. При решении вопроса о применении противоэпилептических препаратов у данной группы пациентов следует помнить о возможностях аггравации явлений ESES, эпилептического миоклонуса и атипичных абсансов (в т.ч. *de novo*) под влиянием препаратов карбамазепиновой группы и окскарбазепина, а также негативный эффект высоковероятен на фоне приема гидантоинов и барбитуратов [5,24,25].

На основании анализа эффективности и безопасности применения топирамата у больных эпилепсией (722 пациента) за период 2002-2012 гг. на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики п/ф РНИМУ им. Н. И. Пирогова и в отделении ПНО-2 РДКБ касательно случаев эпилепсий с паттерном ESES были получены следующие результаты:

- Синдром псевдо-Леннокса (n=9) – ремиссия приступов наблюдалась у четырех пациентов, урежение приступов – у одного, отсутствие эффекта – у двух, аггравация приступов – у двух пациентов;

Синдром Ландау-Клеффнера (топирамат применялся только у двух пациентов) – урежение приступов и разрядов – у одного и отсутствие эффекта – у другого ребенка;

Синдром эпилепсии с ESES (n=12) – ремиссия приступов наблюдалась у двух пациентов, урежение приступов и разрядов – у трех, отсутствие эффекта – у шести, аггравация приступов и эпилептиформных разрядов – у одного пациента;

Когнитивные эпилептиформные дезинтеграции с ESES (n=11) – существенное снижение эпилептиформных разрядов – у восьми пациентов, отсутствие эффекта – у одного и аггравация разрядов – у двух детей [26].

Выявленные результаты свидетельствуют о необходимости осторожной тактики применения топирамата при эпилепсиях с ESES.

Эффективность и безопасность применения леветирацетама при формах эпилепсии с явлениями ESES были продемонстрированы в ходе исследования, проводившегося за период с 2010 по 2016 г. на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики п/ф РНИМУ им. Н. И. Пирогова и в отделении ПНО-2 РДКБ. Было проведено динамическое наблюдение за 34 детьми с паттерном ESES на ЭЭГ (14 мальчика и 20 девочек), получавших леветирацетам. У пациентов были диагностированы следующие формы эпилепсии: синдром эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES) – в 28 случаях (семь идиопатических, 13 симптоматических и восемь случаев так называемой «двойной патологии» с сочетанием идиопатического компонента и гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей с клинической картиной детского церебрального паралича), три пациента с синдромом псевдо-Леннокса, два пациента с синдромом Ландау-Клеффнера и одна девочка с аутистическим эпилептиформным регрессом. Все дети получали леветирацетам в терапевтических дозах, варьирувавших в пределах от 20 до 80 мг/кг/сут. Подавляющее большинство пациентов получали леветирацетам в комбинированной терапии (33 из 34 пациентов – 97,1%), по большей части в виде дуотерапии (13 детей – 38,2%) и в комбинации из трех АЭП (18 детей – 53%), изредка из четырех АЭП – двое детей (5,9%) и одна девочка с аутистическим эпилептиформным регрессом – в качестве монотерапии (2,9%). Леветирацетам показал высокую эффективность у 67,6% (n=23) пациентов – два случая полной клинической и энцефалографической ремиссии до достижения пубертата, девять случаев клинической ремиссии со значительным снижением представленности эпилептиформных разрядов на ЭЭГ и 12 случаев существенного снижения приступов и эпилептиформных разрядов. Низкая эффективность наблюдалась лишь у 20,6% (n=7) пациентов. Однако у 11,8% (n=4) пациентов обнаруживалась аггравация эпилептических приступов и эпилептиформных разрядов на ЭЭГ, что сказывалось на таких типах приступов, как атипичные абсансы, миоклонические, негативный эпилептический миоклонус и вторично-генерализованные (билатеральные тонико-клонические) приступы. При этом следует отметить, что в одном случае на фоне эффективности в пределах низких терапевтических значений на фоне последующей титрации препарата отмечалась дозозависимая аггравация. Данный факт свидетельствует о необходимости наиболее раннего

контроля результатов терапии леветирацетама у данного контингента больных. Аггравационный эффект нивелировался отменой леветирацетама, а в случае дозозависимой аггравации – снижением дозы препарата. Прочие негативные эффекты были отмечены лишь у четырех детей (11,8%) (три случая психомоторного возбуждения и нарушения сна и один случай аллергической сыпи). В ходе исследования было показано, что наиболее эффективными комбинациями антиэпилептических препаратов при эпилепсии с ESES были сочетания леветирацетама с вальпроатами и этосуксимидом [27].

Особо следует подчеркнуть, что появилась жидкая форма леветирацетама отечественного производства – Леветинол в сиропе. Это важно для применения препарата у маленьких детей и пациентов с нарушением бульбарной иннервации при проблемах приема таблетированных форм препаратов.

Является весьма дискуссионным вопрос целесообразности и эффективности применения ноотропных препаратов у детей с паттерном ESES. Тем не менее в ходе исследования эффективности и безо-

пасности применения пептидэргического препарата Кортексин при детском церебральном параличе в сочетании с эпилепсией у группы детей с эпилептической энцефалопатией с ESES (n=7) были получены следующие результаты: урежение приступов и/или эпилептиформных разрядов на ЭЭГ в сочетании с улучшением двигательных функций отмечено у трех (42,8%) детей, урежение приступов без влияния на моторные функции – у одного (14,3%) ребенка, улучшение двигательных функций без влияния на приступы и эпилептиформные разряды – у одного (14,3%), отсутствие ответа на терапию – у двух (28,6%) детей; аггравации эпилептиформных разрядов и приступов не отмечалось [28].

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

Литература:

- Engel J. R., International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
- 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.
- Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Zuberi S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 522-530. DOI: 10.1111/epi.13670.
- Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "the Penelope syndrome". *Epilepsia*. 2009; 50 (7): 4-8.
- Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М. 2011; 680 с.
- Schwab R. S. A method of measuring consciousness in Petit Mal epilepsy. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1939; 89: 690-691.
- Landau W. M., Kleffner F. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*. 1957; 7: 523-530.
- Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch. Neurol.* 1971; 24: 242-252.
- Зенков Л. Р. Пароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2007; 278 с.
- Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 719 с.
- Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 149:152-158.
- Aicardi J., Chevrie J.-J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1982; 24: 281-292.
- Deonna T., Ziegler H. L., Despland P. A. Combined myoclonic – astatic and "benign" focal epilepsy of childhood ("atypical benign partial epilepsy of childhood"). A separate syndrome. *Neuropediatrics*. 1986; 17: 144-151.
- Fejerman N., Caraballo R., Tenenbaum S. Atypical evolutions of benign localization – related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia*. 2000; 41 (4): 380-390.
- Martínez Bermejo A., Pascual Castroviejo I., López Martín V., Arcas J., Pérez Higuera A. Acquired aphasia syndrome with epilepsy (Landau-Kleffner syndrome) secondary to cerebral arteritis. 4 cases. *Neurologia*. 1989; 4 (8): 296-299.
- Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau – Kleffner syndrome). *J. Clin. Neurophysiol.* 1991; 8 (2): 288-298.
- Beaumanoir A. The Landau – Kleffner syndrome. In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet и соавт. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London. 1992; 231-244.
- Мухин К. Ю., Холин А. А., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю., Зайцева М. Н. Электроклиническая характеристика синдрома Ландау-Клеффнера. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003; 103 (9): 16-27.
- Echenne B., Cheminal R., River F. Epileptic electroencephalographic abnormalities and developmental dysphasias: a study of 32 patients. *Brain Dev.* 1992; 14: 216-225.
- Scheffer I., Jones L., Pozzebon M. и соавт. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann. Neurol.* 1995; 38 (4): 633-642.
- Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997; 99: 560-566.
- Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1998; 40: 453-458.
- Roulet-Perez E. R., Davidoff V., Despland P. A., Deonna T. Mental and behavioral deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 1993; 35: 661-674.
- Guerrini R., Belmonte A., Genton P. Antiepileptic drugs-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia*. 1998; 39 (3): 2-10.
- Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим статусом медленноволнового сна (ESES). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8 (1): 62-65. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.062-065.
- Холин А. А., Заваденко Н. Н., Ильина Е. С., Федонюк И. Д., Колпакчи Л. М., Халилов В. С., Косякова Е. С. Зависимость

эффективности и безопасности топирамата от возраста пациентов и форм эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 113 (4-2): 45-51.

27. Холин А. А., Заваденко Н. Н., Федонюк И. Д., Ильина Е. С. Эффективность и безопасность применения леветирацетама у детей

с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (Electrical status epilepticus during slow-wave sleep – ESES). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (2): 21-28. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.021-028.

28. Холин А. А., Заваденко Н. Н., Ильина Е. С., Колпакчи Л. М., Федонюк И. Д.,

Есипова Е. С. Пептидергическая ноотропная терапия при детском церебральном параличе в сочетании с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; 117 (9): 37-42. DOI: 10.17116/jnevro20171179137-42.

References:

- Engel J. R., International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
- 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.
- Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Zuberi S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 522-530. DOI: 10.1111/epi.13670.
- Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "the Penelope syndrome". *Epilepsia*. 2009; 50 (7): 4-8.
- Muhin K. Ju., Petruhin A. S., Kholin A. A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children [Jepilepticheskie jencefalopatii i shozhie sindromy u detej (in Russian)]. Moscow. 2011; 680 s.
- Schwab R. S. A method of measuring consciousness in Petit Mal epilepsy. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1939; 89: 690-691.
- Landau W. M., Kleffner F. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*. 1957; 7: 523-530.
- Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch. Neurol.* 1971; 24: 242-252.
- Zenkov L. R. Non-paroxysmal epileptic disorders [Neparokszimal'nye jepilepticheskie rasstrojstva (in Russian)]. Moscow. 2007; 278 s.
- Karlova V. A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors [Jepilepsija u detej i vzroslyh zhenshhin i muzhchin. *Rukovodstvo dlja vrachej* (in Russian)]. Moscow. 2010; 719 s.
- Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 149:152-158.
- Aicardi J., Chevrie J.-J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1982; 24: 281-292.
- Deonna T., Ziegler H. L., Despland P. A. Combined myoclonic – astatic and "benign" focal epilepsy of childhood ("atypical benign partial epilepsy of childhood"). A separate syndrome. *Neuropediatrics*. 1986; 17: 144-151.
- Fejerman N., Caraballo R., Tenenbaum S. Atypical evolutions of benign localization – related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia*. 2000; 41 (4): 380-390.
- Martínez Bermejo A., Pascual Castroviejo I., López Martín V., Arcas J., Pérez Higuera A. Acquired aphasia syndrome with epilepsy (Landau-Kleffner syndrome) secondary to cerebral arteritis. 4 cases. *Neurologia*. 1989; 4 (8): 296-299.
- Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau – Kleffner syndrome). *J. Clin. Neurophysiol.* 1991; 8 (2): 288-298.
- Beaumanoir A. The Landau – Kleffner syndrome. In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet i soavt. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London. 1992; 231-244.
- Muhin K. Ju., Kholin A. A., Petruhin A. S., Gluhova L. Ju., Zajceva M. N. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russian). 2003; 103 (9): 16-27.
- Echenne B., Cheminal R., River F. Epileptic electroencephalographic abnormalities and developmental dysphasias: a study of 32 patients. *Brain Dev.* 1992; 14: 216-225.
- Scheffer I., Jones L., Pozzebon M. i soavt. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann. Neurol.* 1995; 38 (4): 633-642.
- Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997; 99: 560-566.
- Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1998; 40: 453-458.
- Roulet-Perez E. R., Davidoff V., Despland P. A., Deonna T. Mental and behavioral deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 1993; 35: 661-674.
- Guerrini R., Belmonte A., Genton P. Antiepileptic drugs-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia*. 1998; 39 (3): 2-10.
- Kholin A. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. (in Russian). 2016; 8 (1): 62-65. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.062-065.
- Kholin A. A., Zavadenko N. N., Il'ina E. S., Fedonjuk I. D., Kolpakchi L. M., Halilov V. S., Kosjakova E. S. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova*. 2013; 113 (4-2): 45-51.
- Kholin A. A., Zavadenko N. N., Fedonjuk I. D., Il'ina E. S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. (in Russian). 2017; 9 (2): 21-28. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.021-028.
- Kholin A. A., Zavadenko N. N., Il'ina E. S., Kolpakchi L. M., Fedonjuk I. D., Esipova E. S. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova*. 2017; 117 (9): 37-42. DOI: 10.17116/jnevro20171179137-42.

Сведения об авторе:

Холин Алексей Александрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; детский невролог, эпилептолог, клинический нейрофизиолог отделения психоневрологии №2 ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России. E-mail: DrKholin@mail.ru.

About the author:

Kholin Aleksei Aleksandrovich – MD, PhD, Neurologist, Neurophysiologist, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, the Pirogov Russian National Research Medical University; Russian Children Clinical Hospital. E-mail: DrKholin@mail.ru.

Коморбидность при синдроме гемиконвульсий- гемиплегии-эпилепсии у детей (описание четырех клинических случаев)

Айвазян С. О.^{1,2,3}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям
имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»
(ул. Авиаторов, 38, Москва 119620, Россия)

² Медицинский центр «Невромед» (Б. Овчинниковский пер., 17/1 стр. 3, Москва 115184, Россия)

³ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, Москва 125047, Россия)

Резюме

Синдром «гемиконвульсии-гемиплегия-эпилепсия» (ГГЭ) является редким последствием фокального эпилептического статуса (ЭС) в детском возрасте. Главным отличительным признаком синдрома является одностороннее поражение головного мозга во время ЭС с последующим развитием гемипареза и фармакорезистентной эпилепсии. Одностороннее поражение мозга при ЭС до настоящего времени не находит однозначного объяснения в связи с чем мы изучали коморбидность у пациентов с ГГЭ, которая предположительно могла быть причиной гемисферного поражения. Цель исследования – анализ сопутствующей патологии у пациентов с ГГЭ, явившейся возможной причиной одностороннего поражения головного мозга. Материал и методы. Были обследованы четыре пациента с синдромом ГГЭ; возрастной диапазон – от 1 года 2 месяцев до 6 лет; три мальчика, одна девочка. Результаты. Течение заболевания у всех пациентов соответствовало критериям ГГЭ, однако обращало на себя внимание наличие коморбидности у всех четырех пациентов: у пациента А.А., 6 лет – гипотиреоз, несколько состояний с нарушением уровня сознания и запахом ацетона изо рта, несколько спонтанных генерализованных судорожных приступов с 11 месяцев; у пациента В.С., 6 лет – адреногенитальный синдром, врожденная глаукома; у пациента Д.Ш., 1 год 10 месяцев – порок сердца, высокая степень стигматизации, подозрение на синдром Вольфа-Хиршхорна; у пациентки В.Х., 3 лет – детский церебральный паралич, постгеморрагическая окклюзионная гидроцефалия. Заключение. С нашей точки зрения, коморбидность могла быть причиной скрытых или явных повреждений одной гемисферы, что может объяснить одностороннее поражение мозга при синдроме ГГЭ.

