

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

Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2018 Том 10 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@igbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Редакционная коллегия:

Председатель редакционной коллегии
Евгений Иванович ГУСЕВ
академик РАН, профессор

Главный редактор
Гагик Норайрович АВАКЯН
заслуженный деятель науки РФ, профессор

Зам. главного редактора
Сергей Георгиевич БУРД, профессор

Члены редакционной коллегии:
профессор **С.К. Акшулаков** (Казахстан)
профессор **О.Л. Бадалян**
профессор **Е.Д. Белоусова**
профессор **Э.И. Богданов**
профессор **Н. Вайчене-Магистрис** (Литва)

профессор **П.Н. Власов**
профессор **Т.А. Воронина**
профессор **А.Б. Гехт**
профессор **С.А. Громов**
профессор **С.А. Гроппа** (Молдавия)

профессор **В.И. Гузева**
профессор **Т.В. Докукина** (Белоруссия)
профессор **А.Е. Дубенко** (Украина)
профессор **В.В. Евстигнеев** (Белоруссия)

профессор **Н.Н. Заваденко**
профессор **В.П. Зыков**
профессор **В.В. Калинин**
член-корр. РАН, профессор **В.А. Карлов**
профессор **М.Я. Киссин**

профессор **С.В. Котов**
профессор **А.В. Лебедева**
профессор **М.А. 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

Полянская М. В., Демушкина А. А., Васильев И. Г., Газдиева Х. Ш., Холин А. А., Заваденко Н. Н., Алиханов А. А.
Роль бесконтрастной МР-перфузии в идентификации потенциально эпилептогенных очагов у детей с фокальной эпилепсией 6

Соснина В. Г., Сарайкин Д. М., Липатова Л. В.
Гендерные особенности сексуальности как «Я-функции» больных эпилепсией 19

Сорокина Н. Д., Селицкий Г. В., Цагашек А. В., Жердева А. С.
Оценка нейрофизиологических параметров и тонууса автономной нервной системы у пациентов с мигренью при эпилепсии 26

Малыгин А. С., Попов Н. С., Демидова М. А., Кудряшова М. Н.
Определение вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) 35

Цаллагова Е. В., Генералов В. О., Садыков Т. Р.
Гиперандрогения как механизм развития побочных эффектов противосудорожных препаратов 43

Охапкина Т. Г., Шулякова И. В., Ильина Е. С., Калмыкова Г. В., Прыткина М. В., Белоусова Е. Д.
Спектр и эффективность назначаемых антиэпилептических препаратов в группе российских пациентов с инфантильными спазмами 51

Амирханян М. Г.
Антиэпилептическая фармакотерапия – ведущий фактор индуцированного патоморфоза эпилепсии 59

Обзор литературы

Воронкова К. В., Никитин А. Э., Рудакова И. Г., Власов П. Н., Бурд С. Г., Лебедева А. В., Авакян Г. Н.
Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации 74

Обзор литературы и клинический случай

Щедеркина И. О., Тиганова О. А., Колтунов И. Е., Натрусова Н. В., Кондратчик К. Л.
Эпилепсия при лимфопролиферативном синдроме у детей 83

Бурд С. Г., Лебедева А. В., Рублева Ю. В., Миронов М. Б., Красильщикова Т. М.
Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии? 95

Поздравляем

Награждение профессора Г.Н. Авакяна Орденом Дружбы 105

Руководитель проекта – Е. В. Дижевская
Шеф-редактор – Е. Н. Стойнова
Выпускающий редактор – Н. А. Рамос
Дизайнер – В. Ю. Андреева
Корректор – Н. И. Кононова
Интернет версия – В. Н. Костров, Т. А. Дорошенко

Издатель: ООО «Ирбис»
Член Ассоциации
Научных Редакторов
и Издателей (АНРИ)
Тел. (495) 649-54-95
www.epilepsia.ru;
e-mail: info@irbis-1.ru
Адрес редакции:
125190, Москва,
Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66

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

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 (электронный, механический, путем копирования, записи или иным способом) без предварительного письменного разрешения ООО «ИРБИС» относительно преимущественных прав, только если это специально не разрешено законом.
ООО «ИРБИС» и редакция издания не имеют никакого отношения к упоминающимся торговым маркам, коммерческим продуктам и организациям, а также к включенной в данное издание рекламе. Использование зарегистрированных названий и торговых марок в данном издании не означает, даже в отсутствие специального положения, что данные названия освобождены от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования. Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация о которых приводится в данном издании, так же как и за интерпретацию опубликованных материалов, полностью лежит на практикующем враче. ООО «ИРБИС» и редакция издания не могут нести какой-либо ответственности по возникающим вследствие этого заявлениям об ущербе или другим последствиям. Пожалуйста, информируйте ООО «ИРБИС» и редакцию издания о любых ошибках.
Приводящиеся в опубликованных в данном издании статьях суждения принадлежат авторам статей и необязательно отражают мнение издателя.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Editorial Board:**Editorial Board Chairperson****Eugene Ivanovich GUSEV**Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor**Editor-in-Chief****Gagik Norairovich AVAKYAN**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)

Member 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 Library
www.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	
Polyanskaya M. V., Demushkina A. A., Vasiliev I. G., Gazdieva H. Sh., Kholin A. A., Zavadenko N. N., Alikhanov A. A. <i>Role of contrast-free MR-perfusion in the diagnosis of potential epileptogenic foci in children with focal epilepsy</i>	6
Sosnina V. G., Saraykin D. M., Lipatova L. V. <i>The ego-function and sexuality in male and female patients with epilepsy</i>	19
Sorokina N. D., Selitsky G. V., Tsagashek A. V., Zherdeva A. S. <i>Neurophysiological parameters and the tone of the autonomic nervous system in patients with migraine and epilepsy</i>	26
Malygin A. S., Popov N. S., Demidova M. A., Kudrayshova M. N. <i>Chromatography-tandem MASS spectrometry (HPLC-MS/MS) for the detection of valproic acid and its metabolites in blood plasma</i>	35
Tsallagova E. V., Generalov V. O., Sadykov T. R. <i>Hyperandrogenism as a side effect of anticonvulsants</i>	43
Okhapkina T. G., Shuljakova I. V., Iliina E. S., Kalmykova G. V., Prytkina M. V., Belousova E. D. <i>The spectrum and efficacy of antiepileptic drugs in patients with infantile spasms in Russia</i>	51
Amirkhanian M. G. <i>Antiepileptic pharmacotherapy is the leading factor in the induced pathomorphosis of epilepsy</i>	59
Review article	
Voronkova K. V., Nikitin A. E., Rudakova I. G., Vlasov P. N., Burd S. G., Lebedeva A. V., Avakyan G. N. <i>Today's choice of antiepileptic therapy: stages and recommendations</i>	74
Review article and Case study	
Schederkina I. O., Tiganova O. A., Koltunov I. E., Natrusova N. V., Kondratchik K. L. <i>Epilepsy in children with lymphoproliferative syndrome</i>	83
Burd S. G., Lebedeva A. V., Rubleva Yu. V., Mironov M. B., Krasilshikova T. M. <i>Is there a universal drug for epilepsy?</i>	95
Our congratulations	
<i>Awarding Professor G.N. Avakyan Order of Friendship</i>	105

Project-manager – E.V. Digevskaia

Managing editor – E.I. Stoinova

Copy editor – N.A. Ramos

Designer – V.Yu. Andreeva

Proofreader – N.I. Kononova

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

Publisher: IRBIS LLC

Member of Russian Association

of Science Editors

and Publishers (RASEP)

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

www.epilepsia.su;e-mail: info@irbis-1.ru**Editors office address:**125190 Leningradsky pr.,
80 corp 66, Moscow, RussiaIt is registered in the state committee of the Russia
Federation on the press.

The certificate on registration ПИ № ФС77-34885

Reprinting any material of this issue without written
permission of the editor is illegal.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!

Во 2-м номере журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» представляем новости в области эпилептологии, научные статьи, обзоры по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению эпилепсий и эпилептических синдромов.

В рубрике «Оригинальные статьи» отражены возможности бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии, основанной на радиочастотной маркировке спинов артериальной крови (Arterial Spin Labeling – ASL). Последующая регистрация их прохождения в ткани мозга позволяет дать прямую оценку вариаций в идентификации межприступных и ранних постприступных изменений церебральной перфузии у детей с фокальной симптоматической эпилепсией. М. В. Полянская с соавторами в своей статье показывают, что дальнейшее развитие методики бесконтрастной артериальной перфузии мозга при эпилепсии способствует оптимизации диагностики истинно фокальных форм эпилепсий, протекающих под маской генерализованных.

В статье Сосниной В. Г. с соавторами в качестве структурных центральных функций рассматриваются гендерные аспекты сексуальности у людей, страдающих эпилепсией. Установлено, что формирование нормальной сексуальности больных эпилепсией затруднено по причине нарушенного комплекса центральных «Я-функций» разного уровня.

Целью работы Н. Д. Сорокиной с соавторами явилось исследование динамики показателей биоэлектрической активности головного мозга и особенностей тонуса автономной нервной системы по показателям вариабельности сердечного ритма (ВСР), вызванных кожных вегетативных потенциалов (ВКВП) у пациентов с мигренью и эпилепсией с преобладанием мигренозной боли в полушариях головного мозга. Результаты исследования могут быть полезны для дальнейшего совершенствования диагностики адаптивных реакций автономной нервной системы и последующей терапии пациентов с эпилепсией и мигренью с различной полушарной локализацией эпилептического очага.

В рубрике «Обзор литературы и клинический случай» в статье И. О. Щедеркиной с соавторами показано, что частота развития эпилепсии в ранние и отдаленные сроки у детей с лимфопролиферативными заболеваниями значительно разнятся. Тактика невролога во многом зависит от причин, вызвавших пароксизмальные состояния. Так, особенности течения гемобластозов и влияние полихимиотерапии определяют выбор и сроки назначения противосудорожной терапии.

Анализ тактики противосудорожной терапии инфантильных спазмов в клиниках г. Москвы и г. Белгорода,



по данным авторов исследования Т. Г. Охупкиной с соавторами, оценивается как неадекватная. В лечении эпилептических спазмов (в младенческом возрасте – инфантильных спазмов) в качестве первой терапии должны применяться гормональные препараты.

Надеемся, что издание журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» способствует развитию и совершенствованию теоретических и практических основ диагностики и эффективной терапии эпилепсий и эпилептических синдромов.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК; Российский индекс научного цитирования (РИНЦ); реферируется Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе «Ulrich's Periodicals Directory»; включен в международную базу EBSCO и поддерживается Интернет-сайтом www.epilepsia.ru с полнотекстовыми материалами свежих номеров в HTML- и PDF-форматах в свободном доступе.

Ждем Ваших публикаций!

С наилучшими пожеланиями,



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

Ученые нашли связь между депрессией и эпилепсией

Исследователи из Университета Рутгерса (штат Нью-Джерси, США) и Колумбийского университета (Нью-Йорк, США) проанализировали данные 192 добровольцев из 60 семей, в которых у многих была эпилепсия. Специалисты сопоставили распространенность расстройств настроения среди этих людей с общей популяцией.

Исследование показало, что люди с фокальной эпилепсией, очаг возникновения которой четко локализован, чаще страдали от расстройств настроения. А вот среди лиц с генерализованной эпилепсией распространенность

расстройств настроения оказалась не выше, чем среди представителей общей популяции.

Специалисты пришли к выводу, что люди с фокальной эпилепсией склонны к депрессии и другим расстройствам настроения. Судя по всему, эпилепсия и расстройства настроения связаны на генетическом уровне. Ученые подчеркивают: лечение расстройств настроения может существенно повысить качество жизни людей с эпилепсией.

По материалам *UPI.com*

Ученые выяснили, как мозг защищается от эпилепсии

Обнаружен механизм, который защищает мозг от последствий судорог во время приступа эпилепсии. Судороги приводят к развитию патологических процессов в клетках, но вскоре включается защитный механизм, который подавляет этот процесс.

Ученые вызвали припадок эпилепсии у крыс, используя сильный звук. Затем животных усыпляли и изучали мозг. Исследователей интересовала слуховая кора – часть мозга в слуховом анализаторе,

которая страдает во время судорог. Анализ показал, что после судорог в слуховой коре увеличилось содержание липидов. К норме оно возвращалось только через несколько недель. Ученые полагают, что жирные кислоты участвуют в противосудорожных механизмах.

Дальнейшие исследования показали, что в еще одной области мозга – зубчатой фасции гиппокампа – растет содержание одной из кислот, которая относится к оме-

га-3 жирным кислотам и защищает клетки от гибели в стрессовой ситуации. Это значит, что в этой области тоже запускаются противосудорожные механизмы. Теперь ученые собираются проверить, являются ли наблюдаемые изменения врожденными защитными механизмами, которые запускаются во время судорог, либо они имеют другую природу.

По материалам *7mednews.ru*

Неврологи раскрыли секрет реакции мозга на боль

Университет Лавала (Квебек, Канада) провел исследование особенностей мозга. Ученых интересовало, как мозг реагирует на болезненные движения тела после травм. Выяснилось, что мозг может предсказывать, будет ли движение тела болезненным, и скорректировать работу мышц согласно этой информации.

Был проведен эксперимент с участием 30 добровольцев. Некоторые из них испытывали на себе болезненный раздражитель (стимулировались мышцы), а в это время ученые следили за мозговой реакцией. Так, если движение приводило к болевому ощущению, и мозг предсказывал это, время, уходящее на выполнение движения, сокращалось, а продолжительность реакции, необходимой для выполнения движения, увеличивалась.

Вкупе это позволяло мозгу минимизировать болевые ощущения. Полученные выводы будут полезны для специалистов, работающих с людьми с расстройствами опорно-двигательного аппарата. Также выявленные особенности реакций могут в будущем объяснить, как острая боль становится хронической.

По материалам *Meddaily.ru*

Все люди по-разному ощущают боль

Все люди по-разному ощущают боль, даже если получили одинаковую травму. Медикам важно понимать, насколько усиливается боль при проведении той или иной процедуры. От этого зависит выбор препаратов и тактики лечения. Исследователи из Великобритании и США обнаружили способ прогнозирования интенсивности боли.

Специалисты наносили пасту с капсаицином на предплечья 21 участника исследования. Капсаицин получают из жгучего перца. Попадая на кожу, он вызывает ощущение жара и боль. Добровольцы подвергались воздействию капсаицина в течение часа. Всем участникам сделали электроэнцефалограмму (ЭЭГ) до начала действия капсаицина и после.

Внимание ученых было обращено в первую очередь на альфа-ритм. Добровольцы, у которых частота альфа-ритма до начала исследования была меньше, чем после окончания, жаловались на более интенсивную боль по сравнению с другими участниками. Кроме того, если альфа-ритм возрастал во время болевой стимуляции, боль казалась участникам гораздо слабее, чем в случае снижения альфа-ритма. Исследователи рассчитывают, что их работа поможет медикам справиться с хронической болью.

По материалам *Medical News Today*

FDA одобрило первый в США препарат на основе марихуаны

FDA одобрило препарат Epidiolex компании GW Pharma, представляющий собой очищенный каннабидиол, для лечения синдрома Леннокса-Гасто и синдрома Драве у детей с двух лет.

Эти заболевания обычно начинаются в детстве и сопровождаются частыми или продолжительными приступами. Высок риск смерти по причинам, связанным с приступами, и от инфекций. Хотя зарегистрированы другие препараты для лечения синдрома Леннокса-Гасто, Epidiolex первым одобрен для терапии синдрома Драве.

Руководитель FDA Скотт Готтлиб предупредил, что данное действие регуляторов не означает одобрения марихуаны, а всего лишь означает одобрение одного конкретного каннабидиолсодержащего препарата для применения по конкретному назначению на основании результатов строго контролируемых клинических исследований.

Одобрение Epidiolex вполне может вызвать волну терапевтических средств на основе марихуаны. Официальные представители FDA заявили о внедрении регуляторных процессов для помощи разработчикам лекарственных средств в изучении марихуаны или ее компонентов в ходе собственных клинических исследований.

По материалам *FiercePharma*

Секрет эпилепсии и некоторых раковых заболеваний

Сотрудники департамента фармакологии и токсикологии Университета Лозанны (Швейцария) под руководством заведующего лабораторией фармакологии природных соединений департамента фармакологии и фармации ШБМ ДВФУ Владимира Катанаева открыли белковую сигнальную цепь, которая обеспечивает рост окончаний нервных клеток в различных организмах, начиная от насекомых и заканчивая человеком.

Была установлена роль гетеротримерного G-белка Gαo и необычного рецепторного белка KDELR в формировании нервных отростков. Также в центре внимания оказались белки Rab1 и Rab3, регулирующие перенос веществ, необходимых для роста клеток. Так, ученые выстроили сигнальную цепочку: KDELR-Gαo-Rab1/Rab3. Она позволяет доставлять материал в разные клетки и ткани.

Для формирования клеточных отростков, таких как аксоны и дендриты нервных клеток, необходима четкая координация между программой начального запуска процесса формирования отростка и программой, обеспечивающей его рост. Исследование впервые в мировой практике выявило эту схему действия и объяснило один из важнейших принципов функционирования живых организмов. Выявленный механизм играет ключевую роль в различных патологических состояниях, при эпилепсии и прочих неврологических расстройствах, а также в развитии рака.

По материалам *meddaily.ru*

В США успешно прошло тестирование нового лекарства от мигрени

Как сообщает пресс-служба Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов (FDA), новое лекарство от мигрени «Aimovig», разработанное компанией «Amgen», прошло испытания и одобрено экспертами. Тесты проводили с участием около тысячи пациентов с хроническими или периодически возникающими приступами мигрени.

Ученые до сих пор не могли точно определить причину возникновения мигрени. Препарат нового класса блокирует деятельность гормона тиреокальцитонина. Именно он, как считают исследователи, провоцирует страшные головные боли во время мигрени.

Выяснилось, что новый препарат может снизить количество приступов почти в 2,5 раза. Для этого нужно хотя бы раз в месяц делать инъекцию препарата «Aimovig».

По материалам *runews24.ru*

MPT станет точнее и доступнее

Сотрудники Национальной лаборатории имени Лоуренса в Беркли (США) разработали технологию, которая сделает магнитно-резонансную томографию более дешевой и точной. Для этой цели специалисты использовали вместо сверхпроводящих магнитов крохотные алмазы. Новая технология позволяет добиться более сильной поляризации, повышает разрешающие возможности магнитно-резонансной томографии и способствует более точному установлению диагноза у пациентов. Эксперты уверены, что для производства новых MPT не потребуется большого количества алмазов. Это означает, что томография станет доступнее и дешевле, чем сейчас.

По материалам *runews24.ru*

Технология хирургической электростимуляции затылочных нервов

В НИИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко апробируется технология хирургической электростимуляции затылочных нервов у пациентов с фармакорезистентной головной болью. Методика применяется у пациентов с хронической болью при: мигрени, невралгии затылочных нервов, пароксизмальной гемикрании, кластерной головной боли, синдроме SUNA/SUNCT, смешанном цефалгическом синдроме. Лечение и обследование проводится бесплатно, в рамках квоты ВМП.

По материалам «*Нейроновости*»

Роль бесконтрастной МР-перфузии в идентификации потенциально эпилептогенных очагов у детей с фокальной эпилепсией

Полянская М. В.¹, Демушкина А. А.¹, Васильев И. Г.¹, Газдиева Х. Ш.²,
Холин А. А.², Заваденко Н. Н.², Алиханов А. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ленинский проспект, 117, Москва 117513, Россия)

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

Резюме

Принцип бесконтрастной МР перфузии основывается на радиочастотной маркировке спинов артериальной крови (ArterialSpinLabeling – ASL) с последующей регистрацией их прохождения в ткани мозга для прямой оценки вариаций перфузии. Диагностическая польза ASL при неврологических заболеваниях была продемонстрирована в многочисленных исследованиях, в том числе и в педиатрической практике. Однако возможности бесконтрастной МР-перфузии при эпилепсии у детей до настоящего времени до конца не изучены. В данной работе мы попытались оценить диагностический потенциал ASL в регистрации перфузионных сдвигов в межприступном и раннем постприступном периоде у детей с фармакорезистентной фокальной эпилепсией в рамках предоперационной нейровизуализации. Цель – продемонстрировать возможности ASL в идентификации межприступных и ранних постприступных изменений церебральной перфузии у детей с фокальной симптоматической эпилепсией. Материалы и методы. Оценивали результаты всех МР-исследований высокого разрешения по программе эпилептологического сканирования головного мозга, выполненные в отделении лучевой диагностики ФГБУ РДКБ в рамках прехирургического комплекса обследования больных с фармакорезистентной фокальной эпилепсией за период с 2015 по 2018 гг. Всего было обследовано 54 пациента (23 мальчика и 31 девочка). Возраст пациентов варьировал от 4 мес. до 17 лет. Исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе «Discovery 750 W» компании General Electric с индукцией магнитного поля 3 Тесла. Результаты. Выявлены перфузионные изменения в межприступном и раннем постприступном периоде у детей с фокальными эпилепсиями. Основным перфузионным паттерном межприступной церебральной перфузии, коррелирующим со структурным очагом в случае лезиональной эпилепсии и зоной эпилептиформных нарушений на ЭЭГ в случае МР негативной фокальной эпилепсии, являлось очаговое, регионарное, долевое или полушарное снижение периферического артериального кровотока. Выводы. С учетом неинвазивного характера метода бесконтрастной МР перфузии, его доступности и безопасности, небольшого времени сканирования, а также возможности выполнения исследования в раннем постприступном периоде, включение ASL в диагностический комплекс прехирургической подготовки детей с фокальной эпилепсией видится более чем оправданным. Следует признать, что в настоящее время ASL не характеризуется абсолютным коррелятивным отношением в локализации очага с данными ЭЭГ и постоперационного исследования резецированного фрагмента коры. Однако дальнейшее развитие методики позволит оптимизировать диагностику эпилепсии и, возможно, частично или полностью заменить технически сложные и экономически затратные методики (инвазивный ЭЭГ-мониторинг, ПЭТ, ОФКТ) в функциональной идентификации эпилептогенного очага.

Ключевые слова

МРТ высокого разрешения, хирургическое лечение эпилепсии, бесконтрастная МР перфузия.

Статья поступила: 21.03.2018 г.; в доработанном виде: 16.05.2018 г.; принята к печати: 12.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Полянская М. В., Демушкина А. А., Васильев И. Г., Газдиева Х. Ш., Холин А. А., Заваденко Н. Н., Алиханов А. А. Роль бесконтрастной МР-перфузии в идентификации потенциально эпилептогенных очагов у детей с фокальной эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 6-18. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.006-018.

Role of contrast-free MR-perfusion in the diagnosis of potential epileptogenic foci in children with focal epilepsy

Polyanskaya M. V.¹, Demushkina A. A.¹, Vasiliev I. G.¹, Gazdieva H. Sh.², Kholin A. A.², Zavadenko N. N.², Alikhanov A. A.¹

¹ Russian Children Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow (117 Leninskii prospekt, Moscow 117513, Russia)

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

Summary

ASL (Arterial Spin Labeling) – a novel modality of MR angiography – is based on radio-frequency labeling of aqueous protons in the arterial blood; the method is used to monitor blood supply to organs, including the brain. So far there has been little information on the use of ASL in children with focal epilepsy, especially in the pre-surgery period. **Aim:** to evaluate the perfusion patterns in seizure-free children with drug resistant focal epilepsy (FE) using the ASL mode of MRI. **Materials and methods.** We studied the ASL data of 54 (23-boys/31 girls) patients with FE treated in the Dpt. of Neurology at the Russian State Children Hospital from 2015 to 2018. The patients' age varied from 4 months to 17 years. All images were produced with a 3T GE Discovery 750W system. **Results.** We found several brain perfusion patterns in children with FE; among other factors, those patterns depended on the clinical status of the patient, i.e. the interictal period or the early post-seizure period. The main pattern of the interictal period was characterized by a focal decrease in perfusion located around a structural focus identified on MRI scans. In the early post-seizure period, there was an increase in the arterial perfusion in the area of a structural epileptogenic lesion. **Conclusion.** ASL-MRI is an effective diagnostic method providing more information on children with FE during their pre-surgery phase. The ASL modality needs further research to rationalize its wider use as a preferred diagnostic tool or as a combination with the more complex PET and SPECT.

Key words

MRI, arterial spin labeling, brain perfusion, epilepsy surgery.

Received: 21.03.2018; **in the revised form:** 16.05.2018; **accepted:** 12.06.2018.

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

Polyanskaya M. V., Demushkina A. A., Vasiliev I. G., Gazdieva H. Sh., Kholin A. A., Zavadenko N. N., Alikhanov A. A. Role of contrast-free MR-perfusion in the diagnosis of potential epileptogenic foci in children with focal epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 6-18. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.006-018 (in Russian).

Corresponding author

Address: 117 Leninskii prospekt, Moscow 117513, Russia.

E-mail address: m.polyan@gmail.com (Polyanskaya M. V.).

Введение

Принцип бесконтрастной МР-перфузии был разработан в начале 1990-х гг. [1-3]. Он основывается на радиочастотной маркировке спинов артериальной крови (Arterial Spin Labeling – ASL) с последующей регистрацией их прохождения в веществе мозга и, таким образом, с возможностью прямой оценки вариаций перфузии путем построения карт количественного измерения церебрального кровотока (CBF) [1]. Методика была впервые применена

на низкопольных томографах, однако из-за низкого соотношения сигнал/шум (SNR) и высокой чувствительности к двигательным артефактам тогда она не получила значимого распространения в клинической практике [4-5].

Последние достижения в области разработки импульсных последовательностей и более широкая доступность МР-сканеров с высокой индукцией магнитного поля (до 3 Тл) повлекли за собой значительное улучшение соотношения сигнал-шум (SNR) и, как следствие, возросший ин-

интерес со стороны ученых и более широкое внедрение метода бесконтрастной МР-перфузии в клиническую практику [6]. Возможности ASL при неврологических заболеваниях были продемонстрированы в многочисленных исследованиях, в первую очередь, при различных нарушениях церебрального кровотока, таких как острый инсульт и ТИА [7-10], хронические цереброваскулярные заболевания, включая каротидный стеноз и окклюзию [11-12]. Была определена диагностическая польза бесконтрастной перфузии у больных с АВМ [13-14], болезнью Мойя-Мойя [15], с нейродегенеративными заболеваниями [16-18], в нейронаутологии [19-20] и др.

Кроме того, некоторые исследования продемонстрировали преимущества использования ASL в диагностике инсульта у детей [21].

Однако возможности бесконтрастной МР-перфузии при эпилепсии у детей до конца не изучены до настоящего времени. В данной работе мы попытались оценить диагностический потенциал ASL у детей с фармакорезистентной фокальной эпилепсией в рамках предоперационной нейровизуализации в регистрации перфузионных сдвигов в межприступном и раннем постприступном периоде.

Перфузионные изменения в эпилептогенных зонах мозга – хорошо известный феномен, описанный в исследованиях *in vivo*, преимущественно с применением ОФКТ [22-23], а также в экспериментальных моделях на животных [24-25]. Суть перфузионных сдвигов при эпилепсии сводится к тесной связи между регионарной перфузией и метаболизмом в головном мозге. Таким образом, качественная оценка перфузионных изменений в эпилептизированном мозге в целом и эпилептогенном очаге, в частности, крайне важна.

Цель исследования – продемонстрировать возможности ASL в идентификации межприступных и ранних постприступных изменений церебральной перфузии у детей с фокальной симптоматической эпилепсией.

Материалы и методы

В данной работе были оценены результаты всех МР-исследований высокого разрешения по программе эпилептологического сканирования головного мозга, выполненные в стационарных условиях в отделении лучевой диагностики ФГБУ Российской детской клинической больницы в рамках хирургического комплекса обследования больных с фармакорезистентной фокальной эпилепсией за период с 2015 по 2018 г. Всего за указанный период было обследовано 54 пациента (23 мальчика и 31 девочка). Возраст пациентов варьировал от 4 мес. до 17 лет (средний возраст – $7,6 \pm 5,2$ года).

Использовались следующие критерии включения:

1. Наличие фармакорезистентной фокальной эпилепсии (МР позитивной или МР негативной).
2. Подозрения на фокальную природу генерализованных пароксизмов или эпилептических энцефалопатий.
3. Тяжелые и продолжительные эпилептические приступы.
4. Возможность доставки пациента на исследование в течение не более 20 мин. после приступа.

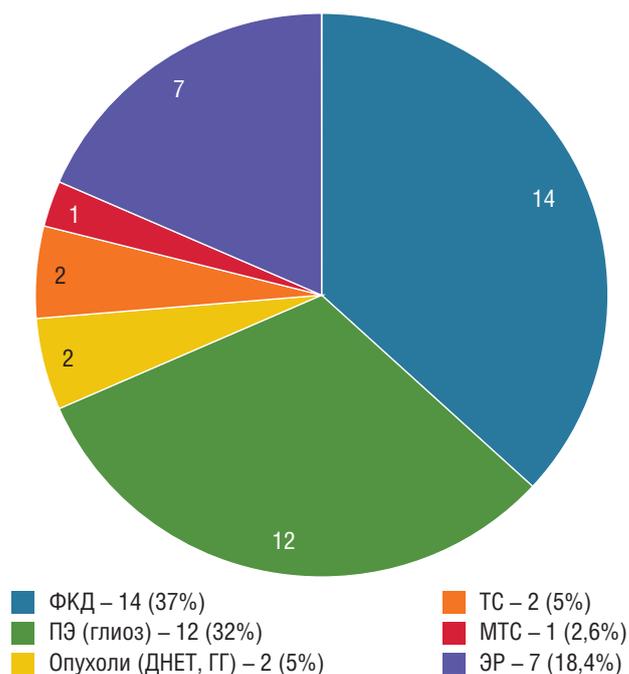


Рисунок 1. Спектр эпилептогенных структурных нарушений, выявленных по данным МРТ высокого разрешения (n=38).

ФКД – фокальная кортикальная дисплазия; ПЭ – постигипоксическая энцефалопатия (глиоз); ДНЕТ – дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль; ГГ – ганглиogliома; ТС – туберозный склероз; МТС – мезиальный темпоральный склероз; ЭР – энцефалит Рasmussen's.

Figure 1. Spectrum of epileptogenic structural lesions, diagnosed with high-resolution MRI (n=38).

ФКД – focal cortical dysplasia; ПЭ – posthypoxic encephalopathy (gliosis); Опухоли – tumors; ДНЕТ – dysembryoplastic neuroepithelial tumor; ГГ – ganglioglioma; ТС – tuberous sclerosis; МТС – mesial temporal sclerosis; ЭР – Rasmussen's encephalitis.

Критериями исключения являлись:

1. Возраст пациента до 4 мес.
2. Наличие жизнеугрожающих острых инфекционных, дегенеративных или неопластических процессов, а также декомпенсированной гидроцефалии.
3. Первично генерализованные формы эпилепсии.
4. Синдромы, связанные с первичными цереброваскулярными процессами (MELAS, васкулиты, НМК по геморрагическому и (или) ишемическому типу).

Все исследования были выполнены на магнитно-резонансном томографе «Discovery 750 W» (General Electric, США) с индукцией магнитного поля 3 Тл с использованием стандартной 32-канальной головной катушки и стандартных импульсных последовательностей T2W, FLAIR, T1W, DWI, SWAN, BRAVO и ASL. Формат высокого разрешения выполнялся сокращением толщины среза от 1 до 2 мм.

Таблица 1. Изменения перфузии, по данным ASL, в группе выявленных структурных поражений при фокальной эпилепсии в межприступном периоде (n=38).

Table 1. Perfusion patterns, according to ASL, in FE patients with identified structural lesions. Images taken in the interictal period (n=38).

Структурное поражение / Structural lesion	ASL+	ASL-	ASLn
Фокальная кортикальная дисплазия (все типы) / Focal cortical dysplasia (all types), n=14	–	10 (71%)	4 (29%)
Постгипоксическая энцефалопатия (глиоз) / Posthypoxic encephalopathy (gliosis), n=12	–	9 (75%)	3 (25%)
Опухоли (ДНЭТ, ганглиogliома) / Tumors (DNET, ganglioglioma), n=2	1 (50%)	1 (50%)	–
Энцефалит Расмуссена / Rasmussen's encephalitis, n=7	3 (43%)	4 (57%)	–
Туберозный склероз / Tuberosus sclerosis, n=2	–	2 (100%)	–
Мезиальный темпоральный склероз / Mesial temporal sclerosis, n=1	–	1 (100%)	–

Примечание. Здесь и в таблице 2: ASL+ – повышение перфузии в очаге поражения; ASL- – снижение перфузии в очаге поражения; ASLn – перфузионный статус без особенностей.

Note. Here and in Table 2: ASL+ – increased perfusion in the epileptic focus; ASL- – reduced perfusion in the epileptic focus; ASLn – no change in perfusion pattern.

ASL выполнялась со следующими параметрами: Ax Plane, Sl. 4.0., Tr-4640/TE-10.7, Post Label Delay-1525.0. Использовалась автоматизированная программа реконструкции с выводом карт CBF непосредственно на консоль сканера в течение 1 мин. В качестве основного метода анализа проводилась качественная оценка полученных изображений на предмет асимметрии распределения церебральной перфузии в виде зон обеднения (в межприступном периоде) и патологического усиления (в раннем постприступном периоде). В исследовании использовались методы описательной статистики.

Результаты

В результате проведенного исследования нами выявлены перфузионные изменения в межприступном и раннем постприступном периоде у детей с фокальными эпилепсиями. Основным перфузионным паттерном межприступной церебральной перфузии, коррелирующим со структурным очагом в случае легиональной эпилепсии и зонной эпилептиформных нарушений на ЭЭГ в случае МР негательной фокальной эпилепсии, являлось очаговое, регионарное, долевое или полушарное снижение периферического артериального кровотока.

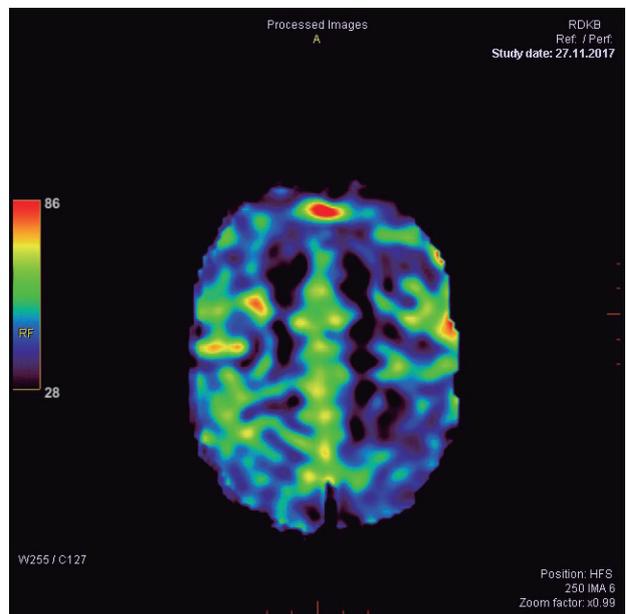
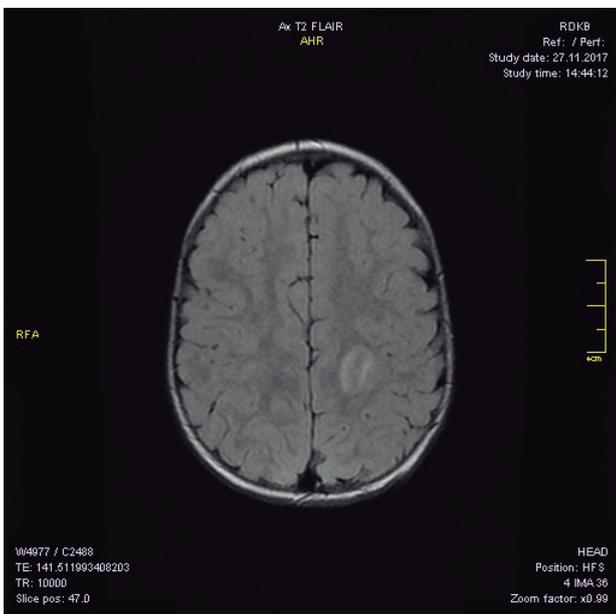


Рисунок 2. Пациент Е. ФКД:

- В коре левой теменной области определяется четко локализованная кольцевидная зона повышения сигнала на FLAIR;
- Данная зона сопряжена с локальным снижением перфузии по данным карты CBF ASL.

Figure 2. Patient E. Focal cortical dysplasia:

- A well-defined round-shaped zone of signal enhancement can be seen in the left parietal cortex (FLAIR image);
- This zone is associated with a local decrease in perfusion as shown on the CBF ASL map.

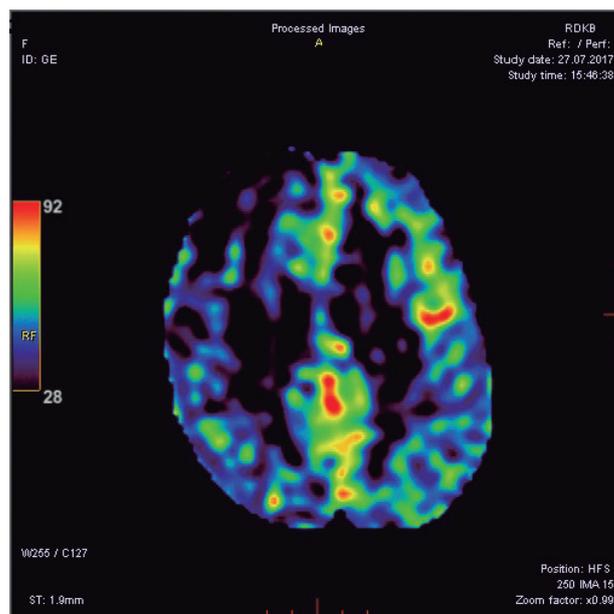
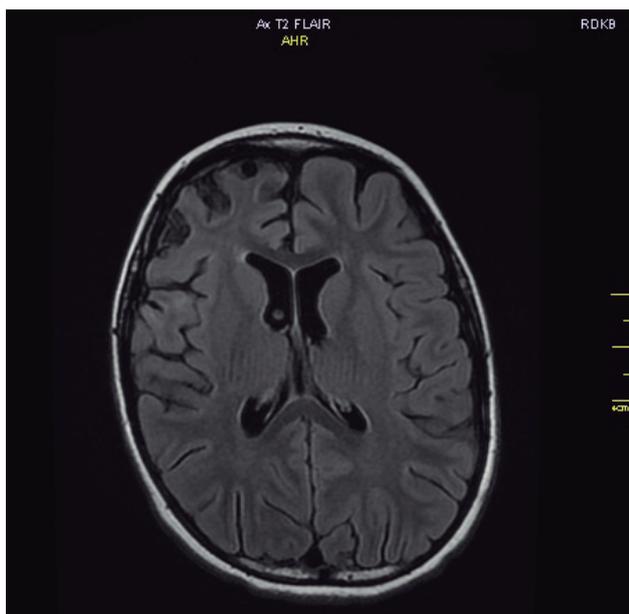


Рисунок 3. Пациент Д. Энцефалит Расмуссена:

- a. На FLAIR-изображениях отмечаются атрофические изменения коры правого полушария с наибольшей выраженностью в лобной области;
- б. На картах CBF – ASL-снижение перфузии, акцентированное в той же зоне.

Figure 3. Patient D. Rasmussen's Encephalitis:

- a. On the FLAIR images, there are atrophic changes in the right hemisphere cortex, predominantly in the frontal area;
- b. On the CBF ASL maps, there is a decrease in perfusion in the same zone.

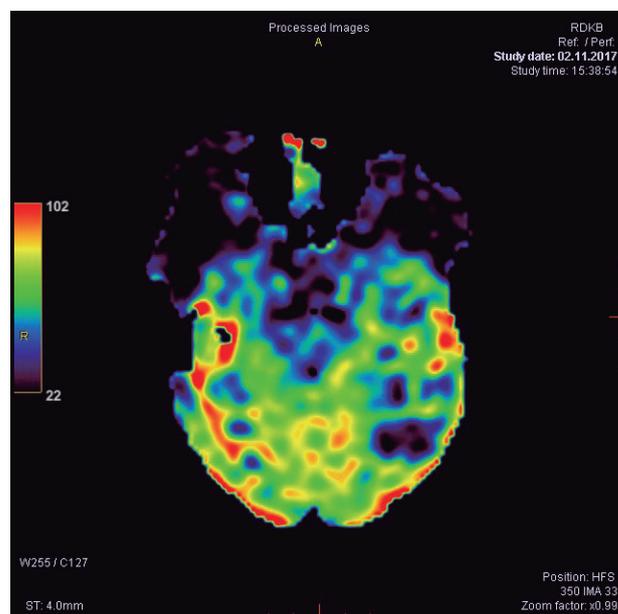
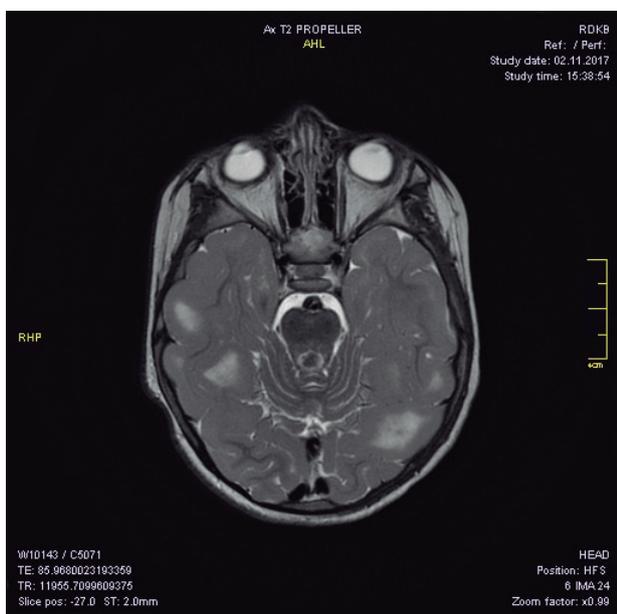


Рисунок 4. Пациент К. Туберозный склероз:

- a. На T2-изображениях определяются кортикальные-субкортикальные туберы, наибольший локализуется в затылочной области слева и проявляется значительным снижением перфузии на ASL (б).

Figure 4. Patient K. Tuberous sclerosis:

- a. On the T2 images, cortical-subcortical tubers are seen, the largest one is located in the occipital zone on the left and manifests in a significant decrease in perfusion as per the ASL data (b).

Таблица 2. Изменения, по данным ASL, в группе больных в раннем постприступном периоде (n=10).

Table 2. Perfusion patterns, according to ASL, in FE patients with identified structural lesions. Images taken in the early post-seizure period (n=10)

Структурное поражение / Structural lesion	ASL+	ASL-	ASLn
Фокальная кортикальная дисплазия (все типы) / Focal cortical dysplasia (all types), n=4	3 (66,5%)	–	1 (33,5%)
Постгипоксическая энцефалопатия (глиоз) / Posthypoxic encephalopathy (gliosis), n=3	–	3 (100%)	–
Туберозный склероз / Tuberous sclerosis, n=2	2 (100%)	–	–
Мезиальный темпоральный склероз / Mesial temporal sclerosis, n=1	1 (100%)	–	–

Из обследованных 54 пациентов структурные изменения были отмечены в 38 случаях (70%), у 16 пациентов не было выявлено патологических изменений на структурной МРТ (30%).

У 10 пациентов (18,5%) ASL проводилась в раннем постприступном периоде при регистрации перфузионных изменений в период не более 20 мин. после перенесенного фокального эпилептического приступа.

Распределение идентифицированных посредством МРТ структурных эпилептогенных изменений отображено на рисунке 1.

В таблице 1 представлены варианты перфузионных сдвигов по данным ASL в группе больных с выявленными структурными поражениями.

Из общего числа пациентов с типичным проявлением ФКД и ПГ глиоза на структурной МРТ в преобладающем большинстве (71 и 75% соответственно) мы наблюдали снижение перфузии в скомпрометированной зоне по данным ASL (рис. 2).

В тех случаях, когда анализ карт CBF не выявил изменений перфузионного паттерна в зоне интереса, структурное поражение характеризовалось малыми размерами и минимальными проявлениями на T2 и FLAIR изображениях и можно предположить, что оно находилось за пределами разрешения методики ASL.

Неоднозначные данные, полученные при обследовании больных с энцефалитом Расмуссена, по-

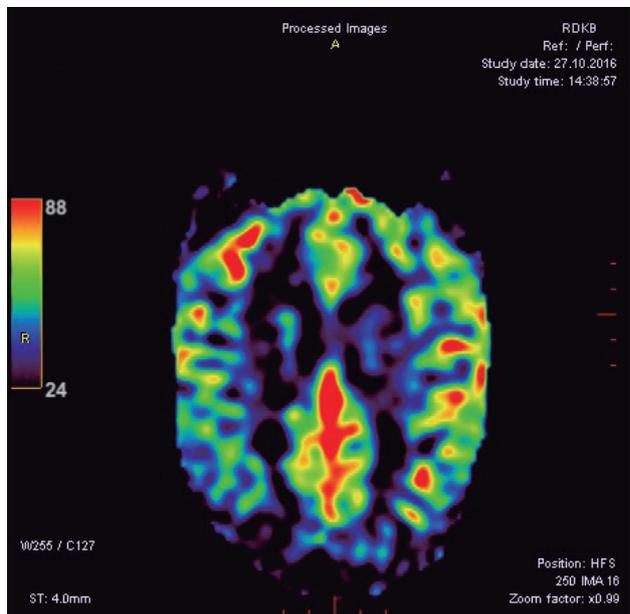
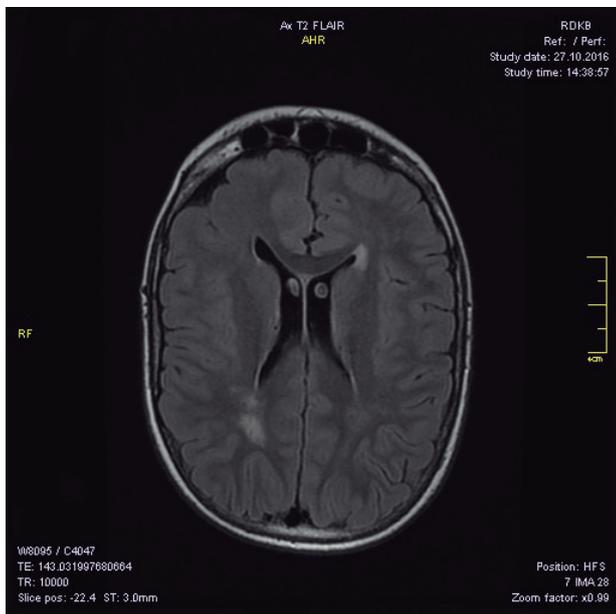


Рисунок 5. Пациент М. ФКД, исследование через 15 мин. после приступа:

- На FLAIR-изображениях в правой лобной области отмечается утолщение кортикального слоя, граница между белым и серым веществом мозга микширована;
- В данной зоне регистрируется паттерн резкого повышения перфузии («горячий очаг») на ASL.

Figure 5. Patient M. Focal cortical dysplasia; the image taken 15 min after an attack:

- In the right frontal area of the FLAIR images, there is a thickening of the cortical layer; the boundary between the white and gray matter is mixed;
- In this zone, a sharp increase in perfusion («hot focus») was detected using the ASL mode.

видимому, отражают различную степень активности патологического процесса в мозге в момент исследования. В тех зонах мозга, где имел место значительный атрофический процесс, регистрировалось снижение перфузии в противоположные зонам, объем которых не был радикально уменьшен (рис. 3).

Крупные кортикальные туберы у двоих пациентов с болезнью Бурневилля-Прингла, вошедших в группу исследования, были четко сопряжены со снижением перфузии, по данным ASL (рис. 4).

В данном исследовании мы наблюдали амбивалентное проявление перфузионных изменений в области поражения у двоих пациентов с опухолями головного мозга, явившимися индукторами развития фокальной эпилепсии (ДНЕТ/ганглиоглиома). Безусловно, этого недостаточно для выявления закономерностей изменений перфузии ASL, однако, опираясь на данные современной литературы, можно предположить, что перфузионный паттерн зависит от пропорциональных соотношений диспластических и неопластических элементов в составе опухолей.

У большинства пациентов, обследованных в ранний постприступный период, отмечалась общая тенденция к появлению так называемого «горячего очага» на перфузионных картах (по аналогии с ОФКТ) (табл. 2, рис. 5).

Однако следует учесть, что перераспределение периферического кровотока сложнее и разнообразнее и определяется интенсивностью электрических сдвигов и объемом структурного поражения.

В группе пациентов с МР-негативными фокальными эпилепсиями (n=16) при полной структурной норме на T1-, T2- и FLAIR-изображениях изменения на картах CBF были зарегистрированы в 11 случаях (69%), кроме того, по локализации зона сниженной перфузии совпадала с очагом патологической электрической активности, по данными электрофизиологических методов исследования.

Обсуждение

Основной проблемой прехирургической диагностики фокальной эпилепсии является точная идентификация эпилептогенной зоны [32-34]. Особенно это актуально для МР-негативных фокальных эпилепсий, когда эпилептогенный структурный очаг подразумевается, но не определяется на структурной МРТ. Хотя методики инвазивной электроэнцефалографии экономически затратны и технически сложны, они остаются методами «золотого стандарта» в таких ситуациях [35-36]. Стандартное прехирургическое обследование включает в себя ЭЭГ-мониторинг, видео-ЭЭГ-мониторинг, нейропсихологическое обследование и МР-визуализацию с высоким разрешением. Однако перечисленные методы не всегда точно локализуют вероятный источник эпилептической активности, а порой и не локализуют вовсе. В подобных ситуациях в протокол прехирургической оценки больных с эпилепсией могут быть добавлены ПЭТ и ОФКТ [37-38]. Кроме того,

в арсенале средств локализации очага-индуктора присутствуют методика дипольной локализации, ЭЭГ высокого разрешения, а также корегистрации фМРТ и ЭЭГ [39-43]. Каждый из перечисленных методов несет на себе определенные ограничения и не может быть признан абсолютно информативным в выявлении эпилептогенного очага.

Несмотря на то, что принцип бесконтрастной МР-перфузии (ASL) был разработан почти 25 лет назад [2], использование этого метода в поиске эпилептогенных субстратов является относительно новым направлением в клинической эпилептологии и нейрорадиологии [44].