Ключевые слова

Гемиконвульсии-гемиплегия-эпилепсия, эпилепсия у детей, эпилептический статус.

Статья поступила: 08.12.2017 г.; в доработанном виде: 16.02.2018 г.; принята к печати: 27.03.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Айвазян С.О. Коморбидность при синдроме гемиконвульсий-гемиплегии-эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (1): 73-79. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.073-079.

Comorbidity in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in childrenAyvazyan S. O.^{1,2,3}¹ Voino-Yasenetskii Research & Practical Center for Specialized Medical Care for Children (38 Aviatorov Str., Moscow 119620, Russia)² "Nevromed" Medical Center (17/1-3 B. Ovchinnikovskiy per., Moscow 115184, Russia)³ Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (16 4-ya Tverskaya-Yamskaya Str., Moscow 125047, Russia)**Summary**

*Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE) syndrome is a rare consequence of focal status epilepticus (SE) in childhood. The major discerning feature of the syndrome is the unilateral brain lesion during SE with subsequent development of hemiparesis and drug-resistant epilepsy. The unilateral brain damage in SE is not fully understood. We hypothesized that comorbidity could be the cause of this the hemisphere damage; to that end, we searched for the evidence of comorbidity in patients with HHE. **Objective:** to analyze the concomitant pathology in patients with HHE, which was the possible cause of unilateral brain damage. **Materials and methods.** Four patients with HHE syndrome (aged from 1 year 2 months to 6 years; three boys and a girl) were examined. **Results.** The course of the disease in all patients met the criteria of HHE; various manifestations of comorbidity were found in all four patients. Thus, patient A. A. (6 years old) had hypothyroidism, the history of consciousness loss, acetone smell from the mouth, and spontaneous generalized seizure attacks starting from the age of 11 months. Patient V. S. (6 years old) had adrenogenital syndrome and inborn glaucoma. Patient D. Sh. (1 year 10 months old) had a structural heart defect, a high degree of stigmatization, and suspected Wolf-Hirschhorn syndrome. Patient V. Kh. (3 years old) had cerebral palsy and post-hemorrhagic occlusion hydrocephaly. **Conclusion.** We propose that comorbidity can be the cause of hidden or obvious lesions in one hemisphere, which can explain the unilateral brain damage in HHE syndrome.*

Key words*Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy, epilepsy in children, status epilepticus.***Received:** 08.12.2017; **in the revised form:** 16.02.2018; **accepted:** 27.03.2018.**Conflict of interests**

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

For citationAyvazyan S. O. Comorbidity in the hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in children. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya].* 2018; 10 (1): 73-79 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.073-079.**Corresponding author**

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

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

Введение

Проблема эпилептического статуса (ЭС) у детей не теряет свою актуальность до настоящего времени, а фебрильная инфекция является наиболее частой причиной ЭС в детском возрасте в отличие от взрослых. Помимо генетически детерминированных вариантов ЭС у детей, преимущественно относящихся к спектру GEFS+ (генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс), имеют место такие синдромы с малоизученным патогенезом, как FIRES – синдром эпилепсии, связанной с фебрильной инфекцией и синдром гемиконвульсий, гемиплегии, эпилепсии (ГГЭ).

ГГЭ является редким следствием фокального эпилептического статуса в детском возрасте. Точные уровни заболеваемости в настоящее время неизвестны, однако следует отметить, что заболеваемость в индустриально развитых странах за последние десятилетия значительно снизилась в связи с внедрением

протоколов лечения ЭС, предполагающих раннее использование бензодиазепинов, а также активной иммунизацией детского населения [3]. Так, в одном из исследований было зафиксировано падение заболеваемости с 7,77 до 1,64 на 10000 в год за 11 лет с 1967 по 1978 г. [2]. Ввиду низкой частоты встречаемости синдрома ГГЭ мы вынуждены ограничиться описанием четырех клинических случаев.

Заболевание включает следующую последовательность событий: продолжительный унилатеральный фокальный моторный припадок (ЭС), обычно возникающий на фоне фебрильной температуры во время инфекции, вслед за ним развивается гемиплегия ипсилатерально судорогам, а затем после латентного периода различной продолжительности формируется фармакорезистентная фокальная эпилепсия [1]. Клинические особенности и предполагаемый патогенез, класси-

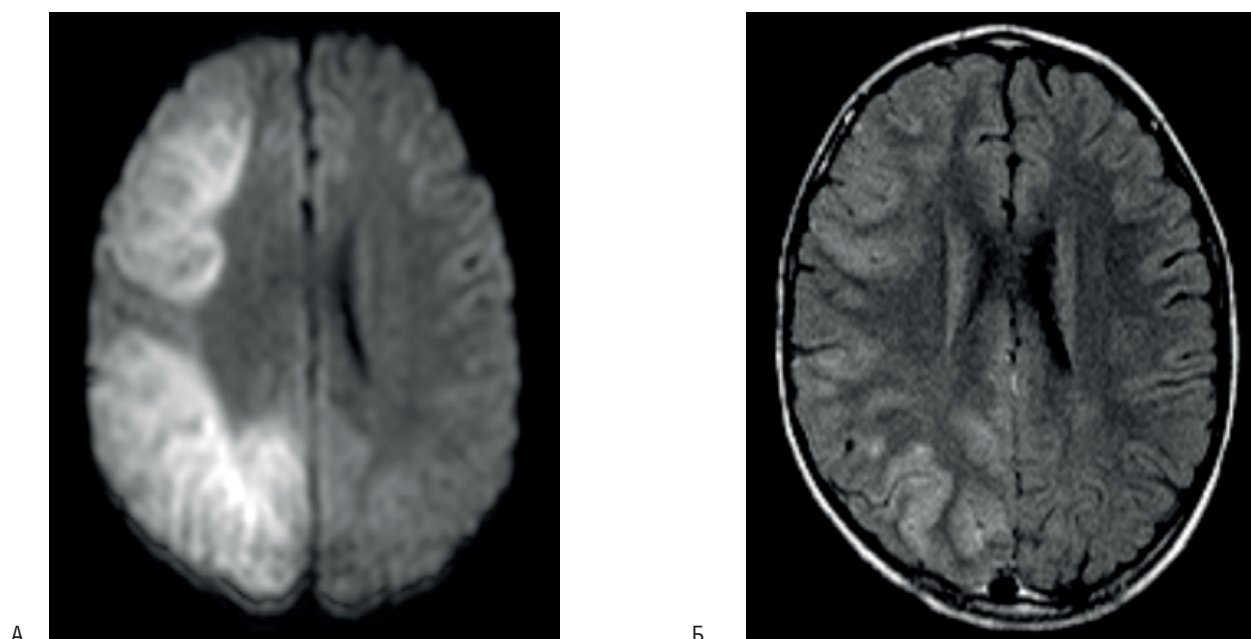


Рисунок 1. Пациент 2, Владимир С. МРТ (А – DWI, Б – FLAIR) инициальная стадия ННЕ, 2-й день после эпилептического статуса. Признаки отека правого полушария: обширные участки гиперинтенсивного сигнала, увеличение объема полушария.

Figure 1. Patient 2, Vladimir S. MRI (A – DWI, Б – FLAIR) initial stage of HNE, the 2nd day after SE. Signs of edema of the right hemisphere: extensive areas of hyperintense signal, an increase in the hemispheric volume.

фикация, течение и прогноз подробно обсуждались в нашей предыдущей статье [6]. В данной работе мы хотим сфокусировать внимание на изучении возможных причин такого непонятного явления, как односторонний эпилептический статус, вызывающий дальнейшее унилатеральное поражение головного мозга, среди которых наиболее веской, с нашей точки зрения, представляется коморбидность, способная вызвать скрытое, нераспознанное, одностороннее повреждение, которое впоследствии играет роковую роль в формировании унилатерального гемисферного поражения.

Цель исследования – анализ сопутствующей патологии у пациентов с ГГЭ, явившейся возможной причиной одностороннего поражения головного мозга.

Материалы и методы

Были обследованы четыре пациента с синдромом ГГЭ в возрасте от 1 года 2 мес. до 6 лет (три мальчика и одна девочка). Всем пациентам проводился длительный видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГ) на оборудовании Nicolet “NicOne” и «Grass Telefactor» (производство США), а также МРТ головного мозга.

Результаты исследования не обобщались и статистические методы не применялись в связи с небольшим количеством пациентов.

Результаты и обсуждение

Ниже мы приводим описание особенностей течения синдрома ГГЭ у наших пациентов.

Пациент 1. Андрей А., 6 лет.

Коморбидность: гипотиреоз; несколько состояний с нарушением уровня сознания и запахом ацетона изо рта; генерализованные судорожные приступы (ГСП) с 11 мес. (1 раз в месяц) до эпилептического статуса.

Эпилептический статус: в 1 год 5 мес. кластер правосторонних гемиконвульсивных приступов на фоне гипогликемической комы продолжительностью 3 ч (по данным выписки), после этого транзиторно утратил навыки, развился правосторонний гемипарез.

Невростатус: правосторонний гемипарез 3б., выраженная задержка психо-речевого развития.

Эпилепсия: фокальная, фармакорезистентная.

Тип приступов: 1. После 1 года 5 мес. – правосторонние гемиконвульсивные; 2. С двух лет – асимметричные эпилептические спазмы; 3. В настоящее время: а) билатеральный тонический с версией глаз и головы вправо; б) билатеральный миоклонический → билатеральный тонический. По данным ВЭЭГ, зона начала приступов отчетливо не определяется, впечатление правополушарного генеза части приступов. Частота приступов – 5-10 в сутки.

ЭЭГ: общее замедление, региональное замедление с эпилептиформной активностью в левой центрально-височной и правой лобно-центральной областях независимо.

МРТ через 1 год после ЭС: левополушарная гемитрофия.

Фармакоанамнез: PB, CZP, VPA, LTG, CBZ, OXC, TPM, LEV, кетогенная диета.

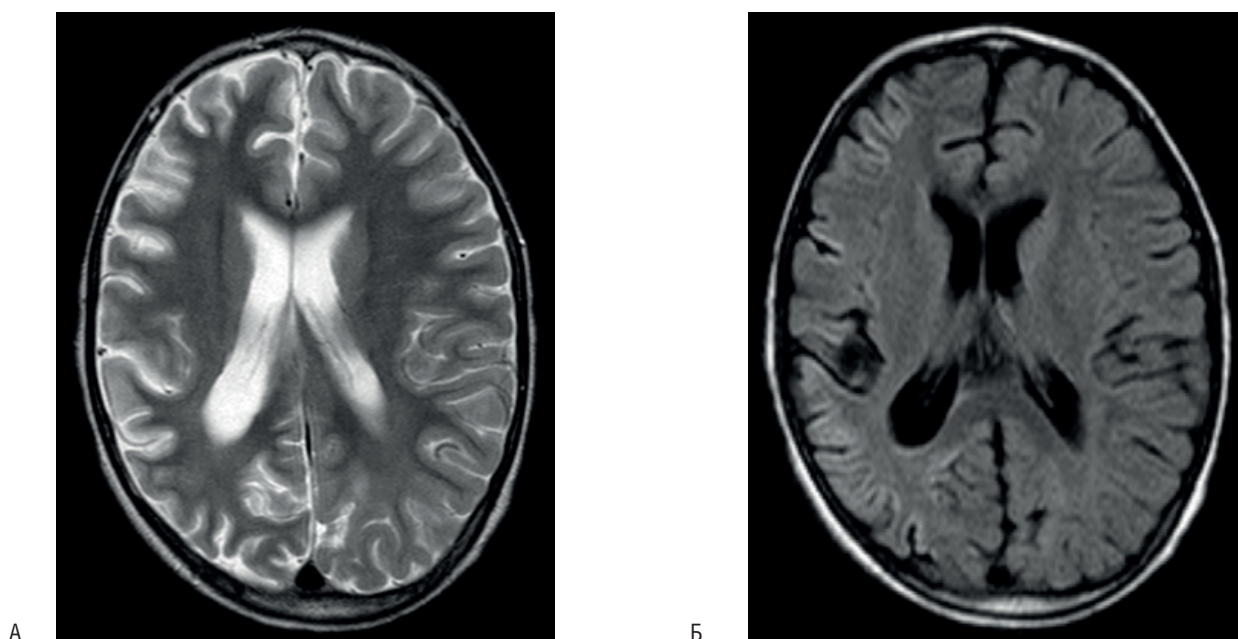


Рисунок 2. Пациент 2, Владимир С. МРТ (А – T2, Б – FLAIR) через 3 мес. после эпилептического статуса. Признаки атрофии правого полушария.

Figure 2. Patient 2, Vladimir S. MRI (A – T2, Б – FLAIR), 3 months after SE. Signs of right hemisphere atrophy.

Пациент 2. Владимир С., 6 лет

Коморбидность: адреногенитальный синдром, врожденная глаукома.

Эпилептический статус: в 5 лет левосторонний гемиконвульсивный на фоне ОРВИ (герпес?) в течение 15 мин., затем развился левосторонний гемипарез 4 б.

Невростатус: левосторонний гемипарез 3,5-4 б., умеренная задержка психоречевого развития.

Эпилепсия – фокальная, фармакорезистентная.

Тип приступов: 1. Асимметричные эпилептические спазмы S>D; 2. Эпилептический спазм → тонический. Частота приступов – 4-15 в сутки.

ЭЭГ: фокус эпилептиформной активности и региональное замедление в правой лобной области, выражена вторичная билатеральная синхронизация.

МРТ: 1. В острый период – признаки отека правого полушария (**рис. 1**); 2. Через 3 мес. – гемиатрофия справа (**рис. 2**).

Фармакоанамнез: VPA, LEV, ETS, CZP, TPM, LCS.

Пациент 3. Дмитрий Ш., 1 год 10 мес.

Коморбидность: порок сердца (дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, недостаточность трикуспидального клапана), оперирован в возрасте 7,5 мес.; высокая степень стигматизации; подозрение на синдром Вольфа-Хиршхорна.

Эпистатус: в 10 мес. после горячей ванны (вода была теплее обычного), правосторонний гемиконвульсивный, продолжительность 1,5 ч, после купирования появился перманентный правосторонний гемипарез.