Большинство проведенных исследований обнаружили повышение перфузии, по данным ASL, в скомпрометированной зоне во время приступа [26-27] и в ранний послеприступный период [28-29], а также идентифицировали снижение во время межприступного периода [30]. Эти результаты полностью согласуются с электрофизиологическими исследованиями, а также соответствуют данным межприступной ПЭТ и межприступной или приступной ОФКТ [31,50].

При этом авторы объясняют приступное или ранее постприступное повышение перфузии, коррелирующее с повышением перфузии и регионарным гиперметаболизмом, по результатам ОФКТ, каскадом нейроваскулярного «сопряжения» или «эпилептическими функциональным сдвигом». Если механизмы, лежащие в основе приступной и ранней постприступной гиперперфузии, достаточно прозрачны, то в отношении патогенеза межприступной гипоперфузии полного понимания до сих пор нет. В качестве одной из приоритетных версий можно рассматривать локальную дезорганизацию сосудов микроциркуляторного русла кортикальной пластинки в зоне эпилептического структурного индуктора [31].

Диагностические возможности различных методик бесконтрастной МР-перфузии в эпилепсии до сих пор вызывают значительный интерес. Так, некоторые авторы исследовали информативность пульсовой бесконтрастной перфузии (PASL) для локализации эпилептогенного фокуса у больных с парциальной эпилепсией [28-30]. Все они обнаруживали достаточно высокую корреляцию между данными локализации очага гипоперфузии, выявляемого PASL, и очагами приступной гиперперфузии, обнаруженными во время приступной ОФКТ. При этом при общей скудной освещенности проблемы использования бесконтрастной МР-перфузии при эпилепсии, мы обнаружили в литературе ограниченное количество сообщений о применении этой методики в раннем постприступном, или перииктальном периоде. Одно из них принадлежит Pizzini F. с соавт. [29], которые в 2008 г. использовали PASL в условиях 3-тесловой МР-системы для оценки церебральной перфузии у пациента сразу после перенесенного фокального эпилептического приступа. Второе опубликовано в 2011 г. Toledo M. с соавт. [45] и касается уникального случая приступной регистрации перфузионных сдвигов, когда режим PASL был инициирован непосредственно после начала эпилептического пароксизма у пациента в момент проведения планового МР-исследования. И, наконец, третье, опубликованное в 2012 г. под авторством

группы японских исследователей во главе с Oishi M. [27], также касается приступной регистрации изменений перфузионных церебральных карт у больного с резистентной фокальной эпилепсией. Исследование выполнялось на МР-томографе с индукцией поля 3 Тл. Последнее исследование интересно тем, что наряду с определением очага приступной гиперперфузии авторы сопоставляли его с зоной иктальной эксайтотоксичности, идентифицируемой посредством DWI, определяя топографическое соответствие зон. В результате конкордантность зон не была полной, и участки иктального отека и иктальной гиперперфузии имели разные границы.

Все перечисленные авторы отмечали, что результаты перииктальной (иктальной) PASL в виде гиперперфузионного очага наряду с отличной корреляцией с анатомическими и электрофизиологическим эпилептогенным очагом в большинстве случаев также соответствовали межприступной очаговой или регионарной гипоперфузии. Анализируя результаты приведенных исследований, следует отметить недопустимо высокую толщину среза в форматах ASL- в исследовании группы Oishi M. до 10 мм, что в еще большей степени снижало итак невысокое пространственное разрешение метода.

Соответствию информативности межприступной ASL с межприступной ПЭТ и данными локализации электрического диполя посвящена работа Storti S.F. с соавт. [46]. Авторы использовали МР сканнер 3 Тл, толщину среза 5 мм и специальную последовательность PICORE. Было обследовано шесть пациентов с фокальной резистентной эпилепсией и выявлена полная корреляция очагов гипоперфузии в межприступный период с ЭЭГ локализацией эпилептического очага. Авторами был сделан вывод о том, что ASL, наряду с ПЭТ и ОФКТ, имеет высокую способность к идентификации очагов патологической измененной перфузии у пациентов с фокальной резистентной эпилепсией. Феномен приступной и ранней постприступной гиперперфузии, согласно мнению авторов, может объясняться не только фактической активацией перфузии в очаге эпилептического «вовлечения», но и быть результатом нарушения гематоэнцефалического барьера из-за реактивных воспалительных изменений в эпилептогенном очаге. Эта мысль находит подтверждение в наличие неразрывной связи между электрическим возбуждением коры и лейкоцитарно-эндотелиальной реакцией сосудов, подтвержденным экспериментальными моделями эпилепсии в исследованиях [25].

Отдельно следует упомянуть исследования, касающиеся применения ASL при эпилептическом статусе, когда речь идет о перманентной эпилептической активности и драматических сдвигах в церебральной перфузии и метаболизме. Продолжающееся эпилептическое вовлечение коры индуцирует поражение сосудов микроциркуляторного русла и реактивное нейрональное воспаление. Пролонгированная интенсивная активация нейронов приводит к выраженному увеличению уровня потребления глюкозы и кислорода, вызывая гиперперфузию, которая может быть эффективно зарегистрирована посредством ASL. В тот момент, когда гиперперфузия оказывается уже не-

способной дальше удовлетворять повышенные энергетические запросы кортикальных зон, вовлеченных в эпилептическое возбуждение, дебютируют реактивные патофизиологические сдвиги, приводящие к развитию цитотоксического отека, который может быть обнаружен с помощью DWI [47-48]. Эти нарушения при эпилептическом статусе, регистрируемые DWI и картах ADC, напоминают аналогичные очаги, идентифицируемые при церебральной ишемии, обозначая территориальное распределение изменений, в равной степени удовлетворяющих как цитотоксическому, так и вазогенному отеку. В большинстве случаев такие изменения обратимы и после купирования статуса проходят бесследно, однако в некоторых, особенно тяжелых случаях они могут трансформироваться в необратимые зоны кортикальной атрофии [49].

Как известно, в детском возрасте одним из основных структурных нарушений, детерминирующих развитие симптоматических фармакорезистентных фокальных эпилепсий, являются фокальные кортикальные дисплазии (ФКД). Одной из работ, посвященных данному типу нарушений кортикальной структуры, является исследование команды Vlaumblomme T. [31]. Авторы обследовали с помощью мультимодального протокола, включающего наряду со структурной МРТ, выполненной на сканнере 1,5 Тл, бесконтрастную перфузию (ASL), позитронно-эмиссионную томографию с фтордезоксиглюкозой (FDG-PET), девять детей с резистентной к лечению эпилепсией, обусловленной фокальной кортикальной дисплазией. Все пациенты из группы обследовались в межприступный период с минимальной дистанцией после перенесенного приступа не менее 12 ч. ASL выполнялась с временем задержки до 1025 мс и толщиной среза 4 мм, что является стандартными параметрами для сканнеров GE. В результате авторы наблюдали у всех пациентов отчетливое снижение артериальной периферической перфузии, коррелирующей с локализацией ФКД, по данным МРТ. Среднее значение объема протекающей крови за единицу времени (CBF) в зоне дисплазии соответствовало 45 мл/100 г/мин., тогда как в прилежащей к очагу дисплазии коре это значение составляло в среднем 75 мл/100 г/мин., а в коре контралатерального региона – 82 мл/100 г/мин. В пяти случаях авторы отмечали соответствие полученных результатов, по ASL данным ПЭТ. Пятеро пациентов были прооперированы по поводу рефрактерной эпилепсии и у них был подтвержден самый распространенный гистологический вариант ФКД – тип 2В. Отличительной особенностью данного исследования является декларирование в качестве фактора исключения из обследуемой группы детей, требующих анестезиологического пособия, способного, по мнению авторов, повлиять на церебральную перфузию в целом. Надо отметить, что до настоящего времени статистически достоверных и релевантных исследований на эту тему не проводилось и рекомендации по использованию наркотика при МР бесконтрастной перфузии до сих пор не сформулированы.

Подобные исследования представляются особенно актуальными в свете удручающей статистики, приведенной, на-

пример, Chassoux F. с соавт. [51], которые утверждают, что в 40% случаев эпилепсии с очевидным электро-клиническими фокусом, стандартные методики структурной МРТ не способны идентифицировать эпилептогенный кортикальный очаг. Данное мнение выступает еще одним подтверждением известного факта о недостаточности единственно структурной МРТ в прехирургической диагностике эпилепсии. Весомую информацию о локализации очага (в частности, дисплазии) могут предоставить инвазивные методики ЭЭГ-мониторинга, однако, учитывая технические сложности, сопряженные с проведением этих процедур, они не всегда доступны в форматах повседневной эпилептологической диагностики. ПЭТ с фтордезоксиглюкозой достаточно давно известна в качестве эффективного инструмента идентификации даже небольших обскуранных диспластических кортикальных очагов [52]. Однако методика также не лишена проблем, в первую очередь связанных с необходимостью доступа к ультракороткоживущему радионуклиду и его внутривенным введением.

В некоторое противоречие с общепринятым мнением о снижении перфузии в зоне ФКД вступают данные Wintermark с соавт. [53], которые сообщают о диаметрально противоположном феномене гиперперфузии, сопряженной с ФКД у трех пациентов с рефрактерной парциальной эпилепсией. В какой-то мере объяснением этого феномена может считаться результат гистологического анализа этих дисплазий (все трое пациентов были прооперированы). Наряду с типичными гистологическими паттернами дисплазии были выявлены элементы CD34 и избыточная эндотелиальная активность, из чего авторами было сделано предположение о том, что прямую ответственность за гиперперфузию, идентифицируемую посредством ASL, несет повышенная васкулярная плотность очагов дисплазии. Однако протокол ASL, используемый авторами, представлен в очень общих чертах, а также отсутствует объяснение, почему феномен повышенной васкулярной плотности дисплазий встречается столь избирательно только у обследованных авторами трех пациентов и не находит отражения в других исследованиях, посвященных ФКД, в т.ч. не имеющих отношения к перфузионному анализу. На наш взгляд, более реальным объяснением факту локальной гиперперфузии в области ФКД в межприступном периоде может быть выраженная приступная активность (несоблюдение авторами достаточно-го временного интервала после перенесенного пароксизма или статусное течение последних).

Если в педиатрической практике основным эпилептогенным субстратом наряду с перинатальными постгипоксическими нарушениями считается ФКД, то у взрослых пациентов с эпилепсией основной этиотропный фактор смещается в сторону мезиального темпорального склероза. В исследовании Lymetal с соавт. [28] обсуждаются 10 пациентов с резистентной височной эпилепсией, мезиальным темпоральным склерозом и конкордатными данными бесконтрастной МР перфузии, ПЭТ и ЭЭГ-мониторинга. Первые два метода указывали на устойчивое снижение перфузионных показателей в зоне гиппокампаляного склероза.

Еще один известный эпилептогенный субстрат, облигатно сопряженный с полушарной эпилептической активностью, это очаговый энцефалит Расмуссена, драматическое и неуклонно-прогредиентное течение которого практически не оставляет надежды на благоприятный исход без своевременно проведенного оперативного вмешательства, как правило, гемисферэктомии. Kumar S. с соавт. [54] задаются вопросом, является ли полушарная или долевая гиперперфузия в пораженном полушарии при данном заболевании воспалительным или постиктальным (иктальным) феноменом. Авторы используют методику ASL в условиях магнитного поля 3 Тл при обследовании девяти пациентов с энцефалитом Расмуссена. Из них у шести больных обнаружилась гиперперфузия, соответствующая по локализации зоне распространения участков повышения сигнала на T2- и FLAIR-последовательностях без потери церебрального объема и признаков атрофической редукции полушария. У двух пациентов с атрофической редукцией полушария (или отдельной его части) в зонах структурного поражения регистрировалась гиперперфузия. В общей группе восемь пациентов страдали от *epilepsia partialis continua*, а один не имел приступов после гемисферэктомии. Пятеро пациентов обнаруживали конкордантность участков гиперперфузии с зоной клинической инициации приступов. Из семи пациентов с гиперперфузией полное или частичное соответствие с результатами регионарных межприступных эпилептиформных изменений на ЭЭГ наблюдалось во всех семи случаях, а с приступной зоной эпилептической инициации – у шести больных. Результаты этого, бесспорно актуального, исследования все же не дают однозначного ответа на вопрос, озвученный самим названием публикации. Действительно, аналогичные по сути гиперперфузионные механизмы патологического перераспределения периферической артериальной крови при воспалении и «эпилептическом функциональном сдвиге» не позволяют корректно дифференцировать их, особенно если в качестве метода регистрации выступает единственно бесконтрастная перфузия.

Среди большого количества генетически детерминированных синдромов, составной частью которых является резистентная фокальная эпилепсия, дебютирующая либо самостоятельно в раннем возрасте, либо трансформирующаяся в свой окончательный нозологический вариант из инфантильных спазмов, необходимо выделить туберозный склероз Бурневилля-Прингла. Его частота и тяжесть диктует необходимость всестороннего изучения этого нейро-кожного синдрома. И если ранее синдром относился к числу заведомо неоперабельных состояний, теперь отношение к эпилептогенной роли тубероз радикально изменилось, и среди них начали выделять туберы – «водители», на которые и возлагается ответственность за эпилептическую индукцию и, соответственно, могут являться адресом для селективной хирургической эксцизии. Таким образом, исследование перфузионных межприступных и приступных особенностей мозга при туберозном склерозе также актуально. Wissmeyer M. с соавт. [55] в 2010 г. обследовали трех пациентов с туберозным склерозом и эпилепсией с по-

мощью бесконтрастной МР-перфузии и ПЭТ, обнаружив хорошую корреляцию полученных результатов указанных методов и данных ЭЭГ.

Одно из самых крупных в количественном отношении исследований, посвященных особенностям перфузионного церебрального статуса у пациентов с эпилепсией принадлежит команде Kim B.S. [56]. Авторами было обследовано 44 пациента с фокальной эпилепсией. Эпилептический фокус удалось локализовать в 42 из 44 случаев. При этом специфичность МР-перфузии в идентификации эпилептогенного очага была оценена в 74% (фокус был локализован в 31 из 42 случаев, включая полное топографическое соответствие результатов ASL с данными электро-клинического статуса в 10 случаях и частичное – в 21). Общая точность метода ASL была оценена в 70%. По результатам исследования авторы заявляют о целесообразности использования ASL в качестве неинвазивного и экономически обоснованного метода идентификации фокальной природы пароксизмов при парциальной эпилепсии.

Группа японских исследователей Shimogawa T. с соавт. [57] продемонстрировали высокую информативность и чувствительность ASL-перфузии для идентификации очагов у пациентов с бессудорожным эпилептическим статусом. При этом из 15 пациентов приступные изменения у 11 (73%) икталы МР-изменения выявлены и в ходе диффузно-взвешенной и ASL нейровизуализации, в то время как у 4 (27%) пациентов – только методикой ASL перфузии. Отмечена полная корреляция данных ASL с нейрофизиологическими показателями иктальной активности, что было особенно важно в случаях нелезиональной эпилепсии. Заслуживал особого внимания следующий факт – у трех пациентов уход приступных изменений на ЭЭГ сопровождался персистенцией приступных изменений на ASL-визуализации.

Обзор состояния проблемы применения бесконтрастной перфузии при эпилепсии был бы неполным без упоминания идиопатической генерализованной эпилепсии. Исследование периферического артериального кровотока при этих формах, в целом лишённое прямого практического смысла, является попыткой изучения фундаментальных основ эпилепсии, как заболевания, проявляющегося электрической нестабильностью кортикальных нейронов.

Группа ученых в 2017 г. опубликовала результаты своего исследования, целью которого явилось перфузионное картирование церебральной коры у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией в межприступном периоде (Sone D. с соавт.) [59]. Авторы обследовали 19 добровольцев с данной формой заболевания и выявили снижение перфузии в зрительных буграх обеих гемисфер во всех случаях, а также регистрировали отклонения от нормативных перфузионных показателей в среднем мозге и мозжечке. Очевидно, что эти результаты вряд ли могут быть использованы для оптимизации медикаментозного лечения больных с генерализованными идиопатическими эпилепсиями, однако могут внести свой вклад в разработку этиопатогенеза этих форм, до настоящего времени не нашедшего устоявшегося объяснения.

Заключение

Комплексное мультимодальное обследование пациентов с фокальными резистентными эпилепсиями в настоящее время является необходимым условием качественной прехирургической диагностики, имеющей целью не только расширить показания для радикального лечения эпилепсии, но и избавить прооперированных больных от тяжелых постоперационных дефицитов. Учитывая неинвазивный характер метода бесконтрастной МР перфузии, его доступность и безопасность (отсутствие лучевой нагрузки), небольшое время сканирования, а также возможность выполнения исследования в раннем послеприступном периоде, его включение в диагностический комплекс видится более чем оправданным.

Тем не менее, следует признать, что в настоящее время в локализации очага ASL не характеризуется абсолютными коррелятивными отношениями с результатами ЭЭГ и данными постоперационного исследования резецированного фрагмента коры. Дальнейшее развитие методики бесконтрастной артериальной перфузии мозга при эпилепсии позволит оптимизировать диагностику эпилепсии, идентифицируя истинно фокальные формы, протекающие под маской генерализованных, и, возможно, частично или полностью заменить технически сложные и экономически затратные методики (инвазивный ЭЭГ-мониторинг, ПЭТ, ОФКТ) в функциональной идентификации эпилептогенного очага.

Литература/References:

1. Detre J. A., Leigh J. S., Williams D. S., Koretsky A. P. Perfusion imaging. *Magn Reson Med.* 1992 Jan; 23 (1): 37-45. PMID: 1734182.
2. Williams D. S., Detre J. A., Leigh J. S., Koretsky A. P. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Jan 1; 89 (1): 212-216. PMID: 1729691.
3. Roberts D. A., Detre J. A., Bolinger L., Insko E. K., Leigh J. S. Jr. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain perfusion at 1.5 T using steady-state inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Jan 4; 91 (1): 33-37. PMID: 8278387.
4. Golay X., Hendrikse J., Lim T. C. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Top Magn Reson Imaging.* 2004 Feb; 15 (1): 10-27. PMID: 15057170.
5. Petersen E. T., Zimine I., Ho Y. C., Golay X. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques. *Br J Radiol.* 2006 Aug; 79 (944): 688-701. PMID: 16861326. DOI: 10.1259/bjr/67705974.
6. Golay X., Petersen E. T. Arterial spin labeling: benefits and pitfalls of high magnetic field. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006 May; 16 (2): 259-268. PMID: 16731365.
7. Bokkers R. P., Hernandez D. A., Merino J. G., Mirasol R. V., van Osch M. J., Hendrikse J., Warach S., Latour L. L., Stroke Natural History Investigators. Whole-brain arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke. *Stroke.* 2012 May; 43 (5): 1290-1294. PMID: 22426319
8. MacIntosh B. J., Lindsay A. C., Kyllintreas I., Kukur W., Günther M., Robson M. D., Kennedy J., Choudhury R. P.,

- Jezzard P. Multiple inflow pulsed arterial spin-labeling reveals delays in the arterial arrival time in minor stroke and transient ischemic attack. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Nov; 31: 1892-1894. PMID: 20110375.
9. Viallon M., Altrichter S., Pereira V. M., Nguyen D., Sekoranja L., Federspiel A., Kulcsar Z., Sztajzel R., Ouared R., Bonvin C., Pfeuffer J., Lövlblad K. O. Combined use of pulsed arterial spin-labeling and susceptibility-weighted imaging in stroke at 3 T. *Eur Neurol.* 2010; 64: 286-296. PMID: 20980761.
 10. Zaharchuk G., El Mogy I. S., Fischbein N. J., Albers G. W. Comparison of arterial spin labeling and bolus perfusion-weighted imaging for detecting mismatch in acute stroke. *Stroke.* 2012. Jul; 43 (7): 1843-8. PMID: 22539548. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.639773.
 11. Bokkers R. P., van Osch M. J., Klijn C. J., Kappelle L. J., Hendrikse J. Cerebrovascular reactivity within perfusion territories in patients with an internal carotid artery occlusion. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 2011 Sep; 82 (9): 1011-1016. PMID: 21386110. DOI: 10.1136/jnnp.2010.233338.
 12. Siero J. C., Hartkamp N. S., Donahue M. J., Hartevelde A. A., Compter A., Petersen E. T., Hendrikse J. Neuronal activation induced BOLD and CBF responses upon acetazolamide administration in patients with steno-occlusive artery disease. *Neuroimage.* 2015 Jan 15; 105: 276-285. PMID: 25261002. PMCID: PMC4377821. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.09.033.
 13. Suazo L., Foerster B., Fermin R., Speckter H., Vilchez C., Oviedo J., Stoeter P. Measurement of blood flow in arteriovenous malformations before and after embolization using arterial spin labeling. *Interv Neuroradiol.* 2012 Mar; 18 (1): 42-48. PMID: 22440600. PMCID: PMC3312088. DOI: 10.1177/159101991201800106.
 14. Duncan J. S. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2010 Oct; 6 (10): 537-550. PMID: 20842185. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.131.
 15. Zhao W. G., Luo Q., Jia J. B., Yu J. L. Cerebral hyperperfusion syndrome after revascularization surgery in patients with moyamoya disease. *Br J Neurosurg.* 2013 Jun; 27 (3): 321-325. PMID: 23461748. DOI: 10.3109/02688697.2012.757294.
 16. Zhang Q., Stafford R. B., Wang Z., Arnold S. E., Wolk D. A., Detre J. A. Microvascular perfusion based on arterial spin labeled perfusion MRI as a measure of vascular risk in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012; 32 (3): 677-87. PMID: 22886015. PMCID: PMC3646066. DOI: 10.3233/JAD-2012-120964.
 17. Wolk D. A., Detre J. A. Arterial spin labeling MRI: an emerging biomarker for Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions. *Curr Opin Neurol.* 2012. Aug; 25 (4): 421-428. PMCID: PMC3642866. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328354ff0a. PMID: 22610458.
 18. Bron E. E., Steketee R. M., Houston G. C., Oliver R. A., Achterberg H. C., Loog M., van Swieten J. C., Hammers A., Niessen W. J., Smits M., Klein S., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnostic classification of arterial spin labeling and structural MRI in presenile early stage dementia. *Hum Brain Mapp.* 2014 Sep; 35 (9): 4916-4931. PMID: 24700485. DOI: 10.1002/hbm.22522.
 19. Yamashita K., Yoshiura T., Hiwatashi A., Togao O., Yoshimoto K., Suzuki S. O., Abe K., Kikuchi K., Maruoka Y., Mizoguchi M., Iwaki T., Honda H. Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and (18)f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology.* 2013 Feb; 55 (2): 135-143. PMID: 22961074. DOI: 10.1007/s00234-012-1089-6.
 20. Warmuth C., Gunther M., Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2003 Aug; 228 (2): 523-532. PMID: 12819338. DOI: 10.1148/radiol.2282020409.
 21. Chen J., Licht D. J., Smith S. E., Agner S. C., Mason S., Wang S., Silvestre D. W., Detre J. A., Zimmerman R. A., Ichord R. N., Wang J. Arterial spin labeling perfusion MRI in pediatric arterial ischemic stroke: initial experiences. *J Magn Reson Imaging.* 2009. Feb; 29: 282-290. PMID: 19161176. PMCID: PMC2728589. DOI: 10.1002/jmri.21641.
 22. Van Paesschen W. Ictal SPECT. *Epilepsia* 2004; 45 Suppl 4: 35-40. PMID: 15281956. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.04008.x.
 23. Devous M. D. Sr., Thisted R. A., Morgan G. F., Leroy R. F., Rowe C. S. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 1998 Feb; 39: 285-293. PMID: 9476937.
 24. Fabene P. F., Merigo F., Galiè M., Benati D., Bernardi P., Farace P., Nicolato E., Marzola P., Sbarbati A. Pilocarpine-induced status epilepticus in rats involves ischemic and excitotoxic mechanisms. *PLoS One.* 2007 Oct 31; 2 (10): e1105. PMID: 17971868. PMCID: PMC2040510. DOI: 10.1371/journal.pone.0001105.
 25. Fabene P. F., Navarro Mora G., Martinello M., Rossi B., Merigo F., Ottoboni L., Bach S., Angiari S., Benati D., Chakir A., Zanetti L., Schio F., Osculati A., Marzola P., Nicolato E., Homeister J. W., Xia L., Lowe J. B., McEver R. P., Osculati F., Sbarbati A., Butcher E. C., Constantin G. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nat Med.* 2008 Dec; 14 (12): 1377-1383. PMID: 19029985. PMCID: PMC2710311. DOI: 10.1038/nm.1878.
 26. Nguyen D., Kapina V., Seeck M., Viallon M., Federspiel A., Lovblad K. O. Ictal hyperperfusion demonstrated by arterial spin-labeling MRI in status epilepticus. *J Neuroradiol.* 2010 Oct; 37 (4): 250-251. PMID: 20334918. DOI: 10.1016/j.neurad.2009.12.003.
 27. Oishi M., Ishida G., Morii K., Hasegawa K., Sato M., Fujii Y. Ictal focal hyperperfusion demonstrated by arterial spin-labeling perfusion MRI in partial epilepsy status. *Neuroradiology.* 2012; 54: 653-656. PMID: 22418862. DOI: 10.1007/s00234-012-1027-7.
 28. Lim Y. M., Cho Y. W., Shamim S., Solomon J., Birn R., Luh W. M., Gaillard W. D., Ritzi E. K., Theodore W. H. Usefulness of pulsed arterial spin labeling MR imaging in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008 Dec; 82 (2-3): 183-189. PMID: 19041041. PMCID: PMC2597620. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.08.001.
 29. Pizzini F., Farace P., Zanoni T., Magon S., Beltramello A., Sbarbati A., Fabene P. F. Pulsed-arterial-spin-labeling perfusion 3T MRI following single seizure: a first case report study. *Epilepsy Res.* 2008 Oct; 81 (2-3): 225-227. PMID: 18684593. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.06.009.
 30. Pendse N., Wissmeyer M., Altrichter S., Vargas M., Delavelle J., Viallon M., Federspiel A., Seeck M., Schaller K., Lövlblad K. O. Interictal arterial spin-labeling MRI perfusion in intractable epilepsy. *J Neuroradiol.* 2010. Mar; 37 (1): 60-63. PMID: 19674791. DOI: 10.1016/j.neurad.2009.05.006.
 31. Blauwblomme T., Bodaert N., Chémaly N., Chiron C., Pages M., Varlet P., Bourgeois M., Bahi-Buisson N., Kaminska A., Grevent D., Brunelle F., Sainte-Rose C., Archambaud F., Nabbout R. Arterial Spin Labeling MRI: a step forward in non-invasive delineation of focal cortical dysplasia in children. *Epilepsy Res.* 2014. Dec; 108 (10): 1932-1939. PMID: 25454505. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.09.029.
 32. Pittau F., Grouiller F., Spinelli L., Seeck M., Michel C. M., Vulliemoz S. The Role of Functional Neuroimaging in Pre-Surgical Epilepsy Evaluation. *Front Neurol.* 2014 Mar 24; 5: 31. PMCID: PMC3970017. DOI: 10.3389/fneur.2014.00031. PMID: 24715886.
 33. Yun C. H., Lee S. K., Lee S. Y., Kim K. K., Jeong S. W., Chung C. K. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. *Epilepsia* 2006 Mar; 47: 574-579. PMID: 16529624. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00470.x.
 34. Jeha L. E., Najm L., Bingaman W., Dinner D., Widdess-Walsh P., Lüders H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain* 2007 Feb; 130 (Pt 2): 574-584. PMID: 17209228. DOI: 10.1093/brain/awl364.
 35. Huppertz H. J., Hof E., Klisch J., Wagner M., Lücking C. H., Kristeva-Feige R. Localization of interictal delta and epileptiform EEG activity associated with focal epileptogenic brain lesions. *Neuroimage.* 2001 Jan; 13: 15-28. PMID: 11133305. DOI: 10.1006/nimg.2000.0680.
 36. Engel J. *Surgical Treatment of the Epilepsies.* Lippincott Williams & Wilkins; 1993. 786 p.
 37. la Fougère C., Rominger A., Förster S., Geisler J., Bartenstein P. PET and SPECT in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May; 15 (1): 50-55. PMID: 19236949. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.02.025.
 38. Won H. J., Chang K. H., Cheon J. E., Kim H. D., Lee D. S., Han M. H., Kim I. O., Lee S. K., Chung C. K. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *AJNR Am*

- J Neuroradiol. 1999 Apr; 20: 593-9. PMID: 10319968.
39. Brodbeck V., Spinelli L., Lascano A. M., Pollo C., Schaller K., Vargas M. I., Wissmeyer M., Michel C. M., Seeck M. Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI. *Epilepsia*. 2010 Apr; 51 (4): 583-591. PMID: 20196796. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02521.x.
 40. Michel C. M., Lantz G., Spinelli L., De Peralta R. G., Landis T., Seeck M. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J Clin Neurophysiol*. 2004 Mar-Apr; 21 (2): 71-83. PMID: 15284597.
 41. Michel C. M., Schomer D. L., Lopes da Silva F. H. EEG Mapping and source imaging. In: Niedermeyer's electroencephalography. 2011. Vol. Chapter 55 6th edn. Lippincott Williams & Wilkins. (pp. 1179-202).
 42. Lemieux L., Salek-Haddadi A., Josephs O., Allen P., Toms N., Scott C., Krakow K., Turner R., Fish D. R. Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG: Description of the method and initial case report. *Neuroimage*. 2001 Sep; 14: 780-787. PMID: 11506550. DOI: 10.1006/nimg.2001.0853.
 43. Manganotti P., Formaggio E., Gasparini A., Cerini R., Bongiovanni L. G., Storti S. F., Mucelli R. P., Fiaschi A., Avesani M. Continuous EEG-fMRI in patients with partial epilepsy and focal interictal slow-wave discharges on EEG. *Magn Reson Imaging*. 2008 Oct; 26 (8): 1089-100. PMID: 18547769. DOI: 10.1016/j.mri.2008.02.023.
 44. Wolf R. L., Detre J. A. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurotherapeutics*. 2007 Jul; 4 (3): 346-359. PMID: 17599701. PMCID: PMC2031222. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.04.005.
 45. Toledo M., Munuera J., Salas-Puig X., Santamarina E., Lacuey N., Rovira A. Localisation value of ictal arterial spin-labelled sequences in partial seizures. *Epileptic Disord*. 2011 Sep; 13 (3): 336-9. PMID: 21865122. DOI: 10.1684/epd.2011.0445.
 46. Storti S. F., Boscolo Galazzo I., Del Felice A., Pizzini F. B., Arcaro C., Formaggio E., Mai R., Manganotti P. Combining ESI, ASL and PET for quantitative assessment of drug-resistant focal epilepsy. *Neuroimage*. 2014. Nov 15; 102 Pt 1: 49-59. PMID: 23792219. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.028.
 47. Cole A. Status Epilepticus and Periictal Imaging. *Epilepsia*. 2004; 45 (4): 72-77. PMID: 15281962. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.04014.x.
 48. Doherty C. P., Cole A. J., Grant P. E., Fischman A., Dooling E., Hoch D. B., White T. H., Cosgrove G. R. Multimodal longitudinal imaging in focal status epilepticus. *Can J Neurol Sci*. 2004 May; 31: 276-81. PMID: 15198460.
 49. Cartagena A. M., Young G. B., Lee D. H., Mirsattari S. M. Reversible and irreversible cranial MRI findings associated with status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2014 Apr; 33: 24-30. PMID: 24614522. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.02.003.
 50. Sierra-Marcos A., Carreño M., Setoain X., López-Rueda A., Aparicio J., Donaire A., Bargalló N. Accuracy of arterial spin labeling magnetic resonance imaging (MRI) perfusion in detecting the epileptogenic zone in patients with drug-resistant neocortical epilepsy: comparison with electrophysiological data, structural MRI, SISCOM and FDG-PET. *Eur J Neurol*. 2016 Jan; 23 (1): 160-7. PMID: 26346555. DOI: 10.1111/ene.12826.
 51. Chassoux F., Rodrigo S., Semah F., Beuvon F., Landre E., Devaux B., Turak B., Mellerio C., Meder J. F., Roux F. X., Daumas-Duport C., Merlet P., Dulac O., Chiron C. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology*. 2010 Dec 14; 75 (24): 2168-2175.
 52. LoPinto-Khoury C., Sperling M. R., Skidmore C., Nei M., Evans J., Sharan A., Mintzer S. Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Feb; 53 (2): 342-8. PMID: 22192050. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03359.x.
 53. Wintermark P., Lechpammer M., Warfield S. K., Kosaras B., Takeoka M., Poduri A., Madsen J. R., Bergin A. M., Whalen S., Jensen F. E. Perfusion imaging of focal cortical dysplasia using arterial spin labeling: correlation with histopathological vascular density. *Journal of Child Neurology*. 2013. Nov; 28 (11): 1474-1482. PMID: 23696629. PMCID: PMC5030104. DOI: 10.1177/0883073813488666.
 54. Kumar S., Nagesh C. P., Thomas B., Radhakrishnan A., Menon R. N., Kesavadas C. Arterial spin labeling hyperperfusion in Rasmussen's encephalitis: Is it due to focal brain inflammation or a postictal phenomenon? *J Neuroradiol*. 2018 Feb; 45 (1): 6-14. PMID: 28923528. DOI: 10.1016/j.neurad.2017.08.002.
 55. Wissmeyer M., Altrichter S., Pereira V. M., Viallon M., Federspiel A., Seeck M., Schaller K., Löbblad K. O. Arterial spin-labeling MRI perfusion in tuberous sclerosis: correlation with PET. *Journal of neuroradiology*. 2010. May; 37 (2): 127-130. PMID: 19577299. DOI: 10.1016/j.neurad.2009.05.005.
 56. Kim B. S., Lee S. T., Yun T. J., Lee S. K., Paeng J. C., Jun J., Kang K. M., Choi S. H., Kim J. H., Sohn C. H. Capability of arterial spin labeling MR imaging in localizing seizure focus in clinical seizure activity. *Eur J Radiol*. 2016 Jul; 85 (7): 1295-303. PMID: 27235877. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.04.015.
 57. Shimogawa T., Morioka T., Sayama T., Haga S., Kanazawa Y., Murao K., Arakawa S., Sakata A., Iihara K. The initial use of arterial spin labeling perfusion and diffusion-weighted magnetic resonance images in the diagnosis of nonconvulsive partial status epileptics. *Epilepsy Res*. 2017 Jan; 129: 162-173. PMID: 28092848. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.12.008.
 58. Sone D., Watanabe M., Ota M., Kimura Y., Sugiyama A., Maekawa T., Okura M., Enokizono M., Imabayashi E., Sato N., Matsuda H. Thalamic hypoperfusion and disrupted cerebral blood flow networks in idiopathic generalized epilepsy: Arterial spin labeling and graph theoretical analysis. *Epilepsy Res*. 2017 Jan; 129: 95-100. PMID: 28043066. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.12.009.

Сведения об авторах:

Полянская Майя Владимировна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, старший лаборант кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО.

Демушкина Алиса Анатольевна – к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ.

Васильев Игорь Германович – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ.

Газдиева Хава Шарпудиновна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ.

Холин Алексей Александрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ.

Алиханов Алихан Амруллахович – д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ.

About the authors:

Polyanskaya Maya Vladimirovna – MD, Radiologist, Department of Diagnostic Radiology, FGBU Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation, Senior Laboratory Assistant, Department of Pediatrics with Infectious Diseases, School of Continuing Education.

Demushkina Alisa Anatolievna – MD, PhD (Medical Sciences), Radiologist, Department of Diagnostic Radiology, FGBU Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation.

Vasiliev Igor Germanovich – MD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, FGBU Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation.

Gazdieva Hava Sharpudinovna – Post-graduate Student, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Kholin Alexey Alexandrovich – MD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Zavadenko Nikolai Nikolaevich – MD, Professor & Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Alikhanov Alikhan Amrullahovich – MD, Professor & Head, Department of Diagnostic Radiology, FGBU Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation.

Гендерные особенности сексуальности как «Я-функции» больных эпилепсией

Соснина В. Г., Сарайкин Д. М., Липатова Л. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

Резюме

Цель – изучить гендерные аспекты сексуальности, как одной из центральных структурных функций Я-функционирования, у больных эпилепсией. **Материалы и методы.** Исследование проведено на выборке из 102 человек (52 больных, имеющих верифицированный диагноз «эпилепсия», и 50 – условно здоровых респондентов) в возрасте от 19 до 45 лет с помощью клинического интервью и «Я-структурного теста Г. Аммона». **Результаты.** Между больными эпилепсией мужчинами и женщинами обнаружались статистически значимые различия по таким показателям, как: «деструктивный страх», «конструктивное внешнее отграничение Я», «дефицитарное внешнее отграничение Я», «конструктивная сексуальность», «дефицитарная сексуальность». Между женщинами обеих групп обнаружались статистически значимые различия по таким показателям, как «деструктивный страх», «дефицитарное внешнее отграничение Я», «дефицитарная сексуальность», между мужчинами – по шкалам «дефицитарная агрессия», «конструктивное внешнее отграничение Я», «дефицитарная сексуальность». **Заключение.** Установлено, что формирование нормальной сексуальности больных эпилепсией затруднено по причине нарушенного комплекса центральных Я-функций.

Ключевые слова

Сексуальность, эпилепсия, «Я-функция», дефицитарность.

Статья поступила: 23.03.2018 г.; в доработанном виде: 21.05.2018 г.; принята к печати: 14.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Соснина В. Г., Сарайкин Д. М., Липатова Л. В. Гендерные особенности сексуальности как «Я-функции» больных эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 19-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.019-025.

The ego-function and sexuality in male and female patients with epilepsy

Sosnina V. G., Saraykin D. M., Lipatova L. V.

National Medical Research Centre of Psychiatry and Neurology named after V. M. Bekhterev of Ministry of Health of the Russian Federation (3 Bekhtereva ul., Sankt-Petersburg 192019, Russia)

Summary

Aim: to study the sexuality aspects of the “Ego-function” in male and female patients with epilepsy. **Material and methods.** A group of 102 respondents (52 patients diagnosed with epilepsy and 50 apparently healthy subjects) aged 19 to 45 years were examined with the help of a clinical interview and the Ammon’s Ego-Structure Test. **Results.** We found significant differences between men and women with epilepsy when the patients were tested for “destructive anxiety”, “constructive outer ego-demarcation”, “deficient outer ego-demarcation”, “constructive sexuality”, and “deficient sexuality”. Also, significant differences were found between women in the “healthy” and “epilepsy” groups when they were scored for “destructive anxiety”, “deficit outer ego-demarcation”, and “deficient sexuality”. Likewise, significant

differences were noted between men in these two groups when scored for “deficient aggression”, “constructive outer ego-demarcation”, and “deficient sexuality”. Conclusion. Formation and maintenance of normal sexuality in patients with epilepsy is impaired by the disabled central Ego-functions.

Key words

Sexuality, epilepsy, “Ego-function”, deficiency.

Received: 23.03.2018; **in the revised form:** 21.05.2018; **accepted:** 14.06.2018.

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

Sosnina V. G., Saraykin D. M., Lipatova L. V. The ego-function and sexuality in male and female patients with epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 19-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.019-025. (in Russian).

Corresponding author

Address: 3 Bekhtereva ul., Sankt-Peterburg 192019, Russia
E-mail address: leriksos@gmail.com (Sosnina V. G.).

Введение

В настоящее время наиболее изучена роль биологических факторов в возникновении сексуальных нарушений у людей, больных эпилепсией (ЛБЭ) и отмечены сами расстройства, с которыми встречается данная категория лиц [1-4]. Так, установлено, что наиболее частыми сексуальными проблемами, характерными для мужчин, больных эпилепсией (МБЭ), являются: гипосексуальность, эректильные дисфункции, задержанная или ускоренная эякуляция, отсутствие поллюций, гиперпролактинемия с последовательным ухудшением качества эякулята. Особенности сексуальной сферы женщин, больных эпилепсией (ЖБЭ), изучены меньше, нежели мужчин [2,3,5,6]. Сексуальные нарушения у ЖБЭ очень разнообразны: от отсутствия полового влечения, отвращения к половым актам и аноргазмии до расторможенности влечений, гиперсексуальности и нимфоманической фригидности [4,5,6]. Также для них характерны диспареуния, вагинизм, снижение половой активности и большая сексуальная неудовлетворенность в сравнении с общей популяцией.

Согласно данным литературы, на сегодняшний день главное место среди сексуальных проблем занимают сексуальные дисгармонии, которые проявляются в нарушении сексуального взаимодействия в паре, что влечет за собой недовольство партнеров существующими интимными отношениями [7]. Общая закономерность сексуальных дисгармоний проявляется в том, что проблема снижения сексуального желаяния и нарушения физиологической стороны сексуальной жизни партнеров является вторичной по отношению к межличностным недоразумениям и конфликтам [5]. Кроме того, само понятие сексуального здоровья больше не сводится исключительно к физиологической составляющей и определяет-

ся ВОЗ как комплекс соматических, эмоциональных, интеллектуальных и социальных аспектов существования человека, позитивно обогащающих личность, повышающих коммуникабельность и способность к любви [5]. Однако, несмотря на важность влияния психологических факторов в возникновении сексуальных нарушений, их значению в развитии сексуальных проблем у ЛБЭ, эти аспекты интимной жизни малоизучены. Отмечается лишь, что заостренные определенных черт характера, стигматизация и дискриминация, зачастую невозможность реализации прокреативной функции сексуальности, играют важную роль в возникновении сексуальных нарушений у ЛБЭ [5,8-12].

Важность психологических и социальных факторов в формировании здоровой сексуальности, а также самой сексуальности, как стержневой функции личности, подчеркивает Г. Аммон. В его понимании личностная структура состоит из «Я-функций» разного уровня, объединяющихся в идентичность. Так как поведение человека является динамичным, и во многом эта динамика определяется контекстом отношений с окружающим миром, данная структура развивается и изменяется за счет приобретенного опыта общения с другими людьми, то есть постоянного процесса идентификации с ними [13-15]. Ядром личности являются бессознательные функции, к которым относятся агрессия, страх, внешнее и внутреннее «Я-отграничение», нарциссизм и сексуальность, с различным соотношением конструктивной, деструктивной и дефицитарной составляющих. Развитие сексуальности во многом зависит от функционирования других основных стержневых структур, так как она является следствием их роста. Проявлять адекватную сексуальность, согласно этой концепции, возможно лишь при наличии гибких границ, со-

Таблица 1. Показатели «Я-функций» у мужчин и женщин, страдающих эпилепсией.

Table 1. Parameters of «Ego-functions» in male and female patients with epilepsy.

Показатели «Я-структурного теста» Аммона / Parameters of the Ammon «Ego-structure» test	Средние ранги / Averages		p
	Женщины, больные эпилепсией / Women with epilepsy	Мужчины, больные эпилепсией / Men with epilepsy	
Деструктивный страх / Destructive anxiety	31,38	21,22	0,014
Конструктивное внешнее отграничение «Я» / Constructive outer ego-demarcation	18,83	32,37	0,001
Дефицитарное внешнее отграничение «Я» / Deficient outer ego-demarcation	32,35	20,35	0,004
Конструктивная сексуальность / Constructive sexuality	21,46	30,04	0,038
Дефицитарная сексуальность / Deficient sexuality	32,08	20,59	0,005

Примечание. В данной таблице представлены только статистически значимые различия.

Note: In this table, only statistically significant differences are presented.

хранной креативности и автономности, отсутствии страха построения близких и доверительных отношений с окружающими, отсутствии склонности к выстраиванию симбиотических отношений, при наличии свободы в выражении собственных эмоций, т.е. при способности к конструктивному страху и успешному «Я-отграничению».

Как отмечалось выше, любая «Я-функция» состоит из конструктивных, деструктивных и дефицитарных аспектов. Конструктивная сексуальность определяется качественной составляющей интимных отношений, представляя собой подлинную интимность партнеров, умение наслаждаться сексуальными контактами, свободу проявления сексуальных фантазий, и способствует обогащению личности. Деструктивная сексуальность проявляется в отсутствии интимности с партнером. В данном случае партнер рассматривается исключительно как инструментальное средство для своего удовлетворения, что сопровождается, с его стороны, негативными переживаниями. Дефицитарная сексуальность проявляется в запрете самовыражения в сексуальной сфере, подавленности сексуального желания, бедности эротического фантазирования, отращении и безразличности к интимной жизни, отказу от сексуальных контактов.

На основе данной теории Г. Аммон со своими сотрудниками разработали опросник диагностики центральных личностных функций: агрессии, страха, внешнего и внутреннего «Я-отграничения», нарциссизма и сексуальности. Отметим, что шкала сексуальности была разработана позже и на основе других. «Я-структурный тест Г. Аммона» включает в себя 220 вопросов, распределенных на 18 шкал, позволяющих получить представления о конструктивных, деструктивных и дефицитарных проявлениях каждой составляющей. Данная методика зарекомендовала себя как эффективный

инструментарий для исследования особенностей личностной структуры и ее динамики на различных группах больных и здоровых людей, помогающий наметить мишени для эффективной психотерапии [15-18].

Целью исследования было изучить особенности сексуальности, как одной из центральных и стержневых «Я-функций» у ЛБЭ.

Материалы и методы

В данном исследовании приняли участие 102 респондента в возрасте от 19 до 45 лет. Средний возраст для ЛБЭ составил 30,5 лет, для условно здоровых респондентов (УЗР) – 28,12 лет. Основную группу составили 52 респондента, больных эпилепсией (27 мужчин и 25 женщин), контрольную – 50 УЗР, 25 женщин и 25 мужчин.

Общими критериями для участия в исследовании выступили: добровольность, возраст от 19 до 45 лет, свободное владение русским языком, доступность для понимания инструкции и текста методик. Для УЗР также критериями были: отсутствие травм головы, приступов, видимых психических нарушений, хронических заболеваний и сексуальных нарушений. УЗР, в сравнении в ЛБЭ, отличались более высоким уровнем образования и чаще были трудоустроены. Респонденты обеих групп имели практически равнозначный семейный статус: более 60% из них никогда не состояли в браке. Средний возраст дебюта заболевания у ЛБЭ составил 13,6 лет (минимальное проявление заболевания отмечалось в возрасте до года, максимальное – после 30 лет). Средняя продолжительность заболевания составила 16,65 лет (минимальная – 1 год, максимальная – 40 лет). Простые парциальные припадки были отмечены у 34,6% ЛБЭ; сложные парциальные припадки – у 44,2% ЛБЭ; генерализованные судорожные припадки – у 84,6% респондентов.

Таблица 2. Показатели «Я-функций» у женщин обеих групп.

Table 2. Parameters of «Ego-functions» in women of the two compared groups.

Показатели «Я-структурного теста» Аммона / Parameters of the Ammon “Ego-structure” test	Средние ранги / Averages		P
	Женщины, больные эпилепсией / Women with epilepsy	Условно здоровые женщины / Apparently healthy women	
Деструктивный страх / Destructive anxiety	30,52	19,70	0,007
Конструктивное внешнее отграничение «Я» / Constructive outer ego-demarcation	30,77	19,46	0,005
Дефицитарная сексуальность / Deficient sexuality	31,40	18,86	0,002

Примечание. В данной таблице представлены только статистически значимые различия.

Note: In this table, only statistically significant differences are presented.

Психологическое исследование включало клиническое интервью и «Я-структурный тест Г. Аммона» (ISTA). Для выявления различий между группами ЛБЭ и УЗР использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Компьютерная обработка осуществлялась с помощью пакета программ SPSS версии 17.0.

Результаты

Между мужчинами, больными эпилепсией (МБЭ), и женщинами, больными эпилепсией (ЖБЭ), обнаружены статистически значимые различия по таким показателям, как: деструктивный страх ($U=195$, $\rho<0,05$), конструктивное внешнее отграничение Я ($U=152$, $\rho<0,001$), дефицитарное внешнее отграничение Я ($U=171$, $\rho<0,01$), конструктивная сексуальность ($U=215$, $\rho<0,05$), дефицитарная сексуальность ($U=178$, $\rho<0,01$) (табл. 1).

Статистически значимые различия в уровне деструктивного страха между МБЭ и ЖБЭ говорят о том, что ЖБЭ свойственна более высокая тревожность, большая выраженность нереалистичных страхов и опасений за межличностные отношения, что может распространяться и на сексуальную сферу. Так, во время клинической беседы ЖБЭ чаще проявляли излишнюю озабоченность отношениями с партнером.

Достоверно значимые различия в отношении конструктивности внешнего отграничения «Я» указывают на то, что обследованные ЖБЭ в сравнении с МБЭ имеют больше трудностей в выражении своих переживаний, проявление которых часто сопровождается чувством вины. В сексуальном поведении это может проявляться в том, что ЖБЭ готовы идти на большие уступки, чтобы удержать партнера, редко озвучивают свои потребности в сексуальной сфере, с большим трудом могут отказаться от вызывающих у них дискомфорт действий партнера, могут вступать в сексуальные отношения без должного уровня сексуального желания и возбуждения, не достигают при сексуальном контакте оргастической разрядки.

Более выраженное дефицитарное внешнее отграничение «Я» у ЖБЭ говорит о том, что им в большей степени свойственно чрезмерно подстраиваться под окружающих, заражаться чувствами и эмоциями других, принимая зачастую их, как свои собственные. Также ЖБЭ в меньшей степени способны говорить «нет» и больше беспокоятся за ситуации, связанные с межличностным общением. В сексуальной сфере это может находить свое отражение в игнорировании потребностей своей половой конституции, нарушении диапазона приемлемости, полной поглощенности партнером, непереносимости чувства одиночества.

В отношении конструктивной сексуальности отмечаются различия, обусловленные, преимущественно, гендерными стереотипами в отношении сексуальной сферы, которые предписывают большую свободу и дозволенность в сексуальных отношениях мужчинам. Так, МБЭ, в сравнении с ЖБЭ, свойственна большая раскрепощенность в интимных отношениях, им легче выражать свои сексуальные желания, для них секс связан с гедонистической составляющей.

Дефицитарная сексуальность ЖБЭ выражена сильнее, нежели у МБЭ. Это проявляется в том, что ЖБЭ чаще не проявляют интереса к сексуальной тематике, либо показывают амбивалентное отношение к интимной сфере, чаще воспринимают сексуальные контакты как формальную обязанность, которая предоставляет возможность создания семьи и реализации репродуктивной функции.