Невростатус: правосторонний гемипарез 3,5 б., выраженная задержка психоречевого развития.

Эпилепсия – фокальная, фармакорезистентная.

Тип приступов: 1. правосторонние гемиклонические; 2. ГСП. Приступы появились через 2 мес. после эпистатуса. Частота – 1 раз в месяц, кластерами.

ЭЭГ: продолженное замедление в левой лобной области.

МРТ через 4 мес. после ЭС: левополушарная гемиатрофия.

Фармакоанамнез: VPA, OXC.

Пациентка 4. Виктория Х., 3 года 2 мес.

Коморбидность: постгеморрагическая окклюзионная гидроцефалия. Состояние после эндоскопической 3-вентрикулостомии, акведуктопластики, пластики отверстия Мажанди, стентирования кранио-вертебрального перехода. Детский церебральный паралич, двойная гемиплегия, D>S (правосторонний перманентный гемипарез после гемиклонического ЭС). Нарушение психоречевого развития.

Эпистатус: в 2 года 10 мес. на фоне ОРВИ, гемиконвульсивный справа, продолжительность 7 сут. После купирования развился правосторонний гемипарез на фоне двойной гемиплегии.

Невростатус: спастический тетрапарез D>S, выраженная задержка психоречевого развития.

Тип приступов сразу после ЭС: Тонические с гипермоторным компонентом, затем купировались. Частота – ежедневные.

Эпилепсия – фокальная фармакорезистентная. Припадки возникли через 7 мес. после ЭС, несмотря

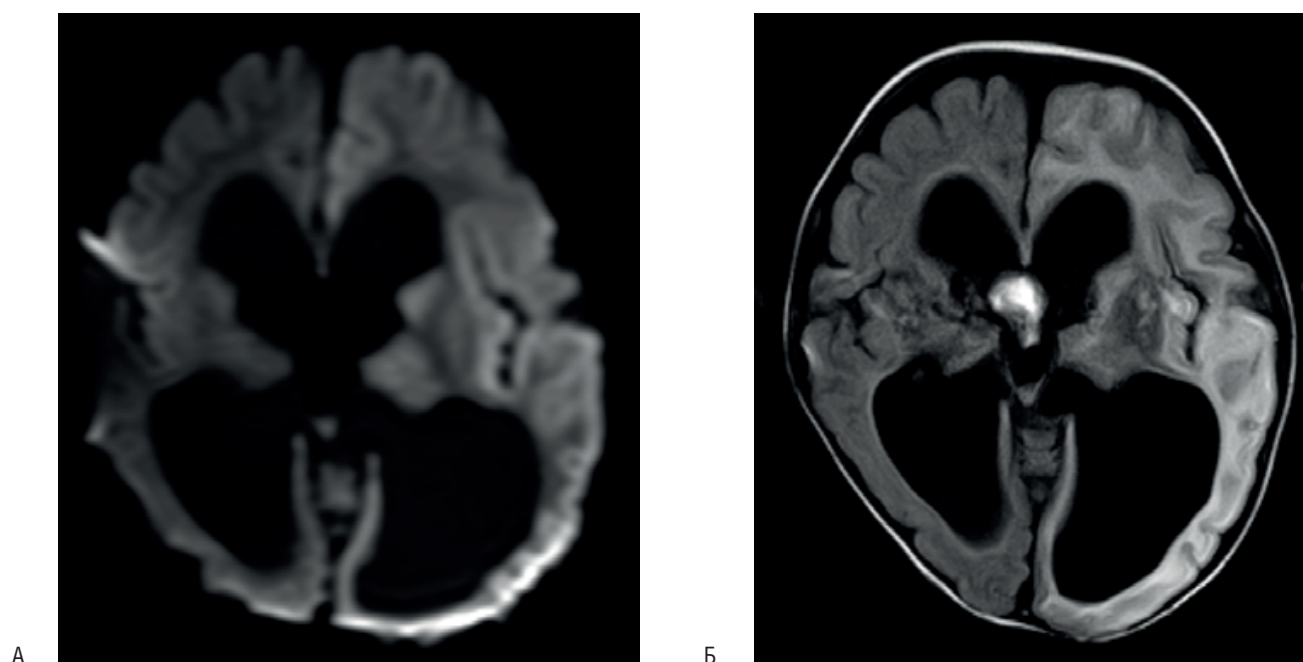


Рисунок 3. Пациентка 4. Виктория Х. МРТ (А – DWI, Б – FLAIR) инициальная стадия ННЕ, 14-й день после начала эпилептического статуса. Признаки отека левого полушария: обширные участки гиперинтенсивного сигнала.

Figure 3. Patient 4. Victoria H. MRI (А – DWI, Б – FLAIR), the initial stage of HNE, the 14th day after the onset of SE. Signs of left hemisphere edema: extensive areas of hyperintense signal.

на непрекращающуюся антиэпилептическую терапию, проводимую с момента ЭС.

ЭЭГ: фокус эпилептиформной активности в центральной вертексной области.

МРТ: 1. В острый период – отек левого полушария (рис. 3); 2. Через 3 мес. – гемиатрофия слева (рис. 4).

Фармакоанамнез: ОХС, СЗР.

В соответствии с вышеуказанной целью мы остановимся преимущественно на исследовании комор-

бидности у четырех пациентов с ГГЭ. Обсуждение провоцирующих факторов, особенностей течения заболевания, методов лечения и исходов у наблюдаемых нами детей было ранее подробно изложено [6].

При анализе анамнеза в первую очередь обращало на себя внимание наличие коморбидности у всех наблюдаемых пациентов. В первом случае это гипотиреоз, несколько состояний с нарушением уровня сознания и запахом ацетона изо рта (возможно

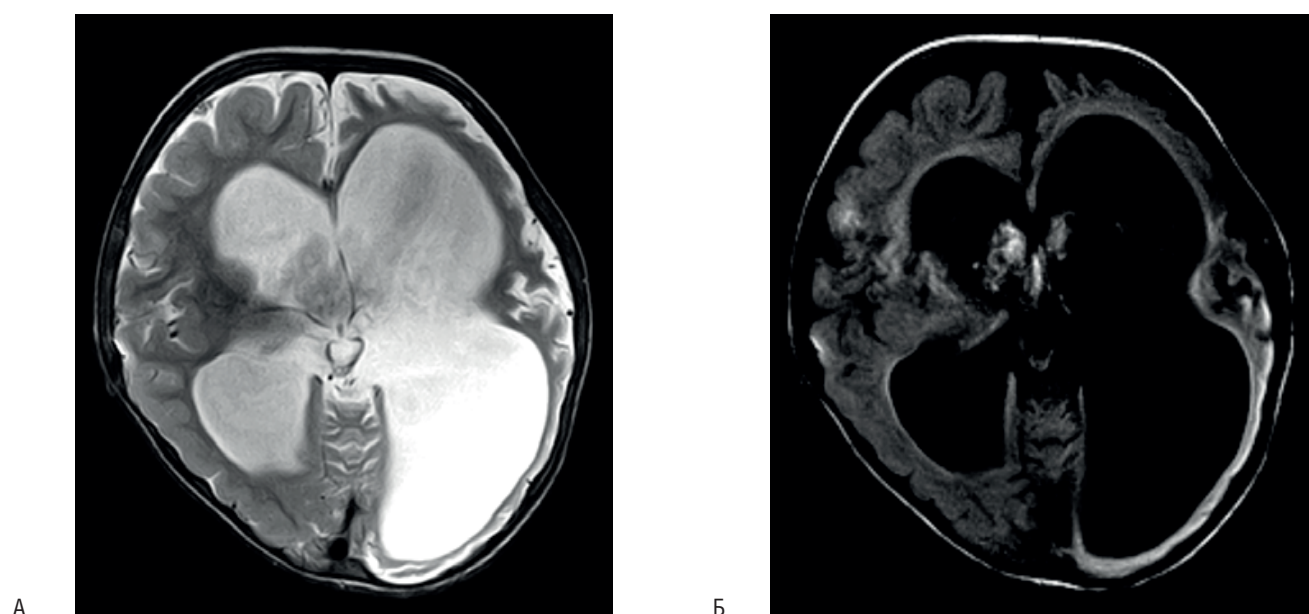


Рисунок 4. Пациентка 4. Виктория Х. МРТ (А – T2, Б – FLAIR) через 3 мес. после эпилептического статуса. Признаки атрофии левого полушария.

Figure 4. Patient 4. Victoria H. MRI (А – T2, Б – FLAIR), 4 months after SE. Signs of left hemisphere atrophy.

в результате гипогликемии), а также несколько генерализованных судорожных приступов в анамнезе до дебюта синдрома ГГЭ. У второго пациента – адреногенитальный синдром, врожденная глаукома. У третьего – комбинированный порок сердца, потребовавший оперативного лечения, высокая степень стигматизации, подозрение на синдром Вольфа-Хиршхорна. И наконец, в четвертом случае – последствия тяжелого перинатального гипоксически-геморрагического поражения ЦНС в виде окклюзионной гидроцефалии, детского церебрального паралича, двояной гемиплегии.

Среди непосредственных причин, а скорее триггеров ЭС в двух случаях мы столкнулись с такими «необычными» провоцирующими факторами, как гипогликемическая кома и перегревание в результате горячей ванны. Принимая во внимание существование эпилептических синдромов, связанных с мутациями в генах SCN1A, PCDH19, POLG, при которых провокация приступов может быть связана исключительно с гипертермией любого происхождения даже без инфекционного процесса, можно предположить, что в нашем наблюдении горячая ванна явилась триггером ЭС.

В мировой литературе существует крайне малое количество публикаций, касающихся коморбидности при ГГЭ. В большинстве из них упоминаются генетические факторы, как возможная причина гемиконвульсивного эпилептического статуса с характерными для ГГЭ последствиями. Так, S. Yamazaki с соавт. (2011) предполагает ассоциацию заболевания с мутацией в гене CACNA1A и возможным церебральным вазоспазмом [4].

Miteff C. L. с соавт. (2015) описали случай синдрома HHE у девочки с микроделечией 16p13.11. Указанный регион 16-й хромосомы включает в себя следующие гены: NOMO1, NPIP, PDXDC1, NTAN1, RRN3, MPV17L, C16orf45, KIAA0430, NDE1, MYH11, FOPNL, ABCC1, ABCC6. Аналогичная микроделечия была обнаружена у неврологически сохранной матери пациентки. В возрасте 17 мес. у девочки возникло пять фебрильных приступов в течение 3 ч с полным восстановлением, без каких-либо последствий. До 23 мес. пациентка развивалась нормально. В возрасте 23 мес. возник фебрильный гемиконвульсивный эпилептический статус с развитием левостороннего гемипареза. МРТ-картина указывала на выраженный отек правого полушария. В связи с неэффективностью интравенозного фенитоина и фенобарбитала была произведена краниотомия с целью декомпрессии. После хирургической декомпрессии было отмечено быстрое восстановление сознания, но сохранился стойкий гемипарез. Приступы не повторялись в течение 4 мес., а далее стали возникать ежедневные левосторонние сложные фокальные припадки. Через 5 мес. при проведении контрольной МРТ была выявлена выраженная правополушарная гемиатрофия. Авторы предполагают связь ГГЭ-синдрома с синдромом микроделечии 16p13.11, который ранее

был описан у пациентов с аутизмом, интеллектуальными нарушениями и возможной эпилепсией [7].

Помимо этого, у части пациентов с ГГЭ обнаруживаются мутации в гене SCN1A. Kim D.W. с соавт. (2013), Sakakibara T. с соавт. (2009) описывают случаи ГГЭ у пациентов с синдромом Драве, акцентируя внимание на том, что оба синдрома имеют ряд сходных клинических проявлений [8,9].

Другая часть публикаций указывает на связь ГГЭ с нарушениями свертывающей системы крови, приводящими к венозному или артериальному тромбозу, как одному из патогенетических механизмов развития синдрома. Mondal R.K. с соавт. (2006) обнаружили врожденный дефицит белка S, представляющего собой витамин K – зависимый антикоагулянтный белок, у 9-летней непальской девочки. Дефицит протеина S связан с высоким риском венозного тромбоза у человека [10]. Помимо этого, Scantlebury M. H. с соавт. (2002) описали двух пациентов с ГГЭ, у которых была обнаружена мутация в гене F5, кодирующем свертывающий фактор V (фактор Leiden), основной плазматический белок, регулирующий свертывание (коагуляцию) крови, выступающий в качестве кофактора при превращении протромбина в тромбин фактором F10. Мутация фактора свертываемости крови V Leiden является наиболее распространенной наследственной причиной венозного тромбоза. В педиатрической популяции указанная мутация ассоциируется с цереброваскулярным тромбозом, церебральным параличом и проэнцефалией у новорожденных. Авторы считают необходимым исследовать фактор свертываемости крови V Leiden у всех пациентов с ГГЭ и при обнаружении мутации проводить профилактическую антикоагулянтную терапию, которая, с их точки зрения, может улучшить долгосрочный прогноз [11].

В качестве возможных причин ГГЭ упоминаются и наследственные обменные заболевания. Lee C. с соавт. (2006) описали типичные проявления ГГЭ у младенца с L-2-гидроксиглутаровой ацидурией [12].

Мы обнаружили два описания ГГЭ у детей с адреногенитальным синдромом. У обоих пациентов эпилептический статус развился на фоне текущей инфекции [13,14]. В нашем наблюдении один 6-летний пациент также страдал адреногенитальным синдромом. Известно, что пациенты с адреногенитальным синдромом имеют риск развития острой энцефалопатии, сопровождающейся коматозным состоянием, явлениями диффузного или очагового отека мозга, рефрактерными судорогами. Lee S. с соавт. (2011) сообщили о трех пациентах, страдающих врожденной гиперплазией коры надпочечников, с остро развившейся энцефалопатией на фоне инфекции. У пациентов отмечалось нарушение сознания и судороги, не купирующиеся введением глюкокортикоидов. МРТ выявила различные варианты поражения белого вещества, схожие с проявлениями энцефалита и синдрома гемиконвульсий-

гемиплегии в одном случае. С точки зрения авторов, МРТ должна выполняться незамедлительно в случае отсутствия эффекта от введения глюкокортикоидов. Требуется дальнейшие исследования для выяснения патогенетических механизмов развития острой энцефалопатии у пациентов с адреногенитальным синдромом [15].