Таким образом, можно отметить, что для ЖБЭ в большей степени свойственна повышенная тревожность, стремление к выстраиванию симбиотических отношений, чрезмерная зависимость от других, неспособность четко отделять свои чувства и переживания от чувств и переживаний других. В области сексуальных отношений МБЭ свойственно более выраженное умение наслаждаться сексуальными контактами, в то время как сексуальная жизнь ЖБЭ более сдержанна.

Стоит отметить, что между условно здоровыми мужчинами (МУЗ) и условно здоровыми женщинами (ЖУЗ) были выявлены различия на статистически

Таблица 3. Показатели «Я-функций» у мужчин обеих групп.

Table 3. Parameters of “Ego-functions” in men of the two compared groups

Показатели «Я-структурного теста» Аммона / Parameters of the Ammon “Ego-structure” test	Средние ранги		P
	Мужчины, больные эпилепсией / Men with epilepsy	Условно здоровые мужчины / Apparently healthy men	
Деструктивный страх / Destructive anxiety	30,87	21,78	0,029
Конструктивное внешнее отграничение «Я» / Constructive outer ego-demarcation	31,20	21,42	0,015
Дефицитарная сексуальность / Deficient sexuality	30,35	22,34	0,049

Примечание. В данной таблице представлены только статистически значимые различия.

Note: In this table, only statistically significant differences are presented.

достоверном уровне в отношении тех же структурных функций (за исключением дефицитарной сексуальности). Это и позволяет подтвердить положение динамической психиатрии Г. Аммона относительно природы функции сексуальности. При этом изначально показатели конструктивности данных шкал у УЗР выше, а деструктивных и дефицитарных – ниже. Кроме того, гендерные различия между УЗР отмечаются на более низком статистически достоверном уровне.

Нами также было проведено сравнение особенностей сексуальной сферы отдельно у женщин и мужчин сравниваемых групп. В **таблице 2** представлены статистически значимые различия в отношении Я-функционирования у ЖБЭ и ЖУЗ. Так, между исследованными женщинами обнаружилось статистически значимые различия по таким показателям, как: деструктивный страх ($U=167$, $p<0,01$), дефицитарное внешнее отграничение Я ($U=161$, $p<0,01$), дефицитарная сексуальность ($U=146$, $p<0,01$).

Статистически значимые различия в уровне деструктивного страха говорят о том, что для ЖБЭ свойственно большее количество нереалистичных страхов и опасений за межличностные отношения в сравнении с ЖУЗ. В сексуальной сфере это может проявляться в том, что ЖБЭ переполнены страхами и тревогами относительно интимных отношений.

Различия в уровне дефицитарного внешнего отграничения «Я» свидетельствуют о том, что ЖБЭ в меньшей степени способны отказывать другим (хоть и испытывают из-за этого неудовлетворенность), жить в соответствии со своими потребностями, отчетливо отделять себя от других. В отношениях с партнером это может проявляться в том, что ЖБЭ склонны воспринимать себя и партнера одним целым. Так, ЖБЭ, состоящие в отношениях с мужчинами, стремились лишней раз это подчеркнуть, чаще употреблять местоимение «мы» (независимо от стажа совместной жизни с партнером), подчеркивать общее с партнером.

Выраженность дефицитарной сексуальности у ЖБЭ проявляется в бедности эротико-сексуальной

сферы, снижении сексуальной потребности (часто при демонстрации фасадной развязности и вульгарности в поведении). Отвечая на вопросы клинического интервью, ЖБЭ демонстрировали пренебрежительное отношение к некоторым проявлениям сексуальности.

Таким образом, можно отметить, что для ЖБЭ в большей степени свойственна повышенная тревожность, склонность к беспокойству и волнениям, даже по незначительным поводам, робость, склонность к выстраиванию симбиотических отношений, бедность репертуара эротического фантазирования, наличие страхов относительно эротико-сексуальной сферы, в сравнении с ЖУЗ.

Из **таблицы 3** следует, что между мужчинами обеих групп обнаружилось статистически значимые различия по таким показателям, как: дефицитарная агрессия ($U=219$, $p<0,05$), конструктивное внешнее отграничение «Я» ($U=210$, $p<0,05$), дефицитарная сексуальность ($U=233$, $p<0,05$).

Статистически значимые различия по шкале дефицитарной агрессии у МБЭ означают, что им более свойственна безынициативность, избегание ситуаций соперничества, боязнь проявления своих эмоций, неспособность открыто вступать в конфликты. В интимных отношениях это может проявляться, например, в том, что МБЭ игнорируют свои чувства и желания, во всем уступают партнеру. Однако такое поведение больных приводит к обидчивости, застреваемости на аффективных переживаниях, к росту напряжения, которое со временем непременно дает о себе знать. Так, МБЭ часто отмечали случаи, когда, во избежание открытого конфликта с партнершей, поступались своими принципами. Из-за «застреваемости на обидах» в сексуальной сфере они начинали проявлять по отношению к партнерше холодность, при этом учащались проблемы с эрекцией. Стоит отметить, что свои обиды партнерше МБЭ не озвучивали, считая, что они очевидны, и «о них несложно догадаться».

МБЭ свойственны большие показатели в отношении конструктивности внешнего отграничения «Я»,

в сравнении с МУЗ. Возможно, данные показатели можно связать с тем, что из-за невысокой деструктивной агрессивности и желания сохранить отношения с партнером у МБЭ отмечается большая способность к выстраиванию более гибких границ в общении с другими, что при этом не отрицает внутреннего текущего напряжения и недовольства существующей ситуацией.

Показатели по шкале дефицитарной сексуальности означают, что для МБЭ свойственна более низкая сексуальная активность, большая бедность эротического фантазирования, их сексуальная сфера чаще окрашена тревогой. Так, МБЭ зачастую в беседе отмечали наличие страха, что во время полового акта может случиться приступ, который приведет к отвержению со стороны партнера.

Таким образом, полученные статистические данные говорят о том, что МБЭ свойственно в большей степени избегать конфликтов, менее гибко выстраивать отношения с окружающим миром, менее открыто выражать свои эмоции в сравнении с контрольной группой. Также для МБЭ свойственна более низкая сексуальная активность, бедность эротического

фантазирования, их сексуальная сфера чаще наполнена страхами.

Заключение

Таким образом, можно отметить, что для сексуальности ЖБЭ свойственна повышенная тревожность, склонность к беспокойству, стремление к выстраиванию симбиотических отношений, чрезмерная зависимость, неспособность четко отделять свои чувства и переживания от чувств и переживаний других, в сравнении с МБЭ и ЖУЗ. В отношении сексуальности, МБЭ свойственно более выраженное умение наслаждаться сексуальными контактами в сравнении с ЖБЭ, однако более низкая сексуальная активность, бедность эротического фантазирования, их сексуальная сфера чаще наполнена страхами в сравнении с МУЗ. Сексуальность ЖБЭ, в сравнении со всеми группами респондентов, отличается большей выраженностью дефицитарности, то есть бедностью эротического фантазирования, наличием страхов относительно эротико-сексуальной сферы. Во многом, формирование зрелой сексуальности у ЖБЭ затруднено недоразвитием других стержневых функций.

Литература:

- Gil-Nagel A., Lopez-Munoz F., Serratos J. M., Moncada I., García-García P., Alamo C. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure*. 2006; 15:142-149.
- Hellmis E. Sexual problems in males with epilepsy – An interdisciplinary challenge! *Seizure*. 2008; 17: 136-140.
- Nikoobakht M., Motamedi M., Orandi A., Meysamie A., Emamzadeh A. Sexual dysfunction in epileptic men. *Urology Journal*. 2007; 4 (2): 222-226.
- Zelena V., Kuba R., Pohanka M., Soska V., Rektor I. Sexual functions in women with focal epilepsy. A preliminary study. *Epileptic Disord*. 2007; 9 (1): 83-92.
- Кришталь В. В. Сексология. Под ред. В. В. Кришталь, С. Р. Григорян. М. 2002; 878 с.
- Частная сексопатология: в 2-х т. Под ред. Г. С. Васильченко. М. 1983; 2: 352 с.
- Доморацкий В. А. Диагностика нарушений сексуальных функций. Психотерапия. 2013; 11 (131): 14-22.
- Эпилепсия. Под общ. ред. Н. Г. Незнанова. СПб. 2010; 960 с.
- Громов С. А., Липатова Л. В., Якунина О. Н., Киссин М. Я. Комплексная медико-психологическая диагностика и реабилитация больных, страдающих эпилепсией с психическими расстройствами. Методические рекомендации. СПб. 2012. 21 с.
- Липатова Л. В. Медико-социальные аспекты риска осложнений жизни у больных эпилепсией: дисс. ... канд. мед. наук. СПб. 1999; 191 с.
- Липатова Л. В., Мазо Г. Э., Жуков Н. Э. Расстройства биполярного спектра при эпилепсии: актуальное состояние проблемы. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. 2016; 3: 30-40.
- Липатова Л. В., Якунина О. Н., Сивакова Н. А., Рукавишников Г. В., Капустина Т. В., Мазо Г. Э. Расстройства биполярного спектра при эпилепсии: клинико-психологическое исследование. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. 2017; 3: 28-34.
- Аммон Г. Динамическая психиатрия. Пер. с нем. СПб. 1995; 200 с.
- Очерки динамической психиатрии. Транскультуральное исследование. Под ред. М. М. Кабанова, Н. Г. Незнанова. СПб. 2003; 438 с.
- Сарайкин Д. М., Бочаров В. В., Васильева А. В. Особенности мотивации и ее связь с личностными характеристиками больных пограничными нервно-психическими расстройствами. Сообщение 1. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. 2008; 2: 16-19.
- Сарайкин Д. М., Бочаров В. В., Васильева А. В. Особенности мотивации и ее связь с личностными характеристиками больных пограничными нервно-психическими расстройствами. Сообщение 2. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. 2008; 3: 25-26.
- Сарайкин Д. М., Бабин С. М., Бочаров В. В., Васильева А. В., Харин П. В. Значение супервизии в психотерапии затяжных форм невротических расстройств. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. 2012; 2: 26-34.
- Saraykin D. Motivation as a characteristic of social energy. *Dynamic Psychiatry*. 2008; 5-6, Nr. 229-230, vol. 41: 315-322.

References:

- Gil-Nagel A., Lopez-Munoz F., Serratos J. M., Moncada I., García-García P., Alamo C. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure*. 2006; 15:142-149.
- Hellmis E. Sexual problems in males with epilepsy – An interdisciplinary challenge! *Seizure*. 2008; 17: 136-140.
- Nikoobakht M., Motamedi M., Orandi A., Meysamie A., Emamzadeh A. Sexual dysfunction in epileptic men. *Urology Journal*. 2007; 4 (2): 222-226.
- Zelena V., Kuba R., Pohanka M., Soska V., Rektor I. Sexual functions in women with focal epilepsy. A preliminary study. *Epileptic Disord*. 2007; 9 (1): 83-92.
- Krishtal' V. V. Sexology. Ed. V. V. Krishtal, S. R. Grigoryan [*Seksologiya. Pod red. V. V. Krishtal', S. R. Grigoryan*] (in Russian). Moscow. 2002; 878 s.
- Private sexual pathology: in 2 volumes edited by G. S. Vasilchenko [*Chastnaya seksopatologiya: v 2-h t. Pod red. G. S. Vasil'chenko*] (in Russian). Moscow. 1983; 2: 352 s.
- Domorackij V. A. *Psihoterapiya* (in Russian). 2013; 11 (131): 14-22.
- Epilepsy. Ed. N. D. Neznanova [*Epilepsiya. Pod obsh. red. N. G. Neznanova*] (in Russian)]. SPb. 2010; 960 s.
- Gromov S. A., Lipatova L. V., Yakunina O. N., Kissin M. Ya. Comprehensive medical and psychological diagnosis and rehabilitation of patients suffering from epilepsy with mental disorders. Methodical recommendation [*Kompleksnaya mediko-psihologicheskaya diagnostika i reabilitaciya bol'nyh, stradayushchih ehpilepsiej s psihicheskimi rasstrojstvami. Metodicheskie rekomendacii*] (in Russian)]. SPb. 2012. 21 s.
- Lipatova L. V. Health and social aspects of the risk of complications in patients with epilepsy. PhD diss. [*Mediko-social'nye aspekty riska oslozhenij zhizni u bol'nyh ehpilepsiej: diss. ...kand. med. nauk*] (in Russian)]. SPb. 1999; 191 s.
- Lipatova L. V., Mazo G. E., Zhukov N. E. *Obozrenie psihatrii i medicinskoj psihologii im. V. M. Bekhtereva* (in Russian). 2016; 3: 30-40.
- Lipatova L. V., Yakunina O. N., Sivakova N. A. *Obozrenie psihatrii i medicinskoj psihologii im. V. M. Bekhtereva* (in Russian). 2017; 3: 28-34.
- Ammon G. Dynamic psychiatry. Translation from German. [*Dinamicheskaya psihatriya. Per. s nem.*] (in Russian)] SPb. 1995; 200 s.
- Essays on dynamic psychiatry. Transcultural study. Ed. M. M. Kabanov, N. G. Neznanov [*Ocherki dinamicheskoy psihatrii. Transkul'tural'noe issledovanie. Pod red. M. M. Kabanova, N. G. Neznanova*] (in Russian)]. SPb. 2003; 438 s.
- Sarajkin D. M., Bocharov V. V., Vasil'eva A. V. *Obozrenie psihatrii i medicinskoj psihologii im. V. M. Bekhtereva* (in Russian). 2008; 2: 16-19.
- Sarajkin D. M., Bocharov V. V., Vasil'eva A. V. *Obozrenie psihatrii i medicinskoj psihologii im. V. M. Bekhtereva* (in Russian). 2008; 3: 25-26.
- Sarajkin D. M., Babin S. M., Bocharov V. V., Vasil'eva A. V., Harin P. V. *Obozrenie psihatrii i medicinskoj psihologii im. V. M. Bekhtereva* (in Russian). 2012; 2: 26-34.
- Saraykin D. Motivation as a characteristic of social energy. *Dynamic Psychiatry*. 2008; 5-6, Nr. 229-230, vol. 41: 315-322.

Сведения об авторах:

Соснина Валерия Геннадьевна – психолог, магистр психологии, слушатель программы профессиональной переподготовки по специальности «клиническая психология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ. Адрес: ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, 192019. E-mail: leriksos@gmail.com.

Сарайкин Дмитрий Михайлович – младший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: saraikindm@yandex.ru.

Липатова Людмила Валентиновна – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения органических психических заболеваний и эпилепсии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: epilepsy-net@yandex.ru.

About the authors:

Sosnina Valeria Gennadievna – MSc (Psychology), Psychologist-in-Training, Continued Education Program in Clinical Psychology. Federal State Budget Institution “Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, 192019. E-mail: leriksos@gmail.com.

Saraykin Dmitry Mikhailovich – Junior Researcher, Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostic. Federal State Budget Institution “Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: saraikindm@yandex.ru.

Lipatova Lyudmila Valentinovna – MD, PhD, Chief Researcher, Head of the Department of Organic Mental Disorders and Epilepsy. Federal State Budget Institution “Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: epilepsy-net@yandex.ru.

Оценка нейрофизиологических параметров и тонуса автономной нервной системы у пациентов с мигренью при эпилепсии

Сорокина Н. Д., Селицкий Г. В., Цагашек А. В., Жердева А. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Делегатская, 20-1, Москва 127473, Россия)

Резюме

Цель исследования – оценка динамики показателей биоэлектрической активности головного мозга в соотношении с адаптивными реакциями тонуса автономной нервной системы (индексы variability сердечного ритма (ВСР) и вызванных кожных симпатических потенциалов (ВКСП)) у пациентов с мигренью и эпилепсией. **Материалы и методы.** Исследованы пациенты с эпилептическим очагом в левом (1-я группа) или в правом (2-я группа) полушарии головного мозга, с мигренозными атаками перед эпилептическими припадками, с использованием регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и программ картирования ЭЭГ, определением индексов variability сердечного ритма и вызванных кожных симпатических потенциалов. **Результаты.** Испытуемые 1-й группы характеризовались преобладанием нормотимического и парасимпатического тонуса регуляции сердечного ритма, а у испытуемых 2-й группы имелась тенденция к преобладанию симпатического типа регуляции сердечного ритма. Анализ спектрально-корреляционных показателей ЭЭГ выявил более высокую генерализацию эпилептиформной активности в 1-й группе, чем во 2-й, что свидетельствовало о более выраженном эпилептогенезе этой группы. В 1-й группе по всем тестам отмечалось преобладание болевого синдрома по интенсивности по сравнению со 2-й группой. Во 2-й группе, напротив, обнаружили более выраженную депрессию и тревожность, эмоциональные нарушения, чем в 1-й группе. **Заключение.** Полученные данные объясняются более тесной связью правого полушария с лимбической системой, что, с нашей точки зрения, определяет более выраженные изменения регуляции автономной нервной системы по показателям ВСР и ВКСП у пациентов с эпилептической активностью в правом полушарии и мигренозными атаками.

Ключевые слова

Мигрень, эпилепсия, биоэлектрическая активность головного мозга, variability сердечного ритма, вызванный потенциал кожный симпатический.

Статья поступила: 09.04.2018 г.; в доработанном виде: 28.05.2018 г.; принята к печати: 15.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали следующий вклад в подготовку публикации: Н. Д. Сорокина – 50%, Г. В. Селицкий – 30%, А. В. Цагашек – 10%, А. С. Жердева – 10%.

Для цитирования

Сорокина Н. Д., Селицкий Г. В., Цагашек А. В., Жердева А. С. Оценка нейрофизиологических параметров и тонуса автономной нервной системы у пациентов с мигренью при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 26-34. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.026-034.

Neurophysiological parameters and the tone of the autonomic nervous system in patients with migraine and epilepsy

Sorokina N. D., Selitsky G. V., Tsagashek A. V., Zherdeva A. S.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (20-1 Delegatskaya str., Moscow 127473, Russia)

Summary

Aim: to study the bioelectric activity of the brain in relation to changes in the tone of the autonomic nervous system as assessed by heart rate variability (HRV) and evoked skin sympathetic potentials (ESSP) in patients with migraine and epilepsy. **Materials and methods.** We studied patients with epileptic foci in the left (group 1) or right (group 2) hemisphere with migraine attacks followed by epileptic seizures. We used EEG recording and EEG mapping programs and also determined HRV and ESSP. **Results.** We found that the subjects in group 1 had the normothymic and parasympathetic types of heart rate control, and the subjects in group 2 tended toward the sympathetic type of heart rate regulation. The spectral correlation EEG data indicated that the epileptiform activity in group 1 was more generalized than in group 2, which pointed to a more pronounced epileptogenesis in group 1. In this group, all pain scores were higher than those in group 2. In group 2 though, depression, anxiety, and emotional disorders were more pronounced than in group 1. **Conclusion.** The findings can be explained by a closer connection between the right hemisphere and the limbic system. This, in our view, underlies the more pronounced changes in the tone of the autonomic nervous system as assessed by the HRV and ESSP in patients with the right hemisphere epileptic activity and migraine attacks.

Key words

Migraine, epilepsy, brain bioelectrical activity, heart rate variability, evoked skin sympathetic potential.

Received: 09.04.2018; **in the revised form:** 28.05.2018; **accepted:** 15.06.2018.

Conflict of interests

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

The authors' contribution to this article was as follows: N. D. Sorokina – 50%, G. V. Selitsky – 30%, A. V. Tsagashek – 10%, A. S. Zherdeva – 10%.

For citation

Sorokina N. D., Selitsky G. V., Tsagashek A. V., Zherdeva A. S. Neurophysiological parameters and the tone of the autonomic nervous system in patients with migraine and epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 26–34. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.026-034. (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: 15sonata2015@mail.ru (Sorokina N. D.).

Введение

При эпилепсии часто возникают головные боли (в 59%), особенно в постприступном периоде [1]. Характерный признак головной боли (ГБ) при эпилепсии – отсутствие тенденции к нарастанию по интенсивности. Согласно МКБ-10 в классификации ГБ при эпилепсии выделены два вида болей в разделе «вторичные головные боли» (ГБ, связанная с эпилептическим припадком): эпилептическая гемикрания и головная боль, появляющаяся сразу после эпилептического припадка (так называемая головная боль «постиктальная»). Мигренозные или мигренеподобные ГБ чаще выявляются при эпилепсии, чем другие виды ГБ. По определению мигрень – пароксизмальное состояние, проявляющееся приступами пульсирующей ГБ, чаще в одной гемисфере, преимущественно в лобно-височно-глазничной области, или 2-сторонней локализации. Приступ обычно сопровождается тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией, яркими симптомами со стороны автономной нервной системы, а после прекращения пароксизма – сонливостью, вялостью и астенизацией [2]. Частота мигрени у пациентов с эпилепсией достигает 26% [1]. Вероятность развития мигрени вследствие эпилепсии повышается в 2,4 раза, в свою очередь, мигрень уве-

личивает вероятность возникновения эпилепсии в 4,1 раза [3]. Нозологическая форма «мигрень» относится к первичным головным болям. Это клинически неоднородное состояние, которое в Международной классификации головных болей, 3-е издание, бета-версия (МКГБ-3-бета, 2013), подразделяется на две основные формы (с аурой и без ауры), а также редко встречающиеся варианты. В основе патогенеза заболевания лежит наследственно детерминированная дисфункция вазомоторной регуляции. Многие авторы считают, что первоначальным фактором в патогенезе мигрени является мозговая дисфункция, которая активирует тригемино-васкулярную ноцицептивную систему, вследствие чего возникают вторичные сосудистые реакции и боль. К патогенетическим факторам относят также простагландины, эстрогены, периферические и центральные нейромедиаторы (серотонин, дофамин, норадреналин). По статистическим данным разных исследователей мигрень выявлена у 5–38% населения Земли, а у 75–80% выявили хотя бы один мигренозный приступ, при этом у женщин выявляют чаще мигрень в 1,5–2 раза. Возраст начала болезни в основном – 18–33 года [2]. Мигрень и эпилепсия относятся к коморбидным заболеваниям, в основе которых имеются сход-

ные клинические признаки: наличие пароксизмов в разной форме проявления, гипервозбудимость нейронов головного мозга, эпилептиформная активность на ЭЭГ. Выделяют следующие соотношения мигрени и эпилепсии: 1) мигрень является исходным заболеванием, постепенно подсоединяются эпилептические припадки, которые впоследствии преобладают; 2) эпилептические и мигренозные проявления у больного периодически чередуются; 3) мигренозные и эпилептические пароксизмы сочетаются в одном приступе; 4) заболевание начинается с эпилептических припадков, позже присоединяются мигренозные приступы [4]. При височной эпилепсии наиболее часто выявляют локальные головные боли (ГБ), боль при этом может преобладать в одном из полушарий мозга. На выраженность вегетативной дисфункции, в зависимости от функциональной активности полушария головного мозга, указывал еще А. М. Вейн, определяя, что при правосторонней локализации органического процесса перманентные вегетативно-висцеральные и эмоциональные расстройства отмечаются чаще, чем при левосторонней локализации очага [5].

Цель исследования – изучить динамику показателей биоэлектрической активности головного мозга и особенности тонуса автономной нервной системы у пациентов с мигренью и эпилепсией с левополушарным или правополушарным эпилептическим очагом при височной эпилепсии.

Материалы и методы

Исследование включало пациентов, направленных на обследование и лечение с диагнозом мигрень-эпилепсия с латерализованным в височной доле эпилептическим очагом. Формировали две группы по параметру латерализации височной эпилепсии в правой или левой гемисфере. У обследованных пациентов выявляли очаг эпилептической активности (по клиническим данным, ЭЭГ и МРТ), расположенный в височной доле левого полушария (1-я группа: 23 человека, 18 женщин, 5 мужчин, средний возраст – 29,3±2,7 лет), а также в височной доле правого полушария (2-я группа: 22 человека – 18 женщин, 4 мужчины, средний возраст – 31,6±3,9 лет). Контрольная группа включала 11 здоровых добровольцев (средний возраст – 23,9±2,8 лет) того же возраста. Для пациентов условием формирования групп являлось наличие эпилептических припадков во время мигренозной ауры, то есть наличие мигрелепсии. К критериям мигрелепсии относятся следующие признаки: 1) выявление мигрени с аурой, согласно критериям МКБ-10; 2) наличие эпилептического припадка, развивающегося во время или сразу после в течение одного часа после развития ауры мигрени. 1-ю группу формировали из пациентов с преобладающей мигренозной болью преимущественно слева (в среднем в 93% случаев для каждого пациента); 2-ю – из пациентов, мигренозная атака у которых на-

блюдалась преимущественно справа (в среднем в 91% случаев для каждого пациента). Боль, как правило, локализовалась в передне-верхнем квадранте головы преимущественно одной гемисферы, то есть это не только половина, но более выражено – в верхнем квадранте (лоб, висок, глаз, темя), отмечали пульсирующий характер боли, боль средней или значительной интенсивности (нарушала повседневную деятельность), а также боль усиливалась физической и психической активностью. Проводили обязательное клинико-неврологическое исследование, включающее оценку головной боли согласно МКБ-10 и шкалам клинической оценки боли. Большинство пациентов лечились от эпилепсии, но не проходили терапию мигрени.

Во всех группах проводили ЭЭГ-исследование, анализ вызванных кожных симпатических потенциалов (ВКСП) и вариабельности сердечного ритма (ВСР).