Анализируя коморбидность у наших пациентов, можно предположить, что такие сопутствующие заболевания как гипотиреоз, гипогликемические кризы у одного пациента, синдром Вольфа-Хиршхорна с комбинированным пороком сердца у второго, могли вызвать скрытое, не имеющее клинических проявлений, одностороннее поражение гемисферы, затем явившееся причиной гемиконвульсивного ЭС с односторонним поражением мозга. Один из наших пациентов страдал адреногенитальным синдромом, при котором, как указывалось выше, имеет место достаточно высокий риск развития острой энцефалопатии, в т.ч. в виде гемиконвульсивного эпилептического статуса, что, также возможно, связано с предшествующим скрытым односторонним повреждением гемисферы на фоне гормонального

и метаболического дисбаланса. Последняя пациентка имела явное двустороннее поражение головного мозга с атрофией и глиозом полушарий вследствие перинатального гипоксически-геморрагического поражения ЦНС. При таком характере повреждений головного мозга развитие фокального эпилептического статуса и фокальной эпилепсии вполне вероятно.

Таким образом, наши наблюдения подтверждают предположение Arthuis M., Dulac O. с соавт. (1984) о существовании исходного церебрального поражения, оставшегося «незамеченным» и являющегося причиной унилатерального эпилептического статуса у таких пациентов [5].

Помимо этого, мы считаем, что крайне низкие или неизвестные уровни заболеваемости синдромом ГГЭ в большой степени связаны с недостаточной информированностью врачебного сообщества, особенно реаниматологов и неврологов скоромощных клиник, о существовании указанного синдрома. Надеемся, что со временем нам представится возможность провести анализ заболеваемости, а главное – неидентифицированных причин синдрома ГГЭ на значительно больших популяциях пациентов.

Литература/References:

1. Tenney J. R., Schapiro M. B. Child Neurology: Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology*. 2012; 79; e1-e4.
2. Chauvel P., Dravet C. The HHE syndrome. In: Roger J., Bureau M., Dravet C. et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood, and Adolescence*. Montrouge: John Libbey Eurotext. 2005; 277-293.
3. Auvin S., Devisme L., Maurage C. et al. Neuropathological and MRI findings in an acute presentation of hemiconvulsion-hemiplegia: a report with pathophysiological implications. *Seizure*. 2007; 16: 371-376.
4. Yamazaki S., Ikeno K., Abe T. et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CACNA1A S218L mutation. *Pediatric Neurol*. 2011; 45: 193-196.
5. Arthuis M., Dulac O., Aubourg P., Chécoury A., Devictor D., Plouin P. Convulsive status epilepticus in infants. Semiologic, etiologic and prognostic aspects. *Bull Acad Natl Med*. 1984 Oct-Nov; 168 (7-8): 779-86.
6. Ayvazyan S. O. Syndrome "hemiconvulsions-hemiplegia-epilepsy". *The Journal "Quantum Satis"*. 2017; 1 (2): 25-34 (in Russian).
7. Miteff C. I., Smith R. L., Bain N. L., Subramanian G., Brown J. E., Kamien B. 16p13.11 microdeletion in a patient with hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: a case report. *J Child Neurol*. 2015 Jan; 30 (1): 83-6.
8. Kim D. W., Lim B. C., Kim K. J., Chae J. H., Lee R., Lee S. K. Low incidence of SCN1A genetic mutation in patients with hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Epilepsy Res*. 2013 Oct; 106 (3): 440-5.
9. Sakakibara T., Nakagawa E., Saito Y., Sakuma H., Komaki H., Sugai K., Sasaki M., Kurahashi H., Hirose S. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia*. 2009 Sep; 50 (9): 2158-62.
10. Mondal R. K., Chakravorty D., Das S. Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy syndrome and inherited protein S deficiency. *Indian J Pediatr*. 2006 Feb; 73 (2): 157-9.
11. Scantlebury M. H., David M., Carmant L. Association between factor V Leiden mutation and the hemiconvulsion, hemiplegia, and epilepsy syndrome: report of two cases. *J Child Neurol*. 2002 Sep; 17 (9): 713-7.
12. Lee C., Born M., Salomons G. S., Jakobs C., Woelfle J. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome as a presenting feature of L-2-hydroxyglutaric aciduria. *J Child Neurol*. 2006 Jun; 21 (6): 538-40.
13. Vestergaard M., Uldall P. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in a girl with adrenogenital syndrome. *Ugeskr Laeger*. 2014 Dec 15; 176 (51).
14. Serino D., Camassei F. D., Delalande O., Marras C. E., Specchio N., Vigeveno F., Fusco L. Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy syndrome associated with inflammatory-degenerative histopathological findings in child with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 May; 18 (3): 416-9.
15. Lee S., Sanefuji M., Watanabe K., Uematsu A., Torisu H., Baba H., Kira R., Takada Y., Ishizaki Y., Toyoshima M., Aragaki F., Hata D., Hara T. Clinical and MRI characteristics of acute encephalopathy in congenital adrenal hyperplasia. *J Neurol Sci*. 2011 Jul 15; 306 (1-2): 91-3.

Сведения об авторе:

Айвазян Сергей Оганесович – к.м.н., доцент кафедры неврологии детского возраста ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ; Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы; Тел.: +7(495)7309847 (48, 52, 54); МЦ «Невромед»; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава РФ.

About the author:

Ayvazyan Sergey Oganosovich – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Neurology of Childhood, GBOU DPO RMAPO, Ministry of Healthcare of RF; Research & Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow Department of Healthcare. Tel.: +7(495)7309847 (48, 52, 54); "Nevromed" Medical Center; Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation E-mail: info@nevromed.ru.

© Коллектив авторов, 2018
DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.080-085

ISSN 2070-4909

Особенности биоэлектрической активности мозга у детей с идиопатической эпилепсией

Маджидова Ё. Н.¹, Абдуллаева М. И.²

¹ Ташкентский Педиатрический Медицинский институт
(ул. Богишамол, 243, г. Ташкент 100140, Юнусабадский район, Узбекистан)

² Андижанский государственный медицинский институт
(ул. Атабекова, 1, г. Андижан 170100, Узбекистан)

Резюме

Цель – изучить особенности биоэлектрической активности мозга у детей с идиопатической эпилепсией. **Материалы и методы.** С помощью клиничко-неврологических и нейрофизиологических методов обследовано 60 детей (32 (53%) мальчика, 28 (47%) девочек) в возрасте от 5 до 10 лет. **Результаты.** Среди больных 1-й группы 14 (24%) страдали абсансной формой эпилепсии, в то время как у остальных 26 (43%) пациентов наблюдались тонико-клонические приступы. У больных 2-й группы 20 (33%) наблюдалась роландическая эпилепсия. **Заключение.** Результаты рутинного ЭЭГ позволили даже при наличии скудных клинических данных дифференцировать типы приступов при идиопатической эпилепсии у детей.

Ключевые слова

Генерализованные приступы, психо-эмоциональные нарушения, детская эпилепсия.

Статья поступила: 25.12.2017 г.; в доработанном виде: 26.01.2018 г.; принята к печати: 14.03.2018 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

Маджидова Ё. Н., Абдуллаева М. И. Особенности биоэлектрической активности мозга у детей с идиопатической эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 80-85. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.080-085.

Brain bioelectric activity in children with idiopathic epilepsy

Majidova Yo. N.¹, Abdullayeva M. I.²

¹ Tashkent pediatric medical institute (243 Bogishamol Str, Tashkent 100140, Yunusabadsii raion, Uzbekistan)

² Andijan State Medical Institute (1 Atabekova Str., Andizhan 170100, Uzbekistan)

Summary

The aim was to study the bioelectrical activity of the brain in children with idiopathic epilepsy. Using clinical, neurological and neurophysiological methods, we examined 60 children (32 boys, 53% and 28 girls, 47%) aged 5 to 10 years old. Results. In group 1, 14 children (24%) were found to suffer from absence epilepsy, while the remaining 26 patients (43%) had tonic-clonic seizures. In group 2, 20 cases (33%) of rolandic epilepsy were diagnosed. The results demonstrate that having even few clinical data, it is possible to discern between different types of seizures in children with idiopathic epilepsy by using a routine EEG analysis.

Key words

Generalized seizures, psychological emotional disorders, pediatric epilepsy.

Received: 25.12.2017; in the revised form: 26.01.2018; accepted: 14.03.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Majidova Yo. N., Abdullayeva M. I. Brain bioelectric activity in children with idiopathic epilepsy. Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 2018; 10 (1): 80-85 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.080-085.

Corresponding author

Address: 1 Atabekova Str., Andizhan 170100, Uzbekistan.

E-mail address: m.abduulayeva2010@gmail.com (Abdullayeva M. I.).

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, проявляющееся повторными непровоцированными приступами с нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, когнитивных, психических функций, обусловленных чрезмерными нейрональными разрядами в сером веществе коры головного мозга [3,4,10]. В настоящее время эпилепсия является самым распространенным пароксизмальным нарушением церебральных функций в общей и детской популяциях [1,2,5].

Представленное определение содержит в себе два важных положения: 1) только повторные приступы являются основанием для установления диагноза эпилепсии; 2) к эпилепсии относятся спонтанные, не провоцируемые приступы (исключение составляют рефлекторные формы, например, фотосенситивная эпилепсия) [1,3,4,8]. Не являются эпилепсией фебрильные судороги, а также судороги, возникающие при острых заболеваниях головного мозга (например, при энцефалите, субдуральной гематоме, остром нарушении мозгового кровообращения и пр.) [2,3,5,11].

Действующая классификация эпилептических синдромов констатирует, что существует несколько форм эпилепсии (синдромов), имеющих свои закономерности течения и прогноз развития в зависимости от того, какие электрические разряды происходят в коре головного мозга, где они располагаются, как распространяются, трансформируются и какие приступы при этом появляются у пациента [1,4,12]. В изучении эпилепсии значительную роль играют методы нейровизуализации (КТ, МРТ с высоким разрешением, ПЭТ, СPECT), цифровая ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинг. На сегодняшний день приблизительно 65% случаев эпилепсии полностью излечимы, в 20% случаев это достигается хирургическими методами. Изменилось и отношение к пациентам, улучшилась их социальная адаптация [2,4,9]. Тем не менее до настоящего времени многие механизмы патогенеза этого тяжелого заболевания не изучены; имеется большое количество атипичных форм, значительно затрудняющих точную диагностику; по-прежнему остаются некурабельными некоторые

резистентные формы эпилепсии. Распространенность эпилепсии в общей популяции достигает 0,5-0,75%, а в детской – 1%. У 75% больных эпилепсия дебютирует в детском и подростковом возрасте, являясь одним из самых частых патологических состояний детской неврологии [7].

Все формы эпилепсии по этиологии подразделяются на идиопатические, симптоматические и криптогенные. Для идиопатических форм специфичны нормальный интеллект, отсутствие очаговых симптомов и структурных изменений головного мозга у больного, а также наследственная предрасположенность [3,6]. Этиология обусловлена прежде всего каналопатиями – генетически детерминированной диффузной нестабильностью мембран нейронов. Идентифицированы гены трех главных моногенно наследуемых форм эпилепсии: аутосомно-доминантной лобной эпилепсии с ночными пароксизмами (локусы 20q13.2 и 15q24), доброкачественных семейных судорог новорожденных (локусы 20q13.2 и 8q24) и генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс (19q13.1, мутация гена SCN1B; 2q21-q33, мутация гена SCN1A). Другие формы детерминированы несколькими генами (полигенное наследование) [4,8,9]. К ним относятся юношеская миоклоническая эпилепсия, роландическая эпилепсия, доброкачественная эпилепсия младенчества и др. С практической точки зрения, необходимо помнить, что если один из родителей болен идиопатической эпилепсией, вероятность рождения больного ребенка составит не более 10% [2,3,4].

Цель исследования – изучить особенности биоэлектрической активности мозга у детей с идиопатической эпилепсией.

Материалы и методы

С помощью клинико-неврологического и нейрофизиологического метода обследовано 60 детей (32 (53%) мальчика, 28 (47%) девочек) в возрасте от 5 до 10 лет (в среднем 7,5 лет), которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в Областной психоневрологической больнице, а также в отделении детской неврологии Областного многопрофильного детского медицинского центра с 2016

по 2017 г. Всех больных разделили на две группы, в зависимости от формы идиопатической эпилепсии: в 1-ю группу входили 40 (67%) больных, у которых была генерализованная форма идиопатической эпилепсии, во 2-ю группу – 20 (33%) больных, у которых была фокальная форма идиопатической эпилепсии. Проводили комплексное исследование с использованием неврологических и нейрофизиологических методов. Неврологический статус исследовали по общепринятой методике. ЭЭГ проводили аппаратом Нейрон-спектр-2 (Нейрософт, Россия).

Результаты и обсуждение

Результаты нашего исследования позволяют предположить наличие особенностей биоэлектрической активности мозга при различных типах приступов идиопатической эпилепсии у детей.

Изучение анамнеза показало, что у 24 (40%) больных определилась наследственная предрасположенность к данному заболеванию. У 36 (60%) больных наследственная отягощенность не определена.

Среди больных 1-й группы 14 из них (24%) страдали абсансной формой эпилепсии, в то время как у остальных 26 (43%) пациентов наблюдался тонико-клонические приступы (рис. 1). Приступ у больных с абсансной формой продолжался в среднем 3-7 сек., с частотой в среднем 2-3 раза в день. При тонико-клонической форме частота приступов не превышала 2-3 раз в мес., продолжительность составляла 2-3 мин. После приступа наблюдалось мышечная гипотония, оживление сухожильных рефлексов.

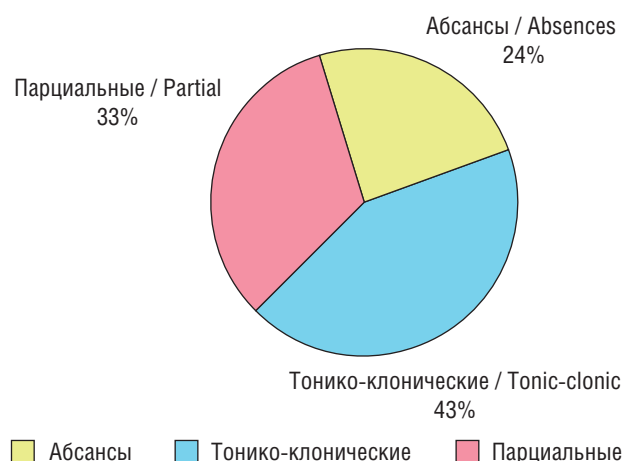


Рисунок 1. Распределение больных по типам приступов.

Figure 1. Stratification of patients by type of seizure.

У 30% больных отмечалась непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

У больных 2-й группы (33%) наблюдалась роландическая эпилепсия с частотой 2 раза в год, продолжительностью 1 мин. (см. рис. 1), простые фокальные приступы, возникающие при пробуждении – 80%, при засыпании – 20%. Приступ начинался с соматосенсорной ауры: ощущение покалывания, онемение с одной стороны в области языка, десны. Затем своеобразные горловые звуки; отмечалась гиперсаливация, а также психо-эмоциональные изменения в виде капризности, плаксивости.

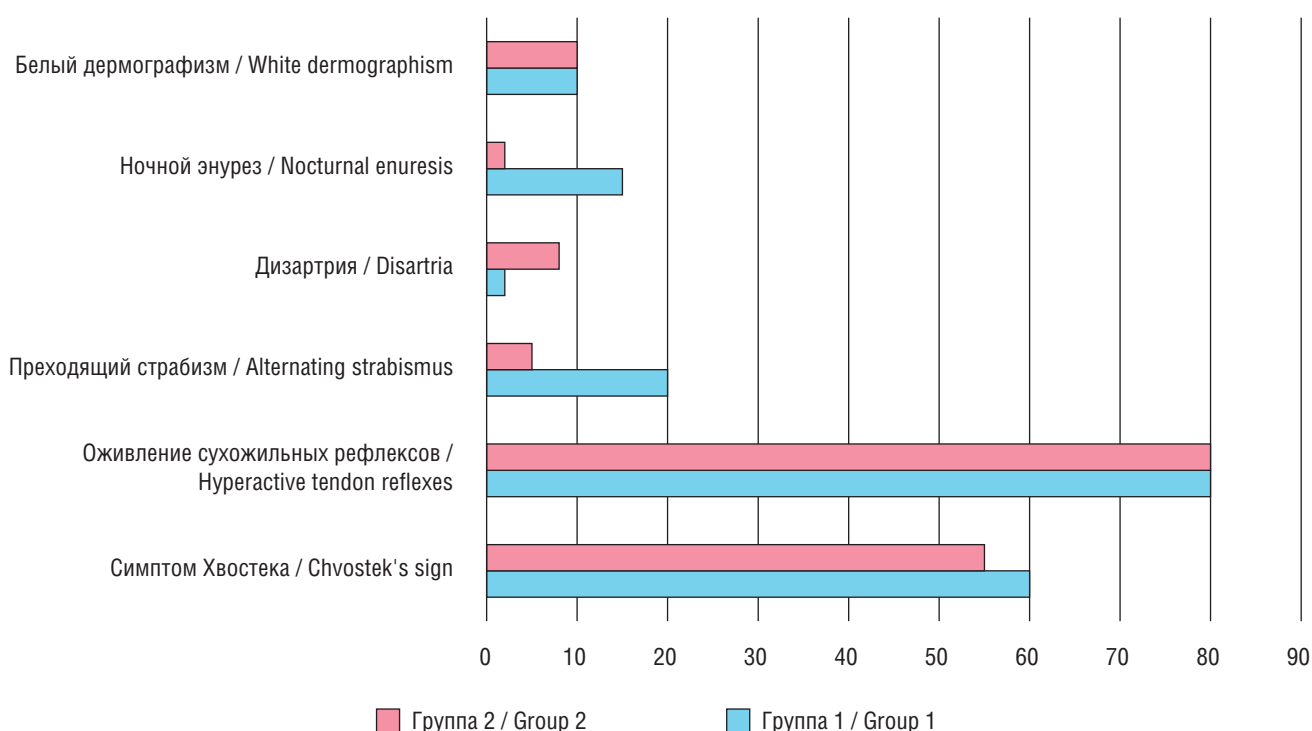


Рисунок 2. Особенности неврологической симптоматики у больных с идиопатической эпилепсией.

Figure 2. Neurologic symptoms in patients with idiopathic epilepsy.

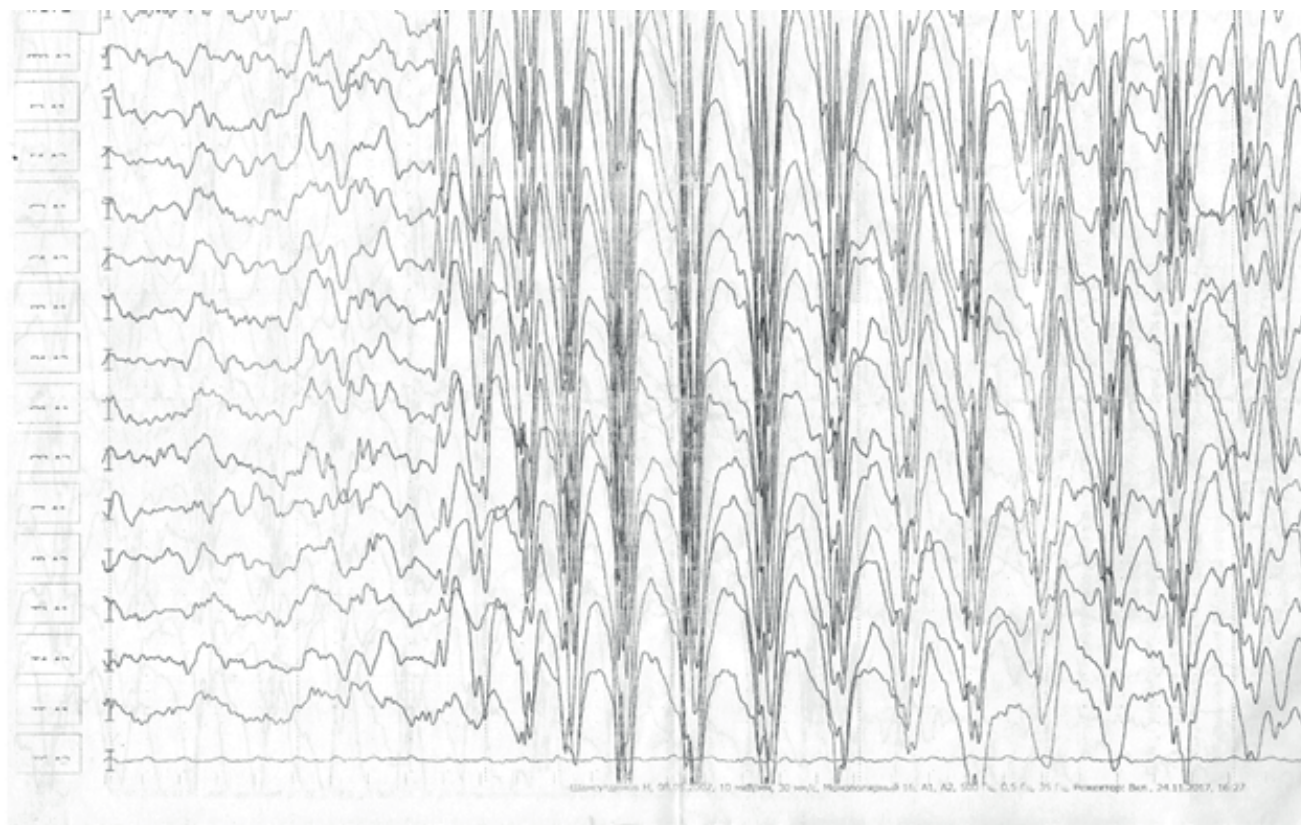


Рисунок 3. ЭЭГ-картина во время приступа у больного С., 5 лет, с абсансной эпилепсией.

Figure 3. A seizure episode EEG record in patient S., 5 years old with absence epilepsy.

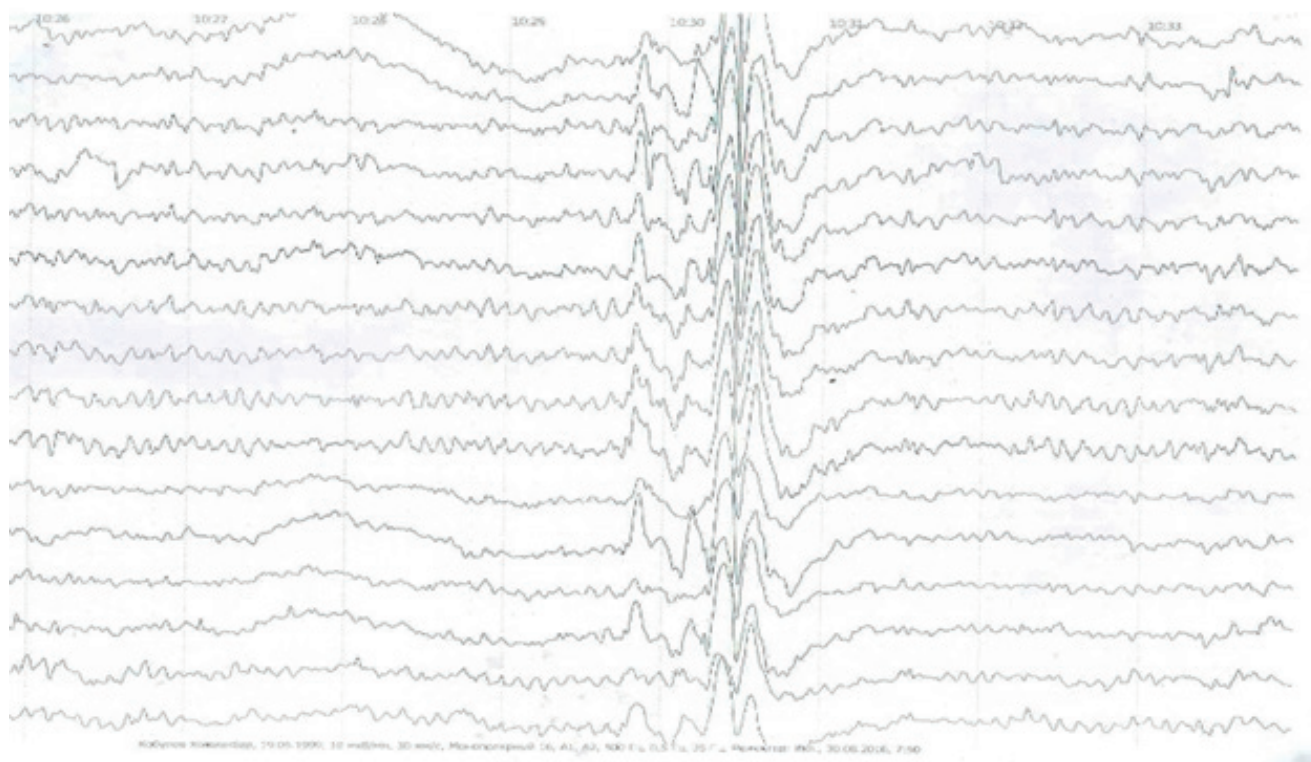


Рисунок 4. ЭЭГ-картина с генерализованными тонико-клоническими приступами у больного Д., 6 лет, в межприступном периоде.

Figure 4. EEG of generalized tonic-clonic seizures in patient D., 6 years old, in the interictal period.

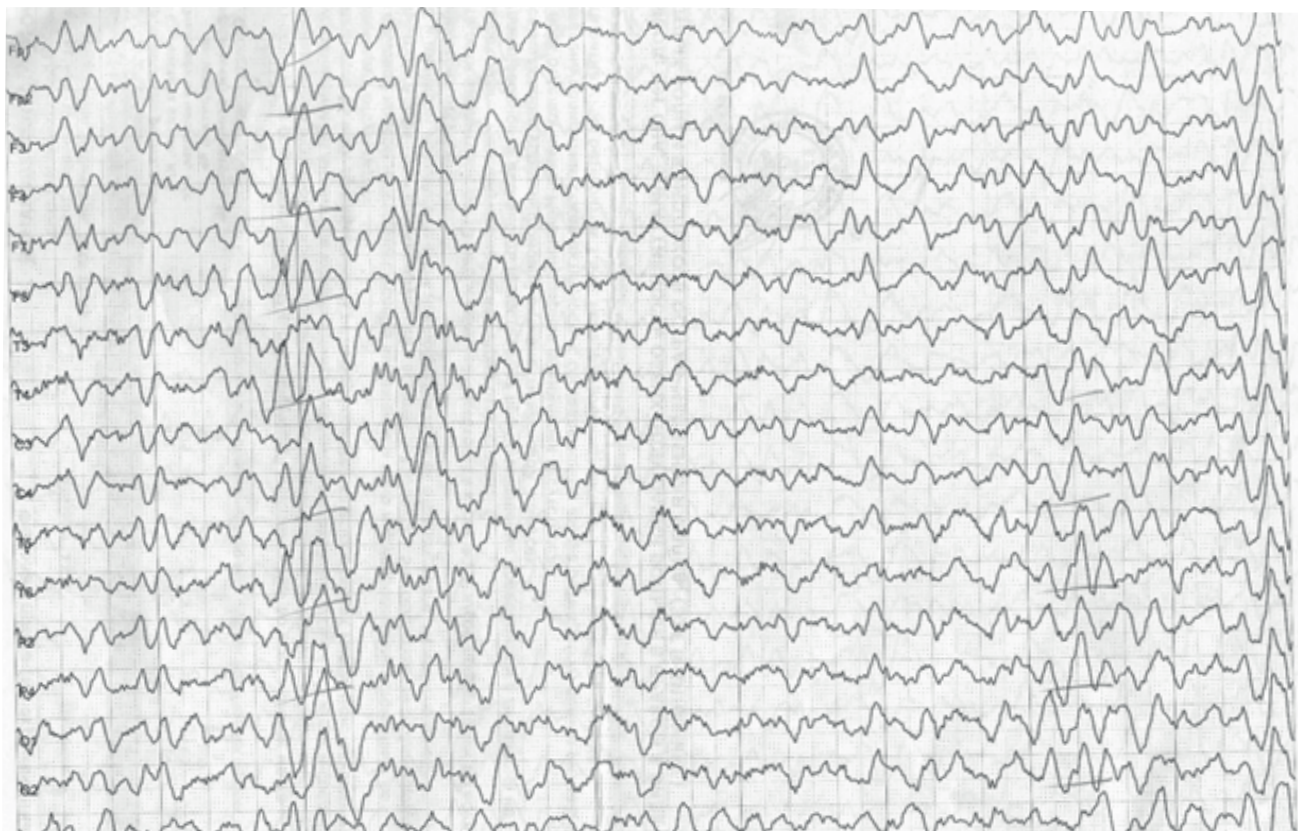


Рисунок 5. ЭЭГ-картина в межприступном периоде парциальной эпилепсии у пациента М., 7 лет.

Figure 5. EEG pattern of partial epilepsy in the interictal period; patient M., 7 years old.

Исследования неврологического статуса позволили выявить у значительного числа детей с идиопатической эпилепсией характерные симптомы: Хвостека(+), после приступа в течение 10 дней – оживление сухожильных рефлексов, преходящий страбизм, дизартрия, вздрагивание во сне, ночной энурез, белый дермографизм (**рис. 2**).