ЭЭГ регистрировали от 24 отведений, с электродами, расположенными на поверхности черепа (по системе 10-20) в стандартных условиях в фоне и при функциональных пробах: с открыванием и закрыванием глаз, после гипервентиляционной пробы (3 мин.), в конце исследования. Обработка биоэлектрических данных проводилась с использованием программ вычисления и картирования спектрально-корреляционных показателей биоэлектрической активности головного мозга «Neurotravel». Выраженность головной боли оценивали с помощью Визуальной Аналоговой Шкалы (ВАШ), субъективной оценки Качества жизни (КЖ), а также теста оценки интенсивности и качества боли Мак-Гилла, включающий различные характеристики боли. Проводили оценку тревожности и депрессии по широко используемым тестам Спилбергера и Бека. Статистическую достоверность различий по каждому из показателей между группами рассчитывали с использованием компьютерных программ (Statistica-7.0 (StatSoft Inc, США), Excel-2013 (Microsoft, США)), с использованием методов анализа данных по Манна-Уитни, Вилкоксоу и Стьюденту.

Регистрацию вызванных кожных симпатических потенциалов (ВКСП) проводили на установке «НейроМВП» (Нейрософт, Россия). Положительный электрод накладывали на кожу среднего пальца (2-я фаланга), отрицательный электрод помещали на уровне пястно-фаланговых суставов на расстоянии 3 см от кожной складки 2-го межпальцевого промежутка. Электроды для стимуляции прикрепляли на указательный палец руки, индифферентный электрод накладывали на предплечье. Использовали стандартную схему электрической стимуляции. Проводили сравнение времени латентного периода ответной реакции (ВрЛП), величины амплитуды первой фазы (тонус парасимпатической нервной системы) ответа (BA_1), величины амплитуды второй фазы (тонус симпатической нервной системы) ответа (BA_2) [6]. Записи проводили в фоне и сразу после гипервентиляции.

Состояние тонуса автономной нервной системы оценивали с помощью различных индексов вариабельности сердечного ритма (ВСР), которые используют для оценки психофизиологического состояния при головных болях [7,8]. Использовали аппаратно-программное обеспечение «Варикард»-2.51 для оценки тонуса автономной нервной системы. По данным литературных источников известно, что величина амплитуды моды (АМо) и компонента низкочастотного диапазона в мощности спектра (LF) являются параметрами симпатических влияний на синусовый узел, уровень активирующих влияний вазомоторного центра. Мощность высокочастотного компонента спектра сердечного ритма (HF) и дисперсия ЧСС отражают уровень активности парасимпатического отдела регуляции. Интегративным показателем в напряженности регуляторных систем является индекс напряженности регуляторных систем (ИН), показатель LF/HF используют для характеристики баланса симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы [7]. Общую вариабельность оценивали согласно статистическим методам и временному анализу; проводили спектральный анализ периодических составляющих сердечного ритма; исследовали внутреннюю организацию динамического ряда кардиоинтервалов (с помощью методов нелинейной динамики, автокорреляционного анализа, корреляционной ритмографии) [8]. Запись ВСР, также как и ВКСР и ЭЭГ, проводили в фоне и после гипервентиляции. Все пациенты и практически здоровые добровольцы подписывали информированное согласие об участии в исследовании. Исследования проводили с соблюдением норм биомедицинской этики и правил.

Результаты и обсуждение

Клинический анализ головной боли при мигрени и эпилепсии выявил следующий характер боли. В 1-й группе показаны достоверные отличия от 2-й группы по более высокому уровню таких параметров, как интенсивность боли, сразу после начала мигренозной атаки, влияние болевого синдрома на повседневную деятельность, выраженность и частоту представленности сопутствующих симптомов (тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь, снижение повседневной активности). В 1-й группе отмечена более выраженная оценка интенсивности боли при мигрени (по тесту Мак-Гилла, шкале ВАШ) ($p < 0,05$), чем во 2-й группе. По тесту Спилбергера и тесту Бека выявлены противоположные данные: во 2-й группе обнаружили более выраженную депрессию и тревожность ($p < 0,01$), чем в 1-й группе. Исследуемые параметры 1-й и 2-й групп были достоверно выше, чем в контрольной группе.

Исследование биоэлектрической активности головного мозга, параметров вызванных кожных симпатических потенциалов, преобладания тонуса автономной нервной системы по вариабельности кардиоритма в исследуемых группах пациентов

и группе контроля показало достоверное отличие нейрофизиологических, клинических признаков, параметров автономной нервной системы.

Исследование биоэлектрической активности головного мозга в двух группах пациентов показало достоверное отличие нейрофизиологических и клинических признаков. Анализ биоэлектрической активности головного мозга (визуальный анализ ЭЭГ, анализ спектральной мощности ЭЭГ) показал отличия как между группами пациентов, так и в сравнении с контрольной группой. С помощью спектрального анализа ЭЭГ и визуального анализа в 1-й группе у 76% больных выявлены отсутствие или нерегулярность среднеамплитудного альфа-ритма, частотой 8-10 Гц, представленного в затылочно-теменных, иногда распространяющегося на передние области головного мозга, заостренная форма волн. Выявлен бета-ритм высокой частоты (20-25 Гц) и низкой амплитуды (5-10 мкВ) главным образом в передних областях головного мозга. Регистрировался у 58% пациентов высокоамплитудный тета-ритм (40-90 мкВ) в височных отведениях билатерально. Пароксизмальная активность в большинстве наблюдений имела характер диффузной дизритмии с острыми и медленными волнами и комплексами острая волна – медленная волна, пик-волна.

Сравнение показателей биоэлектрической активности в двух группах выявило статистически значимое ($p < 0,01$) преобладание в 1-й группе по сравнению со 2-й мощности спектра тета-ритма (по обоим полушариям и с большей выраженностью в левом полушарии), а также наблюдался низкочастотный и высокоамплитудный тета-ритм часто с заостренными верхушками, заостренный высокоамплитудный альфа-ритм, нередко переходящий на передние отделы головного мозга.

У лиц с левополушарной эпилептиформной активностью (у 89% пациентов) при гипервентиляции происходила более быстрая генерализация эпилептиформной активности, чем во 2-й группе. На основании полученных данных биоэлектрической активности по спектральной мощности медленных ритмов и повышения синхронизации ЭЭГ можно говорить о более высокой генерализации эпилептиформной активности в 1-й группе, чем во 2-й, что свидетельствовало о большей тяжести эпилептического процесса в случае левополушарного очага боли при мигрени и эпилепсии. Кроме того, данные анамнеза свидетельствуют о том, что в 1-й группе на ЭЭГ левосторонняя локализация эпилептических очагов чаще сопровождалась развитием вторично-генерализованных судорожных припадков у 64% пациентов 1-й группы и всего в 18% – во 2-й группе. О большей тяжести эпилептического процесса при левосторонней локализации эпилептического очага свидетельствуют и наши работы по изучению функциональной активности полушарий при эпилепсии с право- и левополушарным очагом эпилептической активности [9].

Таблица 1. Средние показатели ВКСП слева и справа в двух группах испытуемых по сравнению с контрольной.

Table 1. The ESSP values as measured on the left and on the right in patients of both study groups as compared with control.

Группы / Groups Показатель / Parameter	1-я группа – фоновая запись / Group 1 – baseline		1-я группа – после гипервентиляции / Group 1 – after hyperventilation		2-я группа – фоновая запись / Group 2 – baseline		2-я группа – после гипервентиляции / Group 2 – after hyperventilation		Контрольная группа – фоновая запись / Control – baseline		Контрольная группа – после гипервентиляции / Control – after hyperventilation	
	слева / L	справа / R	слева / L	справа / R	слева / L	справа / R	слева / L	справа / R	слева / L	справа / R	слева / L	справа / R
ВрЛП (мс)	1,9±0,07	2,1±0,1	2,2±0,1	2,2±0,08	1,4±0,03	1,58±0,07	1,2±0,08	1,1±0,01	1,76±0,06	1,69±0,05	1,7±0,1	1,68±0,2
ВА ₁ (мВ)	1,2±0,09	1,5±0,1	0,9±0,08	1,0±0,05	0,65±0,3	0,67±0,07	0,42±0,06	0,41±0,04	0,57±0,09	0,55±0,8	0,59±0,2	0,61±0,1
ВА ₂ (мВ)	3,3±0,09	3,2±0,07	2,12±0,09	2,2±0,07	4,1±0,2	4,2±0,3	4,5±0,09	4,3±0,01	3,56±0,03	3,46±0,2	3,71±0,1	3,53±0,3

Примечание. ВКСП – вызванные кожные симпатические потенциалы; ВрЛП – время латентного периода ВКСП, ВА₁ – величина амплитуды первой фазы ВКСП, ВА₂ – величина амплитуды второй фазы ВКСП.

Note: ВКСП – evoked skin sympathetic potentials (ESSP), ВрЛП – the time (ms) of the latent period of the ESSP, ВА₁ – the amplitude (mV) of the first phase ESSP, and ВА₂ – the amplitude (mV) of the second phase ESSP; R – on the right; L – on the left.

Анализ данных ВКСП показал статистически значимое отличие во всех группах пациентов по сравнению с нормой по всем анализируемым параметрам ($p < 0,05$). В 1-й группе по сравнению с контрольной выявлено увеличение латентного периода (ЛП) ВКСП, а во 2-й – незначительное его уменьшение ($p < 0,1$) в фоновой записи (табл. 1).

Из таблицы также видно увеличение А1 (парасимпатической составляющей) – в 1-й группе, а также незначительное увеличение – А1 во 2-й группе. Во 2-й группе выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение А2 (симпатической составляющей), причем более выраженное на стороне боли, а также незначительное снижение – А2 в 1-й группе, что свидетельствует о повышении парасимпатического тонуса регуляции в этой группе. После гипервентиляции во 2-й группе выявлено усиление симпатической составляющей по сравнению с 1-й группой пациентов ($p < 0,05$). В 1-й группе ЛП статистически не значимо больше увеличивается ($p < 0,05$), тогда как во 2-й – достоверно уменьшается ($p < 0,01$).

ЛП уменьшается при симпатикотонии, увеличивается при парасимпатикотонии, поэтому в двух группах отмечается различное влияние надгемисентральных отделов ЦНС на автономную нервную систему (АНС) в виде трофотропного влияния в 1-й группе и эрготропного – во 2-й. В 1-й группе с левополушарным очагом эпилептической активности и мигренозной болью слева АНС ее парасимпатическая часть выполняет функцию более раннюю, с точки зрения эволюционного процесса, связанную с поддержанием гомеостаза, что и преобладает в группе с более тяжелым прогнозом эпилептического процесса [9], то есть у пациентов с более высокой степенью генерализации эпилептической активности в функциональных пробах и вовлечением в процесс как левого (своего по локализации очага), так и противоположного. Видимо, как следствие адаптации, у этих паци-

ентов преобладает влияние парасимпатической системы на регуляцию сердечного ритма с тем, чтобы максимально защитить сердечно-сосудистую систему при вторично-генерализованных припадках у этих пациентов.

Анализ ВКСП сразу после гипервентиляции показал, что глубокое дыхание увеличивает симпатическую составляющую ответа в двух группах пациентов, однако более выражено – во 2-й группе: это проявлялось как в уменьшении амплитуды А1, росте амплитуды А2, так и в уменьшении ЛП.

Следует отметить, что выявленное преобладание симпатической НС во 2-й группе коррелировало с показателями ВСР: найдены значения корреляции по Спирмену между увеличением амплитуды А2 и индексом напряженности регуляторных систем ИН ($r = 0,73$). Увеличение тяжести мигрени (по параметрам шкалы ВАШ, КЖ, шкалам опросника Мак-Гилла) коррелировало с показателями вариационной пульсометрии: между показателями симпатикотонии и шкалами болевого синдрома найдены средние значения корреляции – $r = 58$. Отношение LF/HF, которое вычисляют для характеристики дисбаланса автономной нервной системы, используется для анализа вегетативной дисфункции; выявленный показатель LF/HF – выше 2,0 усл. ед. – коррелировал у пациентов с показателями интенсивности боли и длительности мигренозных атак ($p < 0,05$). У пациентов с правополушарной локализацией эпилептической активности преобладал симпатический тип регуляции сердечного ритма, у левополушарного – нормотимический и ваготимический (табл. 2).

В 1-й группе 69% составляли испытуемые с низкими значениями LF/HF ($< 0,997$), с преобладающим парасимпатическим тонусом, остальные – с нормотимическим тонусом, тогда как во 2-й группе испытуемых с высокими значениями LF/HF ($> 0,997$) было более 76% в группе. Таким образом, испытуемые 1-й

Таблица 2. Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов двух групп по сравнению с контрольной.

Table 2. Heart rate variability indices in patients of both study groups as compared with control.

Группы / Groups Показатель / Parameter	1-я группа - фоновая запись / Group 1 - baseline	1-я группа - после гипервентиляции / Group 1 - after hyperventilation	2-я группа - фоновая запись / Group 2 - baseline	2-я группа - после гипервентиляции / Group 2 - after hyperventilation	Контрольная группа - фоновая запись / Control - baseline	Контрольная группа - после гипервентиляции / Control - after hyperventilation
АМо, %	48,9±1,39	47,39±1,3	63,4±1,5	78,09±0,79	42,19±2,87	41,7±3,89
LF/HF, отн. ед.	1,09±0,29	0,62±0,94	2,67±0,19	2,93±0,18	0,79±0,11	0,88±0,12
ИН, отн. ед.	88,9±1,4	85±2,5	175±3,3	198±2,4	58,2±1,8	61,0±3,7

Примечание. АМо (%) – процентная доля кардиоинтервалов, попадающих под значение Мо (Моды, то есть наиболее часто встречающиеся по длительности кардиоинтервалы), LF/HF (отн. ед.) – вегетативный баланс (соотношение симпатического и парасимпатического тонуса), ИН (отн. ед.) – индекс напряженности регуляторных систем (ИН=АМо/2ХЧМо).

Note: АМо (%) – the percentage of cardiointervals falling under the Мо value (Мо – Modes, i.e., the most frequently occurred cardiointervals), LF/HF (relative units) – the vegetative balance (ratio of sympathetic to parasympathetic tone), ИН (relative units) – the index of the intensity of regulatory systems (ИН = АМо / 2ХЧМо).

группы были с преобладанием парасимпатического тонуса регуляции сердечного ритма, а испытуемые 2-й группы – с преобладанием симпатического типа регуляции. В работах ряда авторов было отмечено, что дыхательные пробы, в частности гипервентиляционная, вызывают разнонаправленные изменения параметров АНС по показателем вариабельности кардиоритма, зависящие от преобладающего типа нейровегетативной регуляции [10]. Во 2-й группе были выявлены достоверно более выраженные изменения ИН после гипервентиляционной пробы ($p < 0,05$), свидетельствующие о росте симпатического тонуса после нагрузки, что может рассматриваться как провокация эпилептической активности. Не противоречат этому и литературные данные о том, что мигренозный и/или эпилептический приступ может вызывать физическая нагрузка и глубокое дыхание.

В 1-й группе мигренозная боль по шкалам боли оценивалась как более выраженная. Однако, поскольку наше исследование проводилось в межприступный период, здесь основную регулирующую роль играет ЦНС и АНС. Усиление ноцицептивных реакций в 1-й группе связано, видимо, с более высокой возбудимостью нейронов и нейронных сетей, связанных с ноцицептивной системой по электрофизиологическим данным и высокой судорожной готовностью [11-13].

Более тесная связь правого полушария с лимбической системой, видимо, определяет у пациентов с эпилептической активностью в правом полушарии и межприступными мигренозными атаками более выраженные изменения регуляции автономной нервной системы, что проявляется в показателях вариабельности сердечного ритма и индексов регуляции. Напротив, пациенты с левополушарной фокальной эпилепсией и мигренью характеризовались генерализацией эпилептической активности в ЭЭГ при ги-

первентиляции и реакцией ваготонии в ВСР, по показателю роста спектра HF и, соответственно, уменьшением индекса LF/HF, индекса напряжения и АМ. Данные статистически значимо отличались от группы здоровых испытуемых ($p < 0,05$) (см. табл. 2). Спектральный анализ ВСР также показал, что при мигрелепсии с правополушарным очагом эпилептической активности преобладает симпатическое влияние на сердечную деятельность, индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) выше в 3 раза верхней границы нормальных значений и выше, чем у пациентов с левополушарными очагами ($p < 0,01$). Показатель VLF выше физиологической нормы вследствие усиления активности эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма [7]. В группе контроля показатели ВСР находились в диапазоне нормы значений и определялись сбалансированностью трофо- и эрготропных механизмов как в фоне, так и после гипервентиляции.

Более тесная функциональная связь правого полушария с лимбической системой, видимо, определяет у пациентов с фокальной правополушарной эпилептиформной активностью и мигренью более выраженные изменения регуляции АНС, что проявляется в показателях вариабельности сердечного ритма и индексов регуляции. Напротив, пациенты с левополушарной височной эпилепсией и мигренью характеризовались генерализацией эпилептиформной активности при гипервентиляции, но иными изменениями функционирования АНС (нормотимические и ваготонические). При левосторонней локализации очага имеется дефицит неспецифической активации и повышение тонуса синхронизирующих систем. Кроме того, эпилептизация левого полушария всегда имеет более тяжелый прогноз, чем правого

[14], что имеет подтверждение и в выявляемых показателях биоэлектрической активности головного мозга.

Как известно, перед мигренозным приступом происходит нарастание уровня нейронной активности головного мозга [15], снижающееся в течение болевого приступа. В это же время возникает возбуждение в ядре тройничного нерва с последующей активацией тригемино-вазкулярной ноцицептивной системы, вследствие чего возникают вторичные сосудистые реакции и более выраженная боль в одной из гемисфер, что и влияет на полушарную латерализацию боли. Здесь следует отметить, что полученные нами данные свидетельствуют о том, что полушарная латерализация боли коррелирует с преобладанием функциональной активности биоэлектрической активности головного мозга (с элементами повышенной судорожной готовности).

Как показывают литературные источники, после возбуждения в ядре тройничного нерва и активации тригемино-вазкулярной системы в периваскулярных окончаниях тройничного нерва выделяются вазоактивные вещества: кальцитонин, субстанция P, вызывающие резкую дилатацию сосудов, нарушающую проницаемость сосудистой стенки и запускающие нейрогенное воспаление (выброс в периваскулярное пространство из сосудистого русла алгогенов: простагландинов, брадикининов, гистамина, серотонина и др.), которые обуславливают возникновение боли. Но тригемино-вазкулярная теория полностью объясняет все процессы, которые возникают при мигрени. Одним из механизмов развития мигрени является участие серотонина (5-HT). Перед приступом под влиянием каких-то провоцирующих факторов повышается агрегация тромбоцитов, из них выделяется 5-HT в свободном состоянии в кровь. 5-HT обладает выраженным сосудосуживающим действием. 5-HT приводит к констрикции крупных артерий и вен и дилатации капилляров (важнейший фактор начала 1-й фазы приступа). В ответ на повышение концентрации свободного 5-HT в плазме крови возникает сосудистый спазм. Но 5-HT в свободном состоянии недолгое время находится в плазме – за 60 мин. весь 5-HT выделяется почками и содержание 5-HT в крови падает (поэтому аура длится не более 60 мин.), что является основной причиной вместе с другими факторами вазодилатации и атонии сосудов [2,13,16]. Предположения об участии дисфункции АНС, симпатический отдел которой обеспечивает сосудистую иннервацию, достаточно противоречивы и пока остаются в стадии исследований. Наши данные показали, что при мигрени и эпилепсии с правополушарным очагом эпилептиформной активности преобладает симпатическое влияние на сердечную деятельность, индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) выше в 3 раза верхней границы нормальных значений и выше, чем у пациентов с левополушарными очагами ($p < 0,01$) вследствие усиления активности эрго-

тропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма. В 1-й группе преобладает нормотонический и ваготонический тип регуляции сердечного ритма.

В литературе имеются данные о противоположных изменениях в функциях автономной нервной системы, вызванных стимуляцией симметричных образований инсулярной коры [17]; а также данные о том, что функциональная активация правого полушария головного мозга коррелирует с усилением тонуса симпатической нервной системы, характерной для состояния выраженного напряжения или стресса, а функциональная активация левого полушария – с большим вовлечением парасимпатической нервной системы и соответствует состоянию спокойного бодрствования [18]. Было показано разнонаправленное влияние правого и левого полушария (а именно височной, инсулярной коры) на активность автономной нервной системы [17]. Так, раздражение электрическими стимулами левой инсулярной коры приводило к брадикардии и депрессорному влиянию на сосудодвигательный центр, в то время как правой инсулы – к выраженной тахикардии, прессорному действию на сосуды [19]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что имеется статистически значимое преобладание симпатического тонуса в регуляции ВКСП и ВСР во 2-й группе и преобладание ваготонического и нормотонического влияния в 1-й группе, особенно выраженное в пробе после гипервентиляции. Таким образом, нейрофизиологические параметры ЭЭГ, показатели автономной нервной системы – ВСР и ВКСП, по нашему мнению, являются объективными индикаторами оценки функционального состояния для пациентов с мигренью и эпилепсией с разной полушарной латерализацией боли.

Заключение

Результаты исследования ЭЭГ, ВКСП и вариабельности сердечного ритма показали достоверное отличие нейрофизиологических и клинических признаков между двумя группами пациентов. В результате исследования в 1-й группе с левополушарной локализацией эпилептических очагов, выявляли преобладание развития вторично-генерализованных судорожных припадков по сравнению с 1-й группой (в 64% случаев и 18% соответственно). При этом пациенты с левополушарной фокальной эпилепсией и мигренью характеризовались генерализацией эпилептической активности и при гипервентиляции по сравнению с 1-й группой и преобладанием парасимпатического и нормотонического тонуса АНС при регистрации параметров ВКСП и ВСР. В 1-й группе, напротив, выявляли повышение тонуса симпатической нервной системы. Более тесная связь правого полушария с лимбической системой, видимо, определяет у пациентов с эпилептической активностью в правом полушарии и мигренью более выраженные (достоверные) из-

менения регуляции автономной нервной системы, что проявляется в повышении симпатического влияния на вариабельность сердечного ритма. У этих пациентов выявлена более высокая тревожность и депрессия, эмоциональные нарушения, что также подтверждает связь латерализации эпилептического очага и мигренозных атак с лимбико-ретикулярным комплексом.

Как спектральный, так и статистический, и временной анализ ритма сердца у пациентов выявляют статистически значимые отличия от группы контроля и, следовательно, свидетельствуют о перестройке механизмов регуляции автономной нервной системы ритма сердца в целом и уменьшении резервов адаптации у больных с мигрелепсией. Результаты анали-

за ритма сердца демонстрируют приспособительные реакции АНС и ЦНС в регуляции ритма сердца в фоновой регистрации и после гипервентиляции (как характерная реакция в стрессе) в различных группах при мигрелепсии. Нейрофизиологические параметры ЭЭГ и ВКСП коррелируют с показателями ВСР и являются объективными индикаторами для пациентов с мигренью с разной латерализацией эпилептического очага и преобладающей мигренозной боли. Результаты нашего исследования могут быть полезны для дальнейшего совершенствования диагностики адаптивных реакций автономной нервной системы и последующей терапии пациентов с эпилепсией и мигренью с различной полушарной локализацией эпилептического очага.

Литература:

1. Азимова Ю. А., Табеева Г. Р. Мигрень и эпилепсия. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1: 21-25.
2. Селицкий Г. В., Стулин И. Д., Сорокина Н. Д., Мусин Р. С., Сазонова А. Г. Первичная головная боль. М. 2015; 38 с.
3. Silberstein S. D., Lipton R. B., Goatsby P. J. Headache in clinical practice. London. 2002; 211 p.
4. Карлов В. А., Иноземцева О. С. К проблеме взаимоотношения мигрени и эпилепсии (анализ случая). Журнал неврологии и психиатрии. 2012; 2 (6): 89-91.
5. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М. 2003; 752.
6. Одинак М. М., Котельников С. А., Шустов Е. Б. Вызванные кожные вегетативные потенциалы: методические указания. СПб. 1999; 42 с.
7. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001; 3: 108-127.
8. Сорокина Н. Д., Селицкий Г. В., Жердева А. С. Нейробиологические аспекты эффективности биоуправления в терапии мигрени при эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016; 116 (12): 39-43.
9. Сорокина Н. Д., Селицкий Г. В., Смирнов В. М. Функциональное состояние полушарий головного мозга в зависимости от латерализации эпилептического очага и тяжести эпилептического процесса. Российский медицинский журнал. 2012; 3: 10-14.
10. Клещеногов С. А., Мандрова Р. Р. Гипервентиляция как функциональный тест для прогнозирования течения и исходов беременности (обзор литературы). Сибирский медицинский журнал. 2012 (27); 3: 28-36.
11. Сорокина Н. Д., Селицкий Г. В., Теремнцева Е. С. Эффективность различных видов терапии мигрени методом биологической обратной связи. Международный научно-исследовательский журнал. 2015; 7: 55.
12. Сорокина Н. Д., Селицкий Г. В., Теремнцева Е. С. Эффективность различных видов терапии головной боли напряжения методом биологической обратной связи. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (3-1): 29-33.
13. Амелин А. В., Игнатов Ю. Д., Скоромец А. А., Соколов А. Ю. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия. Руководство для врачей. 3-е издание. М. 2014; 256 с.
14. Сорокина Н. Д., Селицкий Г. В. Основные подходы в электрофизиологической диагностике интегративной психической деятельности. Функциональная диагностика. 2011; 3: 46-48.
15. Евстигнеев В. В., Михайлов А. Н., Кистень О. В., и др. Эпилепсия и мигрень: нейровизуализационные и нейропатологические параллели. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7 (3): 18-25.
16. Табеева Г. Р., Яхно Н. Н. Мигрень. М. 2011; 624 с.
17. Craig A. D. Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis. Trends in Cognitive Sciences. 2005; 9 (12): 566-571.
18. Critchley H. D., Corfield D. R., Chandler M. P. et al. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. J. Physiol. 2000; 523 (1): 259-270.
19. Oppenheimer S. M. et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology. 1992; 42: 1727-1732.

References:

- Azimova YU. A., Tabeeva G. R. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2009; 1: 21-25.
- Selickij G. V., Stulin I. D., Sorokina N. D., Musin R. S., Sazonova A. G. Primary headache [Pervichnaya golovnaya bol' (in Russian)]. Moscow. 2015; 38 s.
- Silberstein S. D., Lipton R. B., Goatsby P. J. Headache in clinical practice. London. 2002; 211 p.
- Karlov V. A., Inozemceva O. S. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* (in Russian). 2012; 2 (6): 89-91.
- Vejn A. M. Autonomic disorders: clinical picture, diagnosis, treatment [Vegetativnye rasstrojstva: klinika, diagnostika, lechenie (in Russian)]. Moscow. 2003; 752.
- Odinak M. M., Kotelnikov S. A., Shustov E. B. Caused skin vegetative potentials: guidelines [Vyzvannye kozhnye vegetativnye potentsialy: metodicheskie ukazaniya (in Russian)]. SPb. 1999; 42 s.
- Baevskij R. M., Ivanov G. G. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* (in Russian). 2001; 3: 108-127.
- Sorokina N. D., Selickij G. V., Zherdeva A. S. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova* (in Russian). 2016; 116 (12): 39-43.
- Sorokina N. D., Selickij G. V., Smirnov V. M. *Rossiiskij medicinskij zhurnal* (in Russian). 2012; 3: 10-14.
- Kleshchenogov S. A., Mandrova R. R. *Sibirskij medicinskij zhurnal* (in Russian). 2012 (27); 3: 28-36.
- Sorokina N. D., Selickij G. V., Teremenceva E. S. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal* (in Russian). 2015; 7: 55.
- Sorokina N. D., Selickij G. V., Teremenceva E. S. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova* (in Russian). 2014; 114 (3-1): 29-33.
- Amelin A. V., Ignatov Yu. D., Skoromec A. A., Sokolov A. Yu. *Migren'. Pathogenesis, clinic, pharmacotherapy. A guide for doctors*. 3rd edition [Patogenez, klinika, farmakoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachej. 3-e izdanie (in Russian)]. Moscow. 2014; 256 s.
- Sorokina N. D., Selickij G. V. *Funktsional'naya diagnostika* (in Russian). 2011; 3: 46-48.
- Evstigneev V. V., Mihajlov A. N., Kisten' O. V. et al. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. (in Russian). 2015; 7 (3): 18-25.
- Tabeeva G. R., YAhno N. N. *Migraine [Migren']* (in Russian)]. Moscow. 2011; 624 s.
- Craig A. D. Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis. *Trends in Cognitive Sciences*. 2005; 9 (12): 566-571.
- Critchley H. D., Corfield D. R., Chandler M. P. et al. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J. Physiol.* 2000; 523 (1): 259-270.
- Oppenheimer S. M. et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992; 42: 1727-1732.

Сведения об авторах:

Сорокина Наталия Дмитриевна – д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета. Тел. +7 (495) 959-16-58. E-mail: 15sonata2015@mail.ru.

Селицкий Геннадий Вацлавович – Заслуженный врач РФ, д.б.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета. Тел. +7 (495) 2612843. E-mail: gvselitsky@mail.ru.

Цагашек Андрей Вадимович – соискатель кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета; врач-невролог 50 ГКБ г. Москвы. E-mail: jet-set@mail.ru.

Жердева Арина Сергеевна – лаборант кафедры нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета. Тел. +7 (495) 959-16-58. E-mail: zerdeva135@gmail.com.

About the authors:

Sorokina Nataliya Dmitrievna – MD, PhD (Biology), Professor at the Department of Normal Physiology and Medical Physics, Faculty of Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7 (495) 959-16-58. E-mail: 15sonata2015@mail.ru.

Selitsky Gennadii Vatslavovich – MD, PhD (Biology), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Medicine, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7 (495) 261-28-43. E-mail: gvselitsky@mail.ru.

Tsagashek Andrei Vadimovich – MD, Research Fellow at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Neurologist at Clinical Hospital No.50 in the city of Moscow. E-mail: jet-set@mail.ru.

Zherdeva Arina Sergeevna – Lab Assistant at the Department of Normal Physiology and Medical Physics, Faculty of Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Neurologist at Clinical Hospital No.50 in the city of Moscow. E-mail: zerdeva135@gmail.com.

Определение вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС)

Малыгин А. С., Попов Н. С., Демидова М. А., Кудряшова М. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Советская, 4, Тверь 170100, Россия)

Резюме

Цель – разработка методики ВЭЖХ-МС/МС определения вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови для терапевтического лекарственного мониторинга. **Материалы и методы.** Хроматографию выполняли с использованием хроматографа Agilent 1260 Infinity II (аналитическая колонка Phenomenex synergi Fusion 4 мкм-С182×50 мм). В качестве подвижной фазы использовали смесь метанола и воды деионизированной в соотношении 90:10 с добавлением 0,1% аммония ацетата в изократическом режиме, скорость потока подвижной фазы – 0,5 мл/мин. Масс-спектрометрическую идентификацию вальпроевой кислоты осуществляли при отрицательной поляризации в режиме регистрации множественных ионов (МИМ) по значению m/z 143,1. Диапазон применения методики составил от 1 до 200 мкг/мл. Масс-спектрометрическую идентификацию 2-пропил-4-пентаноил-β-О-глюкуроида, 2-пропил-4-пентеновой, 3-гидрокси-2-пропилпентановой, 4-гидрокси-2-пропилпентановой, 2-пропилпентандиовой и 3-оксо-2-пропилпентановой кислот осуществляли при отрицательной поляризации по значению MRM-переходов: m/z 319,2→143,2; m/z 140,1→140,1; m/z 159,1→101; m/z 159,1→123,1; m/z 173→129,1; 157,05→113 соответственно. Аналитический диапазон методики определения метаболитов составил 10-500 нг/мл. **Результаты.** Разработанная методика позволяет определять вальпроевую кислоту и ее метаболиты в одной пробе без отдельной пробоподготовки, что увеличивает информативность исследования без повышения его стоимости. **Заключение.** Внедрение методики количественного определения вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови в работу клинических лабораторий позволит обеспечить индивидуальный подход к лечению пациентов с эпилепсией, тем самым повысить эффективность и безопасность фармакотерапии.

Ключевые слова

ВЭЖХ-МС/МС, противосудорожные средства, вальпроевая кислота, метаболиты, лекарственный терапевтический мониторинг.

Статья поступила: 16.03.2018 г.; в доработанном виде: 17.04.2018 г.; принята к печати: 18.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Малыгин А. С., Попов Н. С., Демидова М. А., Кудряшова М. Н. Определение вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 35-42. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.035-042.

Chromatography-tandem MASS spectrometry (HPLC-MS/MS) for the detection of valproic acid and its metabolites in blood plasma

Malygin A. S., Popov N. S., Demidova M. A., Kudrayshova M. N.

Tver State Medical University (4 Sovetskaya Str., Tver 170100, Russia)

Summary

Aim: to adapt the HPLC-MS/MS technique to determining valproic acid and its metabolites in blood plasma for drug therapy monitoring. **Materials and Methods:** The chromatographic assay was run using an Agilent 1260 Infinity II chromatograph with a Phenomenex synergi Fusion analytical column 4 μm -C182 \times 50 mm. The mobile phase consisted of 0.1% ammonium acetate in distilled water and 0.1% ammonium acetate in methanol (10:90 v/v, 0.5 ml/min). The multiple ions monitoring (MIM) mode was used for mass-spectrometric detection of valproic acid at $m/z = 143.1$, with the negative ion mode. The method was found applicable over the range from 1 mcg/ml to 200 mcg/ml of valproic acid. For the mass spectroscopy detection of valproic acid metabolites, the multiple reaction monitoring (MRM mode) was used. MS identifications of 2-propyl-4-pentanoil- β -O-glucuronide; 2-propyl-4-pentenoic acid, 3-hydroxy-2-propylpentanoic acid, 4-hydroxy-2-propylpentanoic acid, 2-propylglutaric acid and 3-oxo-2-propylpentanoic acid in the negative ion mode were carried out at m/z 319.2 \rightarrow 143.2; m/z 140.1 \rightarrow 140.1; m/z 159.1 \rightarrow 101; m/z 159.1 \rightarrow 123.1; m/z 173 \rightarrow 129.1 and m/z 157.05 \rightarrow 11, respectively. The method was sensitive over the range from 10 ng/ml to 500 ng/ml of the tested compounds. **Results:** The developed technique allows for determining valproic acid and its metabolites in a single sample; thus, the preliminary stage of separate sample preparation can be omitted, which increases the informative value of the assay without increasing its cost. **Conclusion:** This innovative methodology for the quantification of valproic acid and its metabolites in the blood plasma is expected to facilitate the individual approach to the treatment of patients with epilepsy, thereby increasing the efficacy and safety of the pharmacotherapy.

Key words

HPLC-MS/MS, antiepileptic drugs, valproic acid, metabolites, drug therapy monitoring.

Received: 16.03.2018; **in the revised form:** 17.04.2018; **accepted:** 18.06.2018.

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

Malygin A. S., Popov N. S., Demidova M. A., Kudrayshova M. N. Chromatography-tandem MASS spectrometry (HPLC-MS/MS) method for the detection of valproic acid and metabolites in blood plasma. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 35-42. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.035-042. (in Russian).

Corresponding author

Address: 4 Sovetskaya Str., Tver 170100, Russia.

E-mail address: shurik.malygin@mail.ru (Malygin A. S.).

Введение

Необходимость проведения лекарственного терапевтического мониторинга при лечении противоэpileптическими препаратами, в т.ч. вальпроатами, доказана многочисленными исследованиями [1-5] и регламентирована нормативными документами (Приказ МЗ РФ от 22.10.2003 №494) [6]. Фармакокинетика вальпроатов характеризуется выраженным индивидуальным характером, развитие токсических реакций возможно даже при их использовании в средних терапевтических дозах, особенно у пациентов с генетически замедленным метаболизмом, что подтверждает важность лекарственного терапевтического мониторинга [5,7-8]. Основными показаниями к определению концентрации вальпроевой кислоты в крови являются первичное назначение препарата (с целью подбора дозировки), изменение дозы препарата, смена торгового наименования и лекарственной формы (например, при переходе на пролонгированные препараты), назначение новой комбинации противоэpileптических средств, неэффективность проводимой терапии, появление побочных

эффектов, подозрение на нарушение режима приема препарата, текущий контроль концентрации в крови (1-2 раза в год), беременность (в соответствии с официальной инструкцией по применению противопоказаны в I триместре из-за тератогенности, во II и III триместре разрешены в меньших дозах и по серьезным показаниям), у детей младшего возраста в связи с быстрым изменением массы тела (1 раз в 3 месяца).

Учитывая высокую потребность в проведении лекарственного терапевтического мониторинга вальпроатов, необходимо наличие специфичной, точной, небольшой по продолжительности и объему исследуемого биологического материала, по возможности недорогой методики количественного определения вальпроевой кислоты в плазме крови. В настоящее время одним из наиболее эффективных методов проведения аналитических исследований лекарственных средств является высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) [9,10]. Преимуществом данного метода для клинической практики при проведении лекарственного терапевти-

ческого мониторинга является возможность определения не только вальпроевой кислоты, но и ее метаболитов [11,12].

Целью исследования явилось определение вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови ВЭЖХ-масс-спектрометрическим методом при проведении лекарственного терапевтического мониторинга.

Материалы и методы

Забор крови для определения вальпроевой кислоты и ее метаболитов осуществляли из кубитальной вены с помощью вакуумных систем BD Vacutainer® с K_3 ЭДТА («Бектон Дикинсон Б.В», Нидерланды). Для получения плазмы образцы крови центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10 мин. Пробоподготовку осуществляли осаждением белков плазмы крови метанолом. Для этого к 200 мкл исследуемого образца добавляли 600 мкл метанола с 0,1% аммония ацетата. Пробы встряхивали на вортекс-шейкере в течение 30 сек., термостатировали 20 мин. при температуре 37°C, далее центрифугировали в течение 10 мин. при 13000 об./мин., надосадочную жидкость использовали для исследования.

При первичном назначении вальпроатов исследование проводили после достижения равновесной концентрации в крови (не менее 5 периодов полувыведения – 2-3 дня, так как $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты составляет 9-16 ч). Для определения минимальной равновесной концентрации (C_{min}) забор крови осуществляли до приема вальпроата, для оценки максимальной плазменной концентрации (C_{max}) исследование выполняли через 1-3 ч после.

Определение вальпроатов в плазме крови осуществляли с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies, ФРГ). Для анализа образцов плазмы крови использовали следующие условия хроматографирования: неподвижная фаза – аналитическая колонка Phenomenex synergі Fusion 4 мкм-С18 2×50 мм при температуре 50°C; подвижная фаза – смесь метанола и воды деионизированной в соотношении 90:10 с добавлением 0,1% аммония ацетата; скорость потока подвижной фазы – 0,5 мл/мин.; объем вводимой пробы – 10 мкл; общее время изократического элюирования – 5 мин.

Детекцию вальпроевой кислоты и ее метаболитов осуществляли масс-спектрометрически с помощью тройного квадрупольного масс-спектрометра AB Sciex QTrap 3200 MD (AB Sciex, Сингапур) с электрораспылительным источником ионов (Turbo V с зондом TurbolonSpray). Для получения устойчивой масс-спектрограммы использовали следующие условия детектирования: отрицательная поляризация, напряжение электроспрея – 4500,0 В, потенциал декластеризации – 45,0 В; при давлении газа завесы 20,0 psi и газа распыления 40,0 psi, потенциал ввода – 9,0 В.

Методика ВЭЖХ-масс-спектрометрического определения вальпроатов в плазме крови была валидирована в соответствии с отечественными и международными рекомендациями по валидации биоаналитических методов [13,14] по критериям селективности, правильности, линейности, прецизионности, стабильности и кросс-переноса. Предел обнаружения вальпроевой кислоты при масс-детектировании в режиме MIM был равен 0,5 мкг/мл (соотношение сигнал/шум – 4,3:1), а нижний предел количественного определения – 1 мкг/мл (соотношение сигнал/шум – 11,4:1). Аналитический диапазон методики составил 1-200 мкг/мл. В данном диапазоне отмечалась линейная зависимость аналитического сигнала от концентрации вальпроевой кислоты в анализируемой пробе ($r^2=0,9999$). Эта зависимость описывается следующим уравнением: $y=29,4x+2650$, где x – концентрация вальпроевой кислоты мкг/мл, y – величина аналитического сигнала. Учитывая тот факт, что терапевтическая концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови в среднем составляет 50-100 мкг/мл, аналитический диапазон методики позволяет использовать ее для лекарственного терапевтического мониторинга. Аналитический диапазон методики определения метаболитов вальпроевой кислоты (2-пропил-4-пентеновой, 3-гидрокси-2-пропилпентановой, 4-гидрокси-2-пропилпентановой, 2-пропилпентадиновой и 3-оксо-2-пропилпентановой кислот) составил 10-500 нг/мл.

В качестве программного обеспечения использовали Analyst MD 1.6.3. Software (AB Sciex).

Результаты и обсуждение

Идентификацию вальпроевой кислоты и ее метаболитов осуществляли масс-спектрометрически по значению MRM-переходов. С этой целью в начале исследования получали масс-спектры путем прямого ввода исследуемых образцов в масс-детектор с помощью шприцевого насоса. В качестве растворителя использовали метанол с 0,1% аммония ацетата.

Детекцию вальпроевой кислоты при ее количественном определении осуществляли в режиме регистрации множественных ионов (MIM) при отрицательной поляризации. Применение режима MRM (мониторинга множественных реакций) для определения вальпроевой кислоты считали нецелесообразным, так как она не фрагментируется на ионы-продукты на втором квадруполе и ее масс-спектры первого и второго порядков являются одинаковыми (m/z 143,1→143,1) (рис. 1).

Учитывая, что в процессе метаболизма вальпроевой кислоты образуется большое количество промежуточных и конечных продуктов, на предварительном этапе исследования среди множества метаболитов отбирали наиболее значимые для лекарственного терапевтического мониторинга.

Известно, что вальпроевая кислота в организме человека метаболизируется преимущественно в пе-

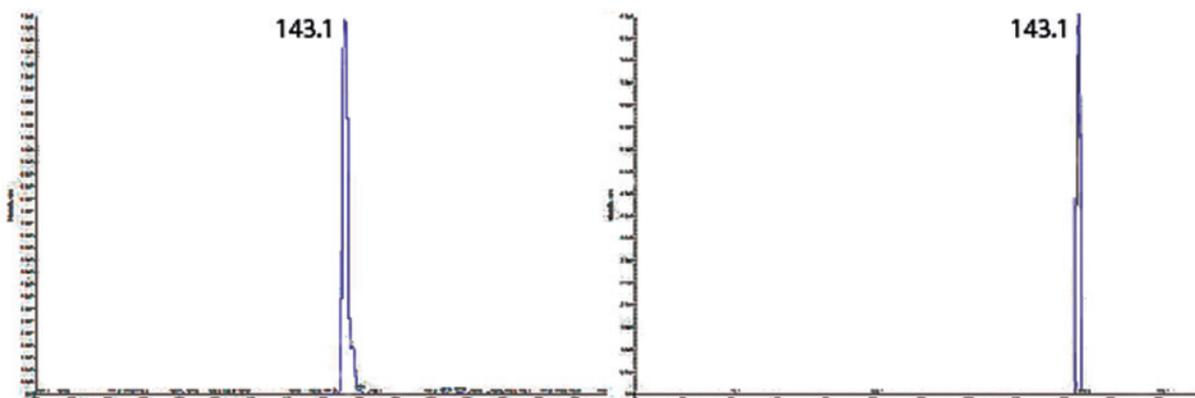


Рисунок 1. Масс-спектр 1 и 2 порядков вальпроевой кислоты $[M-H]^-$ (в режиме сканирования отрицательно заряженных ионов).

Figure 1. First and second order mass spectra of valproic acid $[M-H]^-$ (in the mode of negatively charged ions scanning).

чени по нескольким направлениям: путем конъюгации с глюкуроновой кислотой (до 50%), с помощью β -окисления жирных кислот в митохондриях (до 40%) и немитохондриального ω -окисления при участии цитохрома P450 (до 10%), менее 5% вальпроевой кислоты выделяется в неизменном виде через почки с мочой [15].

Ряд метаболитов вальпроевой кислоты (особенно продукты ω -окисления), являясь высоко реакционноспособными, обладают выраженной токсичностью. Скорость и направление метаболизма вальпроевой кислоты зависит от активности ферментных систем организма, что, в свою очередь, может быть генетически детерминировано (например, наибольшее клиническое значение для метаболизма вальпроевой кислоты имеет ген CYP2C9, мутантные варианты которого вызывают замедление метаболизма вальпроатов. По особенностям метаболизма выделяют следующие группы: распространенные метаболи-

заторы вальпроевой кислоты – гомозиготные носители полиморфного аллельного варианта гена CYP2C9; медленные метаболизаторы – гетерозиготные носители мутантных аллельных вариантов генов CYP2C9; сверхмедленные метаболизаторы – гомозиготные носители полиморфных мутантных аллельных вариантов генов CYP2C9 или их гетерозиготной комбинации [7]), варьировать в различных возрастных группах, изменяться при заболеваниях печени, зависеть от особенностей питания, применения лекарственных препаратов, влияющих на активность ферментов, участвующих в метаболизме вальпроевой кислоты и др. В связи с тем, что на метаболизм вальпроатов влияют различные факторы, одного генетического исследования для оценки лекарственного метаболизма недостаточно и весьма актуальным при проведении лекарственного терапевтического мониторинга представляется определение наиболее значимых метаболитов.

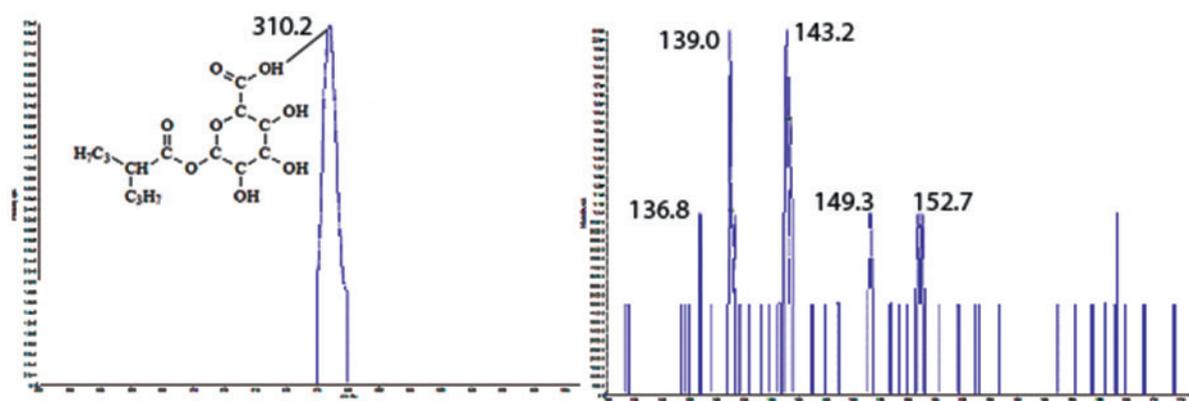


Рисунок 2. Масс-спектр 1-го и 2-го порядков 2-пропил-4-пентаноил- β -О-глюкуронида $[M-H]^-$ (в режиме сканирования отрицательно заряженных ионов).

Figure 2. First and second order mass spectra of 2-propyl-4-pentanoyl- β -O-glucuronide $[M-H]^-$ (in the mode of negatively charged ions scanning).

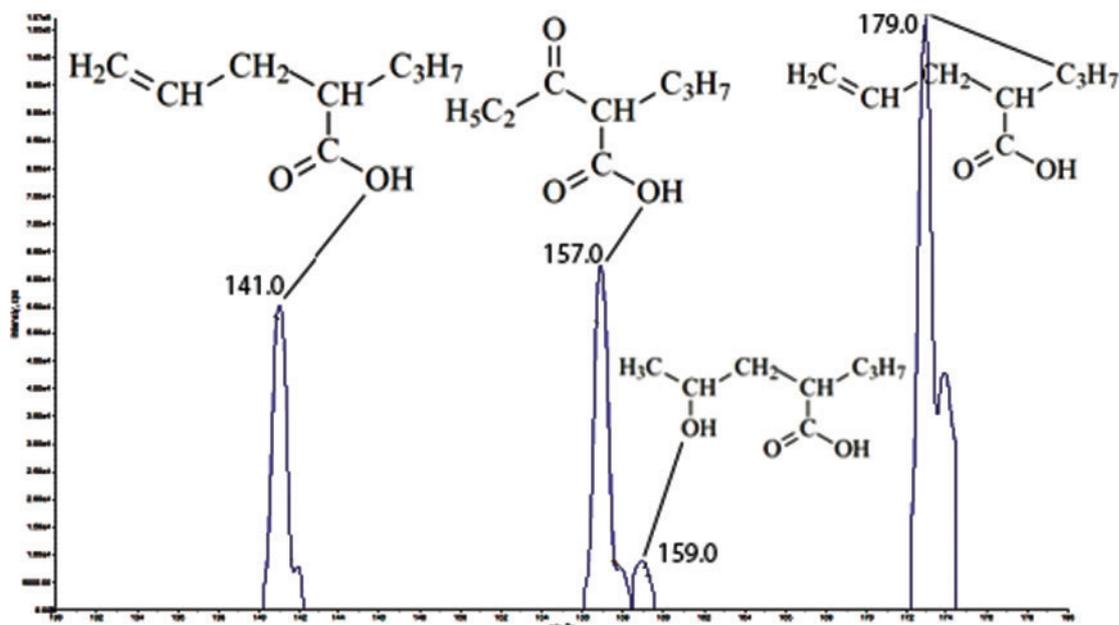


Рисунок 3. Масс-спектр 1-го порядка метаболитов вальпроевой кислоты (2-пропил-4-пентеновой, 3-гидрокси-2-пропилпентановой, 4-гидрокси-2-пропилпентановой, 2-пропилпентандиовой и 3-оксо-2-пропилпентановой кислот) в режиме сканирования отрицательно заряженных ионов.

Figure 3. First-order mass spectra of valproic acid metabolites (2-propyl-4-pentenoic acid, 3-hydroxy-2-propylpentanoic acid, 4-hydroxy-2-propylpentanoic acid, 2-propylpentandioic acid and 3-oxo-2-propylpentanoic acid) in the mode of negatively charged ions scanning.