У больных с абсансной формой идиопатической эпилепсии на ЭЭГ при проведении гипервентиляции появлялись продолженные генерализованные разряды пик-волновой активности с частотой 3 Гц и более (**рис. 3**).

У 50% больных с генерализованными приступами ЭЭГ в межприступном периоде – нормальная. У остальных в межприступном периоде наблюдался короткий генерализованный пик-волновой разряд. Для тонической фазы генерализованных приступов характерно появление на ЭЭГ диффузного, нарастающего по амплитуде быстрого ритма с частотой 18-40 Гц, постепенно замедляющегося до 10 Гц. Во время клонической фазы данный ритм постепенно замещался генерализованной пик-волновой активностью. В фазе постприступной релаксации доминирующей была диффузная дельта-активность; региональные феномены отсутствовали (**рис. 4**).

У больных с парциальной формой эпилепсии изменение на ЭЭГ в межприступном периоде определялось в 90% случаев, типичный паттерн-комплекс

острая-медленная волна. Начальный компонент обычно состоял из трехфазной острой волны с последующей медленной волной (**рис. 5**).

Выводы:

1. ЭЭГ-исследование позволяет отличить типы приступов, а именно – при генерализованных (абсансной и тонико-клонической формах) в межприступном периоде ЭЭГ наблюдаются непостоянные изменения, в большинстве своем – отсутствие эпилептической активности.

2. Из анамнестических и клиническо-неврологических данных было выявлено, что у пациентов с генерализованной (абсансной, тонико-клонической) и парциальной формами идиопатической эпилепсии есть множество общих характерных свойств: возраст начала частота приступов и др. Однако неврологическая симптоматика превалирует у пациентов с генерализованными формами эпилепсии по сравнению с парциальными. В то же время при парциальных приступах и в момент приступа, и в межприступном периоде определяется отчетливая эпилептическая активность.

3. Проведенные исследования, даже при наличии скудных клинических данных, позволяют дифференцировать типы приступов при идиопатической эпилепсии у детей по рутинной ЭЭГ.

Литература:

1. Маджидова Ё.Н., Халилова А.Э., Шарипова Н.Р. Выявление факторов риска симптоматической эпилепсии при вторичных энцефалитах. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (4): 50-54.
2. Мухин К.Ю., Петрухин Ф.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М. 2000; 623 с.
3. Петрухин А.С. Детская неврология. Т. 2. М. 2009; 426-430.
4. Петрухин Ф.С. Эпилептология детского возраста. М. 2000; 319.

5. Шамансуров Ш. Ш., Студеникин В. М. Неврология раннего детства. Ташкент. 2010; 165 с.
6. Aicardi J., Chevrie J. J. Convulsive status epilepticus in infants and children. *Epilepsia*. 1970; 11: 187-197.
7. Aminoff M. J., Simon R. P. Status epilepticus: causes, clinical features, and consequences in 98 patients. *Am. J. Med.* 1980; 69: 657-666.
8. Cascino G. D., Hesdorffer D., Logroscino G., Hauser W. A., Morbidity of nonfebrile status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Epilepsia*. 1998; 39(8): 829-832.

9. Cockerel O. C., Walker S. M., Sander J. W., Shorvon S. D. Complex partial status epilepticus: a recurrent problem. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 835-837.
10. Sander J. W. A. S., Hart Y. M., Trevisol-Bittencourt P. S. Absence status. *Neurology*. 1990; 406: 1010.
11. Shorvon S. D. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge. 1994.
12. Wasterlain C. G., Treiman D. M. Status epilepticus: mechanisms and management. London. 2006.

References:

1. Madzhidova E. N., Khalilova A. E., Sharipova N. R. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 6 (4): 50-54.
2. Mukhin K. Yu., Petrukhin F. S. Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnostics, therapy [*Idiopaticheskie formy epilepsii: sistematika, diagnostika, terapiya* (in Russian)]. Moscow. 2000; 623 s.
3. Petrukhin A. S. Pediatric neurology [*Detskaya nevrologiya* (in Russian)]. T. 2. Moscow. 2009; 426-430.
4. Petrukhin F. S. Epileptology of childhood [*Epileptologiya detskogo vozrasta* (in Russian)]. Moscow. 2000; 319.

5. Shamansurov Sh. Sh., Studenikin V. M. The neuroscience of early childhood [*Nevrologiya rannego detstva* (in Russian)]. Tashkent. 2010; 165 s.
6. Aicardi J., Chevrie J. J. Convulsive status epilepticus in infants and children. *Epilepsia*. 1970; 11: 187-197.
7. Aminoff M. J., Simon R. P. Status epilepticus: causes, clinical features, and consequences in 98 patients. *Am. J. Med.* 1980; 69: 657-666.
8. Cascino G. D., Hesdorffer D., Logroscino G., Hauser W. A., Morbidity of nonfebrile status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Epilepsia*. 1998; 39(8): 829-832.
9. Cockerel O. C., Walker S. M., Sander J. W., Shorvon S. D. Complex partial status

- epilepticus: a recurrent problem. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 835-837.
10. Sander J. W. A. S., Hart Y. M., Trevisol-Bittencourt P. S. Absence status. *Neurology*. 1990; 406: 1010.
11. Shorvon S. D. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge. 1994.
12. Wasterlain C. G., Treiman D. M. Status epilepticus: mechanisms and management. London. 2006.

Сведения об авторах:

Маджидова Ёкутхон Набиевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики, Ташкентский Педиатрический Медицинский институт; зам. председателя ассоциации неврологов Узбекистана. E-mail: madjidova1@yandex.ru.

Абдуллаева Муаззам Илхомидиновна – ассистент кафедры неврологии, Андижанский государственный медицинский институт. E-mail: m.abduulayeva2010@gmail.com.

About the authors:

Majidova Yoquthon Nabievna – MD, PhD, Professor, Head, Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent pediatric medical institute, Deputy Chair of the Association of Neurologists of Uzbekistan. E-mail: madjidova1@yandex.ru.

Abdullaeva Muazzam Ilkhomidinovna – MD, Assistant, Department of Neurology, Andijan State Medical Institute. E-mail: m.abduulayeva2010@gmail.com.

© Михаловска-Карлова Е.П., 2018
DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.086-095

ISSN 2077-8333

Вклад российской клинической медицины в становление биомедицинской этики

Михаловска-Карлова Е.П.

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»
(ул. Воронцово Поле, 12-1, Москва 105064, Россия)**

Резюме

Несмотря на то, что биоэтика как направление сформировалась на рубеже 60-70-х годов прошлого века, этическая составляющая отечественной медицины была сильной её стороной с самого начала её становления. Выдающиеся врачи С.Г. Зыбелин, П.Д. Вениаминов, М.Я. Мудров, Е.О. Мухин, Ф.П. Гааз, Н.И. Пирогов, В.С. Соловьев, А.Е. Кожевников, С.С. Корсаков, В.В. Вересаев, В.М. Бехтерев, В.Ф. Войно-Ясенецкий, Н.Н. Петров, Е.К. Сепп, А.М. Вейн, В.А. Карлов, Н.Н. Яхно и многие другие сделали вклад в становление биоэтики в нашей стране. Российская Противозепилептическая Лига (РПЭЛ) много внимания уделяет вопросам, связанным с биоэтикой: в частности, уделяется внимание разработке подходов к применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков), адаптирована классификация эпилепсии, подготовлен ряд важных для охраны здоровья нации резолюций, реализуется медико-социальная программа для пациентов и их родственников «Внимание – эпилепсия!». Основная задача программы – улучшить состояние здоровья и повысить качество жизни пациентов, страдающих эпилепсией, а также помочь им в адаптации в обществе.

Ключевые слова

Биоэтика, биомедицинская этика, Российская Противозепилептическая Лига, РПЭЛ, дженерики, оригинальные препараты, образовательные программы, медико-социальные программы.

Статья поступила: 26.01.2018 г.; **в доработанном виде:** 28.02.2018 г.; **принята к печати:** 29.03.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Михаловска-Карлова Е.П. Вклад российской клинической медицины в становление биомедицинской этики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 86-95. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.086-095.

Contribution of Russian clinical medicine to the development of biomedical ethics

Mikhailovska-Karlova E. P.

National Research Institute of Public Health named after N. A. Semashko (12-1 Vorontsovo pole Str., Moscow 105064, Russia)

Summary

Bioethics as a discipline emerged at the turn of the 1960s and 1970s; from the start, the ethical component of Russian medicine played an important role in the development of bioethics. The outstanding surgeons and physicians S. G. Zybelin, P. D. Veniaminov, M. Ya. Mudrov, E. O. Mukhin, F. P. Gaas, N. I. Pirogov, V. S. Soloviev, A. E. Kozhevnikov, S. S. Korsakov, V. V. Veresaev, V. M. Bekhterev, V. F. Voyno-Yasenetsky, N. N. Petrov, E. K. Sepp, A. M. Wayne, V. A. Karlov, N. N. Yakhno and many others contributed to the formation of bioethics in Russia. The Russian Antiepileptic League pays high attention to issues related to bioethics; among them, the use of original and reproduced drugs (generics), the updated classification of epilepsy, the adoption of resolutions important for the national health, as well as the medical and social program

«Attention – epilepsy!» for patients and their families. The main objective of the Program is to improve the health and quality of life in patients suffering from epilepsy, and to facilitate their adaptation to the society.

Key words

Bioethics, biomedical ethics, Russian Antiepileptic League, generics, original drugs, educational programs, medical and social programs.

Received: 26.01.2018; in the revised form: 28.02.2018; accepted: 29.03.2018.

Conflict of interests

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

For citation

Mikhailovska-Karlova E. P. Contribution of Russian clinical medicine to the development of biomedical ethics. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2018; 10 (1): 86-95 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.086-095.

Corresponding author

Address: 12-1 Vorontsovo pole Str., Moscow 105064, Russia.

E-mail address: mikhailovska@gmail.com (Mikhailovska-Karlova E.P.).

Под биоэтикой принято понимать «исследование человеческого поведения в науках о жизни и здравоохранении в свете моральных ценностей и принципов» [1]. В биоэтике речь идёт не о корпоративных, а об общечеловеческих моральных ценностях и универсальных этических принципах [2,3]. Следовательно, понятия биоэтики и биомедицинской этики полностью не совпадают. Биомедицинская этика есть исследование человеческого поведения в медицине и здравоохранении в свете моральных ценностей и принципов биоэтики и медицинской профессии [4-6]. Поэтому врач должен руководствоваться Ценностями и принципами биоэтики и своей профессии.

Поскольку биоэтика как социальный институт, область исследований и учебная дисциплина сформировалась на рубеже 60-70-х годов XX века в США и постепенно распространялась по миру, она встречала сопротивление, особенно в странах с тоталитарным устройством, в том числе в СССР. Основным аргумент сторонников этой позиции – её чуждость русской этической традиции в медицине. Между тем, даже беглый ретроспективный взгляд на историю развития клинической медицины в России говорит об обратном.

Этическая составляющая отечественной медицины была сильной её стороной с самого начала её становления. Объясняется это тем историческим фактом, что в России медицина изначально формировалась как клиническая дисциплина. Российская терапевтическая школа всегда отличалась высоким уровнем клиницизма, а клиницизм требует от врача не только высокого уровня знаний в области медицины, но и высокой нравственной планки [7]. Последнее невозможно без доверительных отношений между врачом и больным, которые складываются только на основе взаимного сотрудничества и уважения достоинства каждого из субъектов лечебного

процесса. Неслучайно лучшие представители отечественной медицины уже на заре её формирования поставили проблему истинного достоинства врача в зависимость от его отношения к больному. Более того, они центрировали лечебный процесс на больном. Первыми русскими профессорами в Московском университете были Семен Герасимович Зыбелин и Петр Дмитриевич Вениаминов [8]. Зыбелин занял кафедру теоретической медицины в 1765 г., а с 1777 г. читал лекции по практической медицине. По их инициативе возникло течение в пользу преподавания на русском языке. Огромны заслуги Семёна Герасимовича Зыбелина в создании литературного русского медицинского языка. До С.Г. Зыбелина и П.Д. Вениаминова в Московском Университете все предметы преподавались на латинском и французском языках. «Распространение наук, без обилия, чистоты, словом без приведения в совершенство природного языка, трудно или невозможно», – писал Зыбелин в письме Дашковой. С.Г. Зыбелин умер в 1802 г. и его кафедру занял его ученик Ф.П. Политковский. После его выхода в отставку в 1809 г. по конкурсу был избран М.Я. Мудров. Медицинская наука того времени была несовершенной как на западе, так и в России. Профессор Военно-медицинской Академии в Петербурге Буш писал в 1812 г., что в Западной Европе полно шарлатанов, которые скитаются из города в город в роли докторов. В России даже в Московском университете преподавание медицинских дисциплин преимущественно носило демонстративный характер, никаких клиник не существовало. Но в хирургических училищах и госпитальных школах дело было лучше. В Лефортовской Госпитальной Школе уже в 1760 г. учащиеся обучались у постели больных и получали неплохую практическую подготовку.

Выпускники Московского университета оказались не хуже подготовлены, чем Медико-хирургической

академии. Это проявилось в годы Отечественной войны 1812 г. Русские врачи пребывали в Европе в 1813-1814 гг. Иностранцы отмечали, что студенты Московского университета и военно-медицинских академий оказались высоко морально устойчивыми и достаточно подготовленными врачами. В Европе стали признавать, что образование и клиническая подготовка русских врачей находятся на высоком уровне и они могут с успехом соперничать с врачами Западной Европы. Авторитет русской медицины значительно вырос. В 1813 г. М.Я. Мудров в речи к врачам-участникам Отечественной войны говорил: «Вашими подвигами, Вашим рвением, Вашим беспорочным поведением Вы превзошли наши надежды и венчали честь место образования и покрыли его славой и доблестями» [9].

Исполняя закон Гипократа, блестяще соединял медицину с мудростью гениальный московский врач Ефим Осипович Мухин – хирург, анатом, физиолог, гигиенист, один из основоположников анатомо-физиологического направления в русской медицине, учения о ведущей роли головного мозга в физиологических и патологических процессах, пропагандист и организатор оспопрививания в России, создавший крупную школу русских врачей и анатомов, своим примером вовлекший в медицину юного Николая Пирогова.

Общественно-филантропическое начало у русских врачей получило яркое выражение в их героическом поведении во время борьбы с эпидемиями чумы и холеры. От холеры погиб М.Я. Мудров, а Е.О. Мухин в результате тяжелого течения заболевания едва не погиб. Также оно проявлялось в безвозмездном лечении неимущих больных, чем славилась и любимый врач «первопрестольной» Мудров, и «друг страждущих» Мухин, и виднейшие хирурги Н.Ф. Арендт в Петербурге, Ф.И. Иноземцев и А.И. Поль в Москве, а также многие другие клиницисты Москвы и Петербурга» – отмечает известный историк медицины В.И. Бородулин [10].

Высшим воплощением этого начала стали жизнь и судьба врача-филантропа «святого доктора» Гааза (1780-1853). У него было два имени – Фридрих Йозеф и Федор Петрович, так как он был немец и католик, родившийся недалеко от Кельна, но почти полвека прожил в православной Москве. Да так прожил, что, когда умер, соединил обе эти конфессии христианства. Его похоронили на московском Немецком кладбище и, провожая его туда, плакали и русские, и немцы, плакала вся Москва – около 20 тысяч москвичей шли за гробом, а в православных церквях, с разрешения митрополита, служили панихиды по католику.

Как главврач московских тюрем, Ф.П. Гааз с 1828 г. добился улучшения содержания заключенных, организации на свои средства тюремной больницы (1832), школ для детей арестантов и полицейской больницы для бесприютных (москвичи звали её «Гаазовской»). Девиз всей его жизни «Спешите делать



Рисунок 1. Матвей Яковлевич Мудров (23.03.1776-08.07.1831).

Figure 1. Matvey Yakovlevich Mudrov (23 March 1776 – 8 July 1831).



Рисунок 2. Ефрем Осипович Мухин (1766-1850).

Figure 2. Efrem Osipovich Mukhin (1766-1850).



Рисунок 3. Федор Петрович Гааз (1780-1853).

Figure 3. Fedor Petrovich Haas (1780-1853).

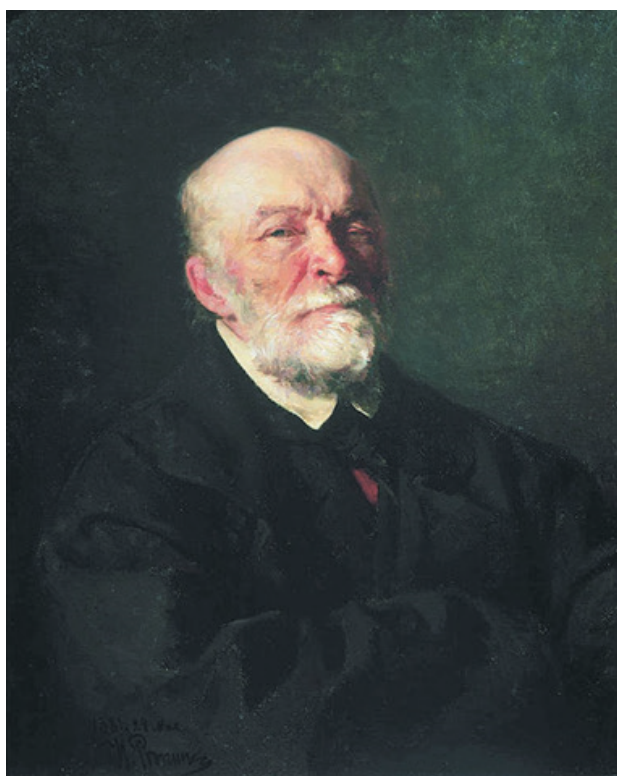


Рисунок 4. Николай Иванович Пирогов – самый удивительный гений русской клинической медицины (1810-1881).

Figure 4. Nikolai Ivanovich Pirogov – the most amazing genius of Russian clinical medicine (1810-1881).

добро!» остался потомкам на памятнике в Москве во дворе бывшей «Гаазовской больницы» (1909). Ф. П. Гааз лечил бесплатно бедняков: в московскую поговорку вошло: «У Гааза нет отказа». «Гааз ... сделал один и, не имея никакой власти, кроме силы убеждения, более, чем после него все комитеты и лица, власть имевшие», – писал в 1868 г. «Русский вестник». О нём писали А. И. Герцен, А. П. Чехов и М. Горький, книга А. Ф. Кони с 1897 по 1914 г. издавалась пять раз [11].

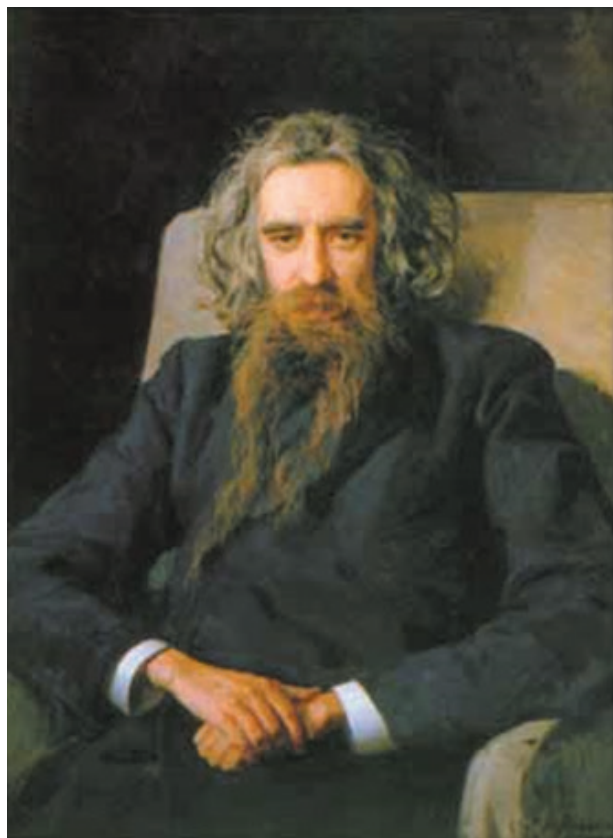


Рисунок 5. В. С. Соловьёв (1853-1900).

Figure 5. V.S. Solov'ev (1853-1900).

Выдающийся гений русской клинической медицины Н. И. Пирогов писал: «В воспоминании сохранилось у меня... с каким рвением и юношеским пылом я всецело отдался изучению хирургической анатомии и производству операций над трупами и живыми животным. Однажды, я помню, это равнодушие моё к мукам животных при вивисекциях поразило меня самого. И в последние годы я ни за что бы не решился на те жестокие опыты над животными, которые я некогда производил так усердно и так равнодушно. Это своего рода *memento mori*» [12]. Не это ли побудило Пирогова к развитию знаменитой «Ледяной анатомии», по словам петербуржцев, «хирурга от бога» Ильи Васильевича Буяльского в работе «Иллюстрированная топографическая анатомия распилов, проведенных в трех направлениях, через замороженное человеческое тело» (1843-1848), когда биоэтики ещё не было и в помине?

Русская Земская медицина в целом являла собой уникальную систему «попечения о народном здравии». Объективировать нравственность, сделать её общим делом попытались Земства через реализацию идеи справедливости в медицине. Ещё Мудров в своей практической деятельности неразрывно связывал «истинное достоинство» врача с принципом справедливости. Эта этическая традиция, концептуально оформленная В. С. Соловьёвым, блестяще была продолжена и развита земской медициной.



Рисунок 6. Антон Павлович Чехов (1860-1904).

Figure 6. Anton Pavlovich Chekhov (1860-1904).

Та самоотверженность, с которой земские врачи с 1864 г., восстанавливая справедливость, «делали благо», оказывая медицинскую помощь сельскому населению (а впоследствии и фабрично-заводским рабочим), позволила создать уникальную систему «попечения о народном здравии». Эта система, именуемая «русской земской медициной, будучи сложным и глубоко национальным явлением, создала, по словам приват-доцента С.А. Якобсона «неизвестный на западе тип врача-организатора, общественного деятеля и в некоторых случаях специалиста в клинической медицине». Не случайно земский врач и великий русский писатель А.П. Чехов считал профессию врача подвигом.

Земская медицина представляла собой прообраз институциональной справедливости. Уже второй съезд земских врачей Московской губернии в сентябре 1877 г. поставил в практическую плоскость принцип справедливости в медицине, единогласно постановив: «За использование на кроватях в земских сельских лечебницах, равно как и в уездных городских земских больницах, ... не должно быть устанавливаемо никакой платы с местного сельского населения». Платное лечение постепенно, в одних уездах раньше, в других позже, было отменено. Такое пони-



Рисунок 7. Алексей Яковлевич Кожевников (1836-1902).

Figure 7. Alexei Yakovlevich Kozhevnikov (1836-1902).

мание справедливости очень близко по содержанию, которое вкладывает сегодня биоэтика в понятие институциональной справедливости [13,14].

В работе Земских учреждений активно участвовал основатель Московских неврологической и психиатрической школ А.Я. Кожевников. Выпускник медицинского факультета Московского университета, он в 1869 г. возглавил первую в мире самостоятельную кафедру нервных и душевных болезней. Активно участвовал в работе земских учреждений. А.Я. Кожевников являлся организатором и учредителем Пироговского общества, московского общества невропатологов и психиатров при Московском Университете. Л.О. Даркшевич вспоминал о лекциях самого Алексея Яковлевича: «Его аудитория всегда была полна. К лекциям он всегда готовился как к священнодействию; больного, которого он намеревался показать слушателям, он изучал всесторонне и тогда только читал на нём, когда основательно знал, с чем он имеет дело; тончайший и самый строгий анализ болезненных явлений, несокрушимая логичность выводов делали его лекции увлекательными».

Гениальный ученик А.Я. Кожевникова С.С. Корсаков – один из основоположников нозологического направления и московской научной школы психиа-



Рисунок 8. Сергей Сергеевич Корсаков (1854-1900).

Figure 8. Sergey Sergeevich Korsakov (1854-1900).

тров. Он сформулировал свои знаменитые пять систем гуманного обращения с больными: морального влияния, не стеснения, открытых дверей, рабочего режима, постельного режима.

В 1901 г. в журнале «Мир божий» печатаются «Записки врача» земского врача В.В. Смидовича под псевдонимом В.В. Вересаев. Автор указывал: «Пора уже обществу принять собственные меры к ограждению своих членов от ревнителей науки, забывшими о различии между людьми и морскими свинками»; «Естественно ...вопрос о правах человека перед посягающею на эти права медицинскою наукою неизбежно становится коренным, центральным вопросом врачебной этики» [15]. Таким образом, еще в начале XX века Вересаев фактически предложил ввести этический общественный контроль в медицине. Много лет назад были написаны русским земским врачом и писателем эти слова! А актуальны и сегодня, потому что проблема осталась нерешённой. Каковы же пути её решения?

Об одном из путей, пожалуй, самом важном, писал ещё в XIX веке русский философ Владимир Соловьев: «Нравственность должна стать общим делом». В практическую плоскость в неврологии его попытался перевести великий Бехтерев. Создавая



Рисунок 9. Викентий Викентьевич Вересаев (Смидович) (1867-1945).

Figure 9. Vikenti Vikentievich Veresaev (Smidovich) (1867-1945).



Рисунок 10. Владимир Михайлович Бехтерев (1857-1927).

Figure 10. Vladimir Mikhailovich Bekhterev (1857-1927).

Российскую Противозепилептическую Лигу (РПЭЛ), он сформулировал следующие задачи, которые она должна была решать:

- Содействие строительству клиник для лечения больных эпилепсией в России, в частности первой в Петербурге Эпилептологической клиники при Психоневрологическом институте; накопление материалов по статистике, лечению и признанию больных эпилепсией.



Рисунок 11. Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий – Святитель Лука (1877-1961).

Figure 11. Valentin Feliksovich Voino-Yasensky – Archbishop Luke (1877-1961).

- Изучение вопросов патогенеза и терапии эпилепсии, а также экспериментально-психологического исследования болезни.
- Выработка классификации эпилепсии.
- Организация пересмотра охраны правового положения больных эпилепсией и т.д.

В числе задач Лиги было так называемое «призрение больных эпилепсией». По сути, это идея социального сопровождения пациента, реализовавшаяся в биоэтике к 1997 г. только как этическое сопровождение. Термин «призрение» являлся в некотором роде русским аналогом английского «care» (то есть забота). Он означал не единовременный акт оказания какой-либо помощи или какого-либо её направления, (например, лекарственного обеспечения), а длительный процесс (возможно на всю оставшуюся жизнь) создания для больного всесторонних условий, которые позволили бы ему реализовать себя в социуме и не чувствовать себя ущербным в жизни. Сегодня эту функцию должно выполнять этическое сопровождение – составная часть этического контроля в биомедицине. Механизм этического контроля впервые был разработан и введён Конвенцией по биоэтике Совета Европы только в 1997 г.



Рисунок 12. Николай Николаевич Петров (1876-1964).

Figure 12. Nikolai Nikolaevich Petrov (1876-1964).

Другую задачу Лиги – «охрану правового положения больных эпилепсией» – можно считать предтечей принципа «достоинство и права человека» современной биоэтики (Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека ЮНЕСКО 2005 г.). Так закладывалась Бехтеревым этическая традиция в российской неврологии – биоэтики ещё не было, а биоэтические представления уже формировались и закладывались в основы традиции. И требование высочайшего уровня профессионализма от врача и центрированности на больном, было им выражено лаконично, но весьма категорично: «Если после посещения больного врачом больному не стало лучше, это не врач».

Необходимо отметить, что это было время чудовищной дискриминации людей с эпилепсией: их презрительно называли «эпилептиками». Только спустя 80 лет, в 1990 г. ILAE (International League Against Epilepsy – Международная Противозэпилептическая Лига) провозгласила кампанию «Эпилепсия из тени!», а в 1997 г. ВОЗ и ILAE объединили свои усилия в инициативе «Из мрака на свет».