Основным метаболитом вальпроевой кислоты является продукт ее конъюгации с глюкуроновой кислотой – 2-пропил-4-пентаноил-β-О-глюкуронид (VPA-G). Глюкуронирование вальпроевой кислоты протекает с участием косубстрата уридиндифосфата (УДФ) глюкуроновой кислоты при участии фермента УДФ-глюкурозилтрансферазы (UDP 1-9; 1-3; 1-4; 1-10; 1-8; 1-6; 2B7; 2B15 [15]). Глюкуронидные конъюгаты вальпроевой кислоты нетоксичны, являются полярными соединениями, растворимы в воде, выводятся из организма через почки с мочой. Идентификацию 2-пропил-4-пентаноил-β-О-глюкуронида осуществляли по значению MRM-перехода (m/z 319,2→143,2) при отрицательной поляризации ($[M-H]^-$) (рис. 2).

Ключевым метаболитом P450-зависимого пути метаболизма вальпроевой кислоты в эндоплазматическом ретикулуме является 2-пропил-4-пентеновая кислота (4-en-VPA). В образовании этой ненасыщенной жирной кислоты принимают участие CYP2C9, CYP2A6 и CYP2B6. Под влиянием этих же ферментов происходит образование 5-гидрокси-2-пропилпентановой кислоты (5-OH-VAP, которая превращается в 2-пропилпентандиовую (2-пропилглутаровую) кислоту (2PGA)) и 4-гидрокси-2-пропилпентановой кислот (4-OH-VAP превращается в 4-оксо-2-пропилпентановую кислоту, а далее – в 2-пропилбутандиовую (2-пропилантарную) кислоту). С помощью CYP2A6

вальпроевая кислота окисляется до 3-гидрокси-2-пропилпентановой кислоты (3-OH-VAP). Кроме того, из вальпроевой кислоты могут образовываться следующие непредельные жирные кислоты 2-пропил-2-пентеновая кислота (2-en-VPA), (3E)2-пропил-3-пентеновая кислота ((3E)-3-en-VAP), (3Z)2-пропил-3-пентеновая кислота ((3Z)-3-en-VAP) и 2-пропил-2,4-пентадиеновая кислота (2,4-dien-VPA).

В качестве индикаторных метаболитов для лекарственного терапевтического мониторинга были выбраны 2-пропил-4-пентеновая кислота, 2-пропилпентандиовая кислота, образующаяся из 5-гидрокси-2-пропилпентановой кислоты (промежуточного продукта метаболизма вальпроевой кислоты); 4-гидрокси-2-пропилпентановая кислота; 3-гидрокси-2-пропилпентановая кислота и продукт ее метаболизма 3-оксо-2-пропилпентановая кислота (этот метаболит образуется также в процессе митохондриального β-окисления). Для каждого метаболита были получены масс-спектры и определены MRM-переходы: 2-пропил-4-пентеновая кислота (m/z 140,1→140,1); 3-гидрокси-2-пропилпентановая кислота (m/z 159,1→101); 4-гидрокси-2-пропилпентановая кислота (m/z 159,1→123,1); 2-пропилпентандиовая кислота (m/z 173→129,1); 3-оксо-2-пропилпентановая кислота (m/z 157,05→113) (рис.3).

Предложенные условия высокоэффективной жидкостной хроматографии являлись универсальными

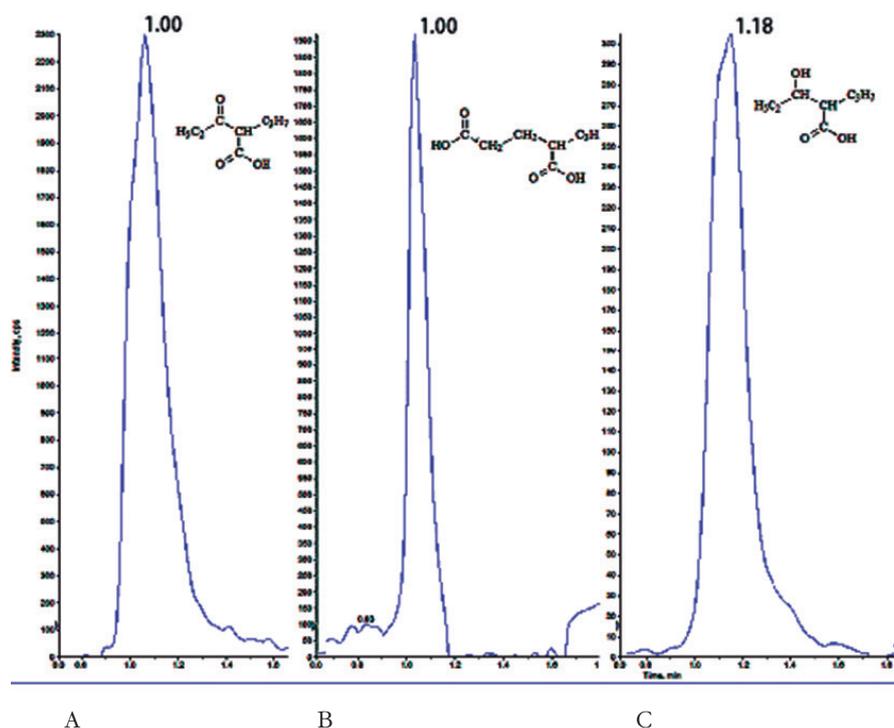


Рисунок 4. Хроматограммы 3-окси-2-пропилпентановой кислоты (А), 2-пропилпентадиовой кислоты (В), 3-гидрокси-2-пропилпентановой кислоты (С) (плазма крови больного эпилепсией, получавшего препарат вальпроевой кислоты).

Figure 4. Chromatograms of 3-hydroxy-2-propylpentanoic acid (A), 2-propylpentadiolic acid (B), 3-hydroxy-2-propylpentanoic acid (C) (blood plasma of a patient with epilepsy treated with valproic acid).

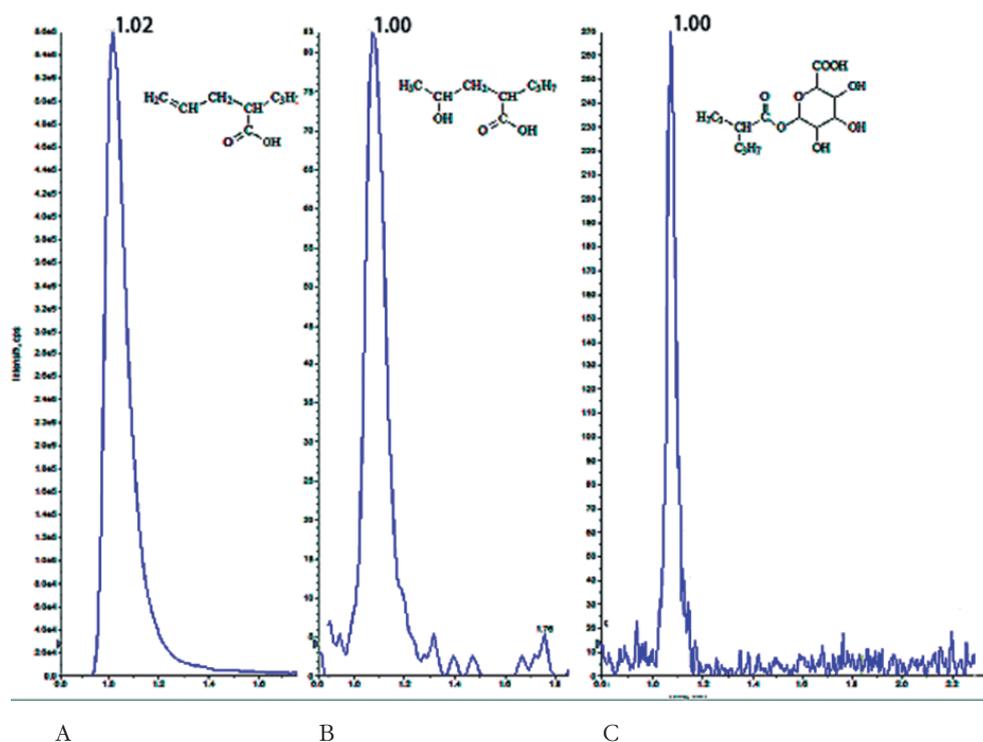


Рисунок 5. Хроматограммы 2-пропил-4-пентеновой кислоты (А), 4-гидрокси-2-пропилпентановой кислоты (В), 2-пропил-4-пентаноил-β-О-глюкуронида (С) (плазма крови больного эпилепсией, получавшего препарат вальпроевой кислоты).

Figure 5. Chromatograms of 2-propyl-4-pentenoic acid (A), 4-hydroxy-2-propylpentanoic acid (B), 2-propyl-4-pentanoil-β-O-glucuronide (C) (blood plasma of a patient with epilepsy treated with valproic acid).

для вальпроевой кислоты и ее метаболитов. Общее время изократического элюирования не превышало 2 мин. для всех исследованных метаболитов. На **рисунках 4-5** показаны хроматограммы плазмы крови пациента, получавшего вальпроевую кислоту (перед приемом очередной дозы вальпроата).

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования показал, что разработанная и валидированная методика ВЭЖХ-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) позволяет определять вальпроевую кислоту и ее метаболиты в одной пробе (с использованием двух режимов масс-спектрометрической детекции – MIM и MRM), что существенно экономит время на проведение исследования, не требует отдельной пробоподготовки для каждого анализа, характеризуется небольшим объемом биологического материала для исследования (200 мкл плазмы крови на один анализ). Разработанная методика была апробирована для определения вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови пациен-

тов с эпилепсией, получавших вальпроаты. Аналитический диапазон методики ВЭЖХ-МС/МС определения вальпроевой кислоты (1-200 мкг/мл) и метаболитов (10-500 нг/мл) позволяет использовать ее для лекарственного терапевтического мониторинга, так как у всех обследованных пациентов содержание вальпроевой кислоты и ее метаболитов было в пределах данных диапазонов. Внедрение методики количественного определения вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови в работу клинических лабораторий позволит обеспечить индивидуальный подход к лечению пациентов с эпилепсией, тем самым повысив эффективность и безопасность фармакотерапии. В связи с тем, что данная методика не требует отдельной пробоподготовки для определения метаболитов, а их идентификация обеспечивается только изменением режима детекции, ее внедрение позволит повысить информативность анализа, не увеличивая стоимость и продолжительность исследования.

Литература:

1. Айвазян С. О. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2 (3): 2-7.
2. Батурин В. А., Батурина М. В., Котова А. А., Скрипнюк А. А. Рутинная практика терапевтического лекарственного мониторинга – некоторые итоги работы в системе ОМС. Качественная клиническая практика. 2016; 1: 47-49.
3. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Штейнберг Л. Л., Тищенко И. Ф. Терапевтический лекарственный мониторинг в реальной практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 6-15.
4. Леонова М. В., Ивиц М. А., Тищенко И. Ф. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей в реальной практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 26-34.
5. Якунина А. В., Повереннова И. Е. Роль терапевтического лекарственного мониторинга при использовании противозлепептических препаратов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 66-73.
6. Приказ МЗ РФ от 22.10.2003 №494 «О совершенствовании деятельности врачей клинических фармакологов».
7. Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8 (2): 94-99.
8. Sztajnkrzyer M. D. Valproic acid toxicity: overview and management. J Toxicol Clin Toxicol. 2002; 40 (6): 789-801.
9. Попов Н. С., Малыгин А. С., Демидова М. А. Разработка ВЭЖХ-МС/МС-метода для идентификации и количественного определения нового производного тиадиазола. Современные проблемы науки и образования. 2017; 5: URL: www.science-education.ru/ru/article/view?id=26988. Дата обращения: 12.03.2018.
10. Zhao M., Li G., Qiu F., Sun Y. Development and Validation of a Simple and Rapid UPLC-MS Assay for Valproic Acid and Its Comparison With Immunoassay and HPLC Methods. Ther Drug Monit. 2016; 38 (2): 246-252.
11. Wen D., Chen Z., Yang C., Liu H. et al. A rapid and simple HPLC-MS/MS method for the simultaneous quantification of valproic acid and its five metabolites in human plasma and application to study pharmacokinetic interaction in Chinese epilepsy patients. J of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2018; 149 (5): 448-456.
12. Zhao M., Zhang T., Li G., Qiu F., Sun Y., Zhao L. Simultaneous Determination of Valproic Acid and Its Major Metabolites by UHPLC-MS/MS in Chinese Patients: Application to Therapeutic Drug Monitoring. J Chromatogr Sci. 2017; 55 (4): 436-444.
13. Береговых В. В. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств. М. 2008; 18-65.
14. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US Government Printing Office, Washington, DC, 2001.
15. Upendra A., Rimmel A., Rimmel P. Effect of Aging on Glucuronidation of Valproic Acid in Human Liver Microsomes and the Role of UDP-Glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. Drug Metabolism and Disposition. 2009; 37 (1): 229-236.

References:

- Ajvazyan S. O. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2010; 2 (3): 2-7.
- Baturin V. A., Baturina M. V., Kotova A. A., Skripnyuk A. A. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* (in Russian). 2016; 1: 47-49.
- Belousov Yu. B., Leonova M. V., Shtejnberg L. L., Tishchenkova I. F. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2013; 3: 6-15.
- Leonova M. V., Ivzhic M. A., Tishchenkova I. F. et al. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (1): 26-34.
- Yakunina A. V., Poverennova I. E. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2016; 3: 66-73. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.3.066-073.
- The order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 22.10.2003 № 494 "On the improvement of the activity of physicians of clinical pharmacologists" [Prikaz MZ RF ot 22.10.2003 №494 «O sovershenstvovanii deyatel'nosti vrachej klinicheskikh farmakologov» (in Russian)].
- Shnajder N. A., Dmitrenko D. V. *Nevrologiya, nejrropsihiatriya, psihosomatika* (in Russian). 2016; 8 (2): 94-99.
- Sztajnkrzyer M. D. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40 (6): 789-801.
- Popov N. S., Malygin A. S., Demidova M. A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* (in Russian). 2017; 5: URL: www.science-education.ru/ru/article/view?id=26988. Accessed: 12.03.2018.
- Zhao M., Li G., Qiu F., Sun Y. Development and Validation of a Simple and Rapid UPLC-MS Assay for Valproic Acid and Its Comparison With Immunoassay and HPLC Methods. *Ther Drug Monit.* 2016; 38 (2): 246-252.
- Wen D., Chen Z., Yang C., Liu H. et al. A rapid and simple HPLC-MS/MS method for the simultaneous quantification of valproic acid and its five metabolites in human plasma and application to study pharmacokinetic interaction in Chinese epilepsy patients. *J of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2018; 149 (5): 448-456.
- Zhao M., Zhang T., Li G., Qiu F., Sun Y., Zhao L. Simultaneous Determination of Valproic Acid and Its Major Metabolites by UHPLC-MS/MS in Chinese Patients: Application to Therapeutic Drug Monitoring. *J Chromatogr Sci.* 2017; 55 (4): 436-444.
- Beregoviy V. V. Validation of analytical techniques for drug manufacturers. The typical management of the enterprise for the production of medicines [Validatsiya analiticheskikh metodik dlya proizvoditelej lekarstv. Tipovoe rukovodstvo predpriyatiya po proizvodstvu lekarstvennykh sredstv (in Russian)]. Moscow. 2008; 18-65.
- Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US Government Printing Office, Washington, DC, 2001.
- Upendra A., Rimmel A., Rimmel P. Effect of Aging on Glucuronidation of Valproic Acid in Human Liver Microsomes and the Role of UDP-Glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. *Drug Metabolism and Disposition.* 2009; 37 (1): 229-236.

Сведения об авторах:

Малыгин Александр Сергеевич – ординатор кафедры фармакологии, клинической фармакологии, ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России. E-mail: shurik.malygin@mail.ru.

Попов Никита Сергеевич – ассистент кафедры фармации, ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России. E-mail: ns.popov@mail.ru.

Демидова Марина Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармации, ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России. Тел.: +7(4822)53-86-55. E-mail: demidova.m.a@mail.ru.

Кудряшова Марина Николаевна – к.б.н., доцент кафедры фармации, ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России. E-mail: marinabstrv@rambler.ru.

About the authors:

Malygin Aleksandr Sergeevich – Resident-in-Training, Chair of Pharmacology & Clinical Pharmacology, Tver State Medical University. E-mail: shurik.malygin@mail.ru.

Popov Nikita Sergeevich – Assistant, Chair of Pharmacy, Tver State Medical University. E-mail: ns.popov@mail.ru.

Demidova Marina Aleksandrovna – MD, Professor & Head, Chair of Pharmacy, Tver State Medical University. Tel.: +7(4822)53-86-55. E-mail: demidova.m.a@mail.ru.

Kudrayshova Marina Nikolaevna – PhD (Biology), Associate Professor, Chair of Pharmacy, Tver State Medical University. E-mail: marinabstrv@rambler.ru.

Гиперандрогения как механизм развития побочных эффектов противосудорожных препаратов

Цаллагова Е. В.¹, Генералов В. О.¹, Садыков Т. Р.²

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, 13-2, Москва 117105, Россия)

Резюме

Цель – подтвердить связь между возникновением гиперандрогении и появлением побочных эффектов противосудорожной терапии у женщин. **Материалы и методы.** Проанализирована динамика массы тела, регулярность менструального цикла и динамика уровня дигидротестостерона в крови у 278 женщин, принимающих различные противоэпилептические препараты (вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин, топирамат, леветирацетам). Точки контроля: 3-й, 6-й, 12-й месяцы приема препарата. **Результаты.** В группе принимавших вальпроевую кислоту средний процент прибавки массы тела к 12-му месяцу терапии – 14,4%, в группе карбамазепина – 5,4%. В группе принимавших ламотриджин и леветирацетам рост массы тела не превысил 1,2%. В группе принимавших топирамат отмечено снижение массы тела на 1,4%. В группе принимавших вальпроевую кислоту зарегистрировано увеличение частоты нарушений менструального цикла на 64,9% к 12-му месяцу лечения. В группе принимавших карбамазепин зарегистрировано увеличение частоты нарушений на 22,6% к 12-му месяцу лечения. В других группах отмечен рост частоты нарушений менструального цикла не более чем на 3,7%. Данные нарушения коррелировали с ростом уровня дигидротестостерона. В группе принимавших вальпроевую кислоту отмечен рост концентрации дигидротестостерона с 256,8 до 526,32 пг/мл к 12-му месяцу лечения. В группе принимавших карбамазепин отмечен рост концентрации дигидротестостерона с 268,4 до 354,4 пг/мл к 12-му месяцу лечения. В других группах колебания концентрации были незначимы. **Заключение.** Рост массы тела и нарушения менструального цикла на фоне приема противосудорожной терапии обусловлены гиперандрогенией.

Ключевые слова

Эпилепсия, гиперандрогения, дигидротестостерон, синдром поликистоза яичников, ожирение.

Статья поступила: 25.04.2018 г.; в доработанном виде: 23.05.2018 г.; принята к печати: 21.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Цаллагова Е. В., Генералов В. О., Садыков Т. Р. Гиперандрогения как механизм развития побочных эффектов противосудорожных препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 43-50. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.043-050.

Hyperandrogenism as a side effect of anticonvulsants

Tsallagova E. V.¹, Generalov V. O.¹, Sadykov T. R.²

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

Aim: confirm the connection between hyperandrogenism and side effects of antiepileptic drugs in women. **Materials and Methods.** Body weight, the menstrual cycle periodicity and the blood concentration of dihydrotestosterone were monitored in 278 women taking various antiepileptic drugs (valproic acid, carbamazepine, lamotrigine, topiramate, and levetiracetam). The measurements were made at 3, 6, and 12 month after the treatment began. **Results.** Among women taking valproic acid for 12 months, the average weight gain was 14.4%, and in the group of carbamazepine – 5.4%. In women taking lamotrigine and levetiracetam, the weight gain did not exceed 1.2%. With topiramate, a decrease in the body weight by 1.4% was found. Among women taking valproic acid, the occurrence rate of menstrual cycle disorders increased by 64.9% after 12 months of treatment. In women taking carbamazepine the increase was 22.6%. In the other groups, this increase did not exceed 3.7%. The occurrence of menstrual cycle disorders correlated with an increase in the level of dihydrotestosterone. In women taking valproic acid, an increase in the concentration of blood dihydrotestosterone from 256.8 pg/ml to 526.32 pg/ml was found at the time-point of 12 months. In the group taking carbamazepine, an increase in the concentration of dihydrotestosterone from 268.4 pg/ml to 354.4 pg/ml was noted. In the other groups, fluctuations in the concentration of dihydrotestosterone were insignificant. **Conclusion.** The body weight gain and the menstrual cycle disorders during anticonvulsant therapy are associated with hyperandrogenism.

Key words

Epilepsy, hyperandrogenism, dihydrotestosterone, polycystic ovary syndrome, obesity

Received: 25.04.2018; **in the revised form:** 23.05.2018; **accepted:** 21.06.2018.

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

Tsallagova E. V., Generalov V. O., Sadykov T. R. Hyperandrogenism as a side effect of anticonvulsants. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 43-50. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.043-050. (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: gogayeva@mail.ru (Tsallagova E. V.).

Введение

Ановуляторное бесплодие на фоне гиперандрогении является самым частым эндокринным заболеванием женщин репродуктивного возраста, поражая около 7% этой популяции. Зачастую это состояние сопровождается метаболическими нарушениями, прибавкой массы тела, нарушениями пищевого поведения. При данных клинических состояниях имеет место сочетание симптомов, характеризующих синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и ожирение. Этот контингент женщин занимает особое место, так как не у всех пациенток с СПКЯ наблюдается ожирение, как и не у всех женщин с ожирением отмечается ановуляция.

Длительное наблюдение за пациентками с избыточной массой тела или ожирением и возникающим вследствие этого ановуляторным бесплодием показало, что основную роль в клинической картине ановуляции играет гиперандрогения. Симптомы гиперандрогении и ановуляции клинически демонстрируют биполярные яичниковые нарушения: гиперактивность андроген-секретирующих тека-клеток и неспособность клеток гранулезы вырастить доминант-

ный фолликул. В случае с пациентками, имеющими ожирение, именно жировая ткань, как следствие гиперфагии, является источником гиперинсулинемии и инсулинрезистентности. Для физиологического функционирования жировой ткани большое значение имеет характер ее распределения. У женщин с нормальным гормональным гомеостазом накопление жировой ткани происходит в подкожной клетчатке по гиноидному типу. При эндокринных изменениях, когда баланс половых стероидов у женщины смещается в сторону андрогенов, возможно формирование андроида типа ожирения с избыточным накоплением висцерального жира.

Висцеральный жир более чувствителен к катехоламинам, менее чувствителен к инсулину по сравнению с подкожным жиром, из него легче высвобождаются триглицериды. Висцеральная жировая ткань лучше кровоснабжается, ее адипоциты имеют высокую плотность бета-адренорецепторов (стимуляция липолиза) при относительно низкой плотности альфа-адренорецепторов (подавление липолиза). Интенсивный липолиз висцерального жира приводит к увеличению свободных жирных кислот в кровото-

ке, что вызывает характерные для абдоминального ожирения нарушения обменных процессов. Высокая метаболическая активность висцерального жира становится причиной множества нарушений и поэтому именно висцеральное ожирение сопряжено с большим риском эндокринных и обменных расстройств, в основе которых лежит инсулинрезистентность и, как ее следствие, гиперинсулинемия [1].

Помимо этого, обменные аспекты формирования ановуляции отчасти зависят от генетических особенностей, отчасти провоцируются гормональным дисбалансом, главным образом гиперандрогенией. В жировой ткани содержатся ферменты: ароматаза и 5-альфа-редуктаза. Ароматаза превращает андрогены в эстрогены. При ожирении ароматаза присутствует в избыточном количестве, поэтому эстрогены постоянно образуются в повышенных концентрациях, что приводит к нарушению процесса овуляции. Тоническое повышение уровня эстрогенов в раннюю фолликулиновую фазу, образующихся в результате периферической конверсии андрогенов по механизму положительной обратной связи, воздействует на гипофиз. Повышенное высвобождение биологически активного лютеинизирующего гормона ведет к стимуляции продукции андрогенов стромой яичников. Образующиеся в повышенных концентрациях андрогены являются дополнительными предшественниками для последующей ароматизации и превращения в эстрогены в адипоцитах – так замыкается «порочный круг». В свою очередь, избыточное количество 5-альфа-редуктазы, конвертирующей тестостерон в дигидротестостерон, повышает продукцию последнего, что усиливает эффекты гиперандрогении.

Все вышеизложенное незначимо для женщины при отсутствии ожирения, как следствия длительного положительного энергетического баланса. Вместе с тем, нами была отмечена схожая клиническая картина и нарастание симптоматики у женщин на фоне приема противосудорожной терапии. Наиболее часто данные нарушения возникали у пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты, несмотря на соблюдение строгих правил питания. Подобное влияние именно вальпроевой кислоты отмечается и в литературе [2-5].

В нашем наблюдении первым симптомом наиболее часто являлась прибавка массы тела, затем присоединялись нарушения менструальной функции. В случае несвоевременного обращения к специалистам в дальнейшем отмечалось ановуляторное бесплодие. Интересно, что и другие антиконвульсанты, имеющие отличные от вальпроевой кислоты