Механизм этического контроля был разработан и предложен Конвенцией Совета Европы «Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с ис-

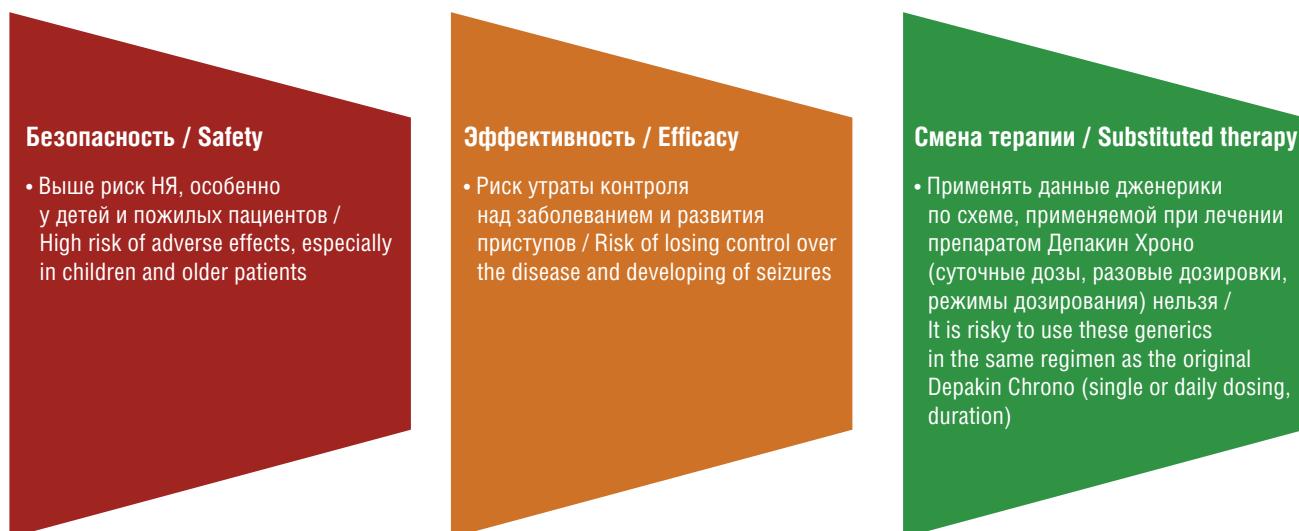


Рисунок 13. Рекомендации экспертного совета Российской Противоэpileптической Лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эpileпсии: чем отличаются оригинальный – референтный препарат и воспроизведенный препарат (дженерик).

Figure 13. Recommendations of the expert council of the Russian Antiepileptic League on the use of original and reproduced drugs (generics) for the treatment of epilepsy: the difference between the original (reference) and the reproduced drug (generic).

Положения и рекомендованные меры:

1. У пациентов любого возраста, страдающих разными формами эpileпсии и находящихся в ремиссии, следует избегать замены препарата в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН), включая замену лекарственной формы. Замена может повлечь за собой возобновление приступов, возникновение нежелательных явлений и социальные последствия для пациента.
2. Замена лекарственного препарата в рамках одного МНН у пациентов любого возраста, страдающих разными формами эpileпсии и находящихся в ремиссии, также является неоправданной и с экономической точки зрения, в связи с возрастанием затрат на медицинскую помощь и увеличением не прямых расходов.
3. С учетом особенностей лечения эpileпсии у детей при назначении противоэpileптических препаратов, например, вальпроевой кислоты, рекомендуется отдавать предпочтение гранулированным лекарственным формам пролонгированного действия, показанным к применению у пациентов старше 6 месяцев.
4. В связи с тем, что терапия различными лекарственными формами противоэpileптических препаратов в рамках одного МНН имеет клинически значимые различия, а также связана с риском развития неблагоприятных явлений, необходимо обеспечить наличие данных препаратов в клинической практике с невозможностью их автоматической замены. С этой целью рекомендуется использовать существующие регуляторные механизмы, например, регламентированные статьей 27.1 ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств».

Рисунок 14. Резолюция заседания рабочей группы Российской Противоэpileптической Лиги (РПЭЛ).

Figure 14. Resolution of the working group meeting of the Russian Antiepileptic League.

пользованием достижений биологии и медицины» (Конвенция о правах человека в биомедицине). Впоследствии утвердилось название «Конвенция по биоэтике». Дело в том, что по решению Парламентской ассамблеи Совета Европы (1991) Конвенцию разработал европейский Комитет экспертов по биоэтике. Только в 1997 г. её принял Совет Европы. Недопущение стигматизации и дискриминации больных провозглашено ООН принципом биоэтики в документе

ЮНЕСКО «Всеобщая Декларация по биоэтике и правам человека» в 2005 г.

Этические традиции Российской медицины сохранялись и развивались и в советское время. Примером высокой духовности и самопожертвования является жизнь и деятельность земского врача – богослова профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, архиепископа Симферопольского и Крымского. Ни политические репрессии и мучения, ни 11 лет тюрем и лагерей

не смогли помешать ему выполнить в полной мере свой профессиональный и человеческий долг врача.

Вклад в развитие хирургической деонтологии сделал Николай Николаевич Петров – Российский и советский хирург, один из основоположников отечественной онкологии, чл.-корр. АН СССР (1939), академик АМН (1944). В частности, им предложен в 1939 г. принцип информированного согласия.

Достойные продолжатели этической традиции – Е. К. Сепп (1878-1957) и его ученики: создатель новых направлений «медицина сна», «неврология неспецифических структур» академик РАМН, Заслуженный деятель науки РФ, профессор Первого МГМУ им. И. М. Сеченова А. М. Вейн (1928-2003), чл.-корр. РАН, Заслуженный деятель науки РФ, профессор МГМСУ им. А. И. Евдокимова В. А. Карлов; академик РАН, профессор, директор НОК центра неврологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Н. Н. Яхно.

Под эгидой Всероссийского общества неврологов и Российской Противозипелитической Лиги (РПЭЛ) разработаны Рекомендации о применении оригинальных и воспроизведенных препаратов (рис. 13), адаптирована Классификация эпилепсии, и подготовлен также ряд резолюций (рис. 14), важных для охраны здоровья нации [16-23].

Под эгидой РПЭЛ при поддержке компании Санофи (Франция) проводятся цикл образовательных мероприятий для пациентов и их родственников «Внимание – эпилепсия!». Основная задача Програм-

мы – улучшить состояние здоровья и повысить качество жизни пациентов, страдающих эпилепсией, а также помочь им в адаптации в обществе. Работает интернет-сайт <http://www.epilepsyinfo.ru>, доступны приложение для мобильных устройств «ЭпиДень», которое предоставляет пациенту дополнительную возможность следить за своим здоровьем, помогает контролировать соблюдение назначенного курса лечения, сохранять информацию о самочувствии и приступах и отправлять готовые отчеты лечащему врачу.

Доклады по этическим проблемам неврологии и эпилептологии Россия регулярно представляет на Международных Конгрессах (2013-2017). Ряд из них отмечены экспертами оргкомитетов в числе лучших.

С 2001 г. биоэтика введена в ГОС РФ и преподается во всех высших и средних специальных учебных медицинских заведениях России. Проблемы биоэтики обсуждаются на всех Международных форумах РПЭЛ, Балтийских конгрессах и Школах по детской неврологии, на конгрессах и конференциях НАБИ.

Президент Российской Федерации В. В. Путин подписал 29 мая 2017 г. Указ № 240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства» [24]. Для неврологии и эпилептологии это очень важный указ: ведь дети с заболеваниями нервной системы, эпилепсии в особенности, являются одной из самых уязвимых групп пациентов.

Литература:

1. Reich W. T. Encyclopedia of Bioethics. In 4 Vol. The Free Press. 1978.
2. Понкин И. В., Понкина А. А. Производство «дизайнерских эмбрионов»: правовой и биоэтический аспекты. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (3): 50-58. DOI:10.17749/2313-7347.2017.11.3.050-058.
3. Понкина А. И., Понкин И. В. Сурrogатное материнство – правовые и биоэтические рефлексии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10 (2): 70-76. DOI:10.17749/2313-7347.2016.10.2.070-076.
4. Мишаткина Т. В. Биомедицинская этика. Учебное пособие. Минск. 2003.
5. Силуянова И. В. Биоэтика в России: ценности и законы. Москва. 2001; 18: 218-221.
6. Богачева О. В., Григоров В. Э. Репутационный индекс как инструмент обеспечения взаимосвязи результатов научной деятельности с бюджетным финансированием. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 8 (3): 31-42. DOI:10.17749/2070-4909.2015.8.3.031-042.
7. Федосеев Г. Б., Трофимов В. И. Отечественный клиницизм и его применение. Клиническая медицина. 2016; 94 (9): 705-710.
8. Фисенко В. П., Бондарчук Н. Г. Становление и развитие фармакологии в Первом МГМУ имени И. М. Сеченова. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 2: 88-96.
9. Мудров М. Я. Слово о благочестии и нравственных качествах гиппократова врача. Речь, произнесенная 13 октября 1813 г. при открытии медицинского факультета.
10. Бородулин В. И. История Клинической Медицины от истоков до середины 19-го века. М. 2008; 152.
11. Кони А. Ф. Федор Петрович Гааз. Рипол Классик. 1897.
12. Пирогов Н. И. Вопросы жизни. Дневник старого врача (юбилейное издание, посвященное 200-летию со дня рождения НИ Пирогова). Иваново. 2008; 427.
13. Сорокина Т. С. Земская медицина приоритет России. Земский врач. 2010; 1: 7-10.
14. Rawls J. A theory of justice. Cambridge. Mass.: Harvard University. 1971.
15. Вересаев В. В. Записки Врача. Мир Божий. 1903; 265 с.
16. Рекомендации экспертного совета Российской Противозипелитической Лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (джереников) для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3 (1): 17-19.
17. Толкачева Д. Г., Торгов А. В., Маргазова А. С. Обзор зарубежных подходов к государственному регулированию цен на воспроизведенные лекарственные препараты. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (4): 15-24. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.4.015-024.
18. Резолюции VII Всероссийского Конгресса пациентов. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (4): 54-63.
19. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной Противозипелитической 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.
20. Резолюция заседания Рабочей Группы Российской Противозипелитической Лиги. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8 (3): 84-85.
21. Резолюция заседания Рабочей Группы Российской Противозипелитической Лиги. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8 (4): 109-111.

22. Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г., Авакян Г.Н., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б., Гурьева И.В., Табеева Г.Р., Мосолов С.Н., Абузарова Г.Р., Бурд С.Г., Крупницкий Е.М. Резолюция экспертов по рациональному использованию антиконвульсантов в клинической практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7 (4): 72-75.

23. Резолюция экспертного совета российской противозепитической лиги по итогам работы совещания, посвященного проблеме рационального использования габапентиноидов в современной эпилептологии (24 июня 2017 г., Москва). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (4): 106-108.

24. Указ Президента Российской Федерации от 29 мая 2017 года № 240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства». Российская Газета. 29.05.2017.

References:

1. Reich W. T. Encyclopedia of Bioethics. In 4 Vol. The Free Press. 1978.
2. Ponkin I. V., Ponkina A. A. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* (in Russian). 2017; 11 (3): 50-58. DOI:10.17749/2313-7347.2017.11.3.050-058.
3. Ponkina A. I., Ponkin I. V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2016; 10 (2): 70-76. DOI:10.17749/2313-7347.2016.10.2.070-076.
4. Mishatkina T. V. Biomedical Ethics. Tutorial [*Biomeditsinskaya etika. Uchebnoe posobie*] (in Russian). Minsk. 2003.
5. Siluyanova I. V. Bioethics in Russia: Values and Laws [*Bioetika v Rossii: tsennosti i zakony*] (in Russian). Moscow. 2001; 18: 218-221.
6. Bogacheva O. V., Grigorov V. E. *FARMAKO-EKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* (in Russian). 2015; 8 (3): 31-42. DOI:10.17749/2070-4909.2015.8.3.031-042.
7. Fedoseev G. B., Trofimov V. I. *Klinicheskaya meditsina* (in Russian). 2016; 94 (9): 705-710.
8. Fisenko V. P., Bondarchuk N. G. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* (in Russian). 2016; 2: 88-96.
9. Mudrov M. Ya. A word about the piety and moral qualities of a hippocratic doctor. Speech delivered on October 13, 1813 at the opening of the medical faculty [*Slovo o blagochestii i npravstvennykh kachestvakh gippokratova vracha. Rech', proiznesennaya*

10. Borodulin V. I. The history of Clinical Medicine from the sources to the middle of the 19th century [*Istoriya Klinicheskoi Meditsiny ot istokov do serediny 19-go veka*] (in Russian). Moscow. 2008; 152.
11. Koni A. F. Fedor Petrovich Gaaz (in Russian). Ripol Klassik. 1897.
12. Pirogov N. I. Questions of life. Diary of the old doctor (anniversary edition dedicated to the 200th anniversary of the birth of NI Pirogov) [*Voprosy zhizni. Dnevnik starogo vracha (yubileinoe izdanie, posvyashchennoe 200-letiyu so dnya rozhdeniya NI Pirogova)*] (in Russian). Ivanovo. 2008; 427.
13. Sorokina T. S. *Zemskii vrach*. 2010; 1: 7-10.
14. Rawls J. A theory of justice. Cambridge. Mass.: Harvard University. 1971.
15. Veresae V. V. Doctor's Notes. *Mir Bozhii* (in Russian). 1903; 265 s.
16. Recommendations of the expert Council of the Russian Antiepileptic League on the use of original and reproduced drugs (generics) for the treatment of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* (in Russian). 2011; 3 (1): 17-19.
17. Tolkacheva D. G., Torgov A. V., Margazova A. S. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* (in Russian). 2017; 10 (4): 15-24. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.4.015-024.
18. Resolutions of the VII All-Russian Congress of Patients. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i*

19. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* (in Russian). 2017; 9 (1): 6-25. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
20. The resolution of the meeting of the Working Group of the Russian League against epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* (in Russian). 2016; 8 (3): 84-85.
21. The resolution of the meeting of the Working Group of the Russian League against epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* (in Russian). 2016; 8 (4): 109-111.
22. Yakhno N. N., Neznanov N. G., Avakyan G. N., Kukushkin M. L., Danilov A. B., Gur'eva I. V., Tabeeva G. R., Mosolov S. N., Abuzarova G. R., Burd S. G., Krupitskii E. M. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* (in Russian). 2015; 7 (4): 72-75.
23. Resolution of the expert Council of the Russian antiepileptic League on the results of the meeting devoted to the problem of rational use of gabapentinoids in modern epileptology (June 24, 2017, Moscow). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* (in Russian). 2017; 9 (4): 106-108.
24. Decree No. 240 of the President of the Russian Federation of 29 May 2017 "on the Declaration of the Decade of childhood in the Russian Federation". *Rossiiskaya Gazeta* (in russian). 29.05.2017.

Сведения об авторе:

Михаловска-Карлова Екатерина Петровна – д.ф.н., профессор, Заслуженный работник высшей школы РФ, действительный член Российской академии естественных наук (РАЕН), ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н. А. Семашко». E-mail: mikhailovska@gmail.com.

About the author:

Mikhailovska-Karlova Ekaterina Petrovna – MD, Professor, Honored member of the higher education society of the Russian Federation, member of the Russian Academy of Natural Sciences (RANS), Leading researcher at National Research Institute of Public Health named after N. A. Semashko. E-mail: mikhailovska@gmail.com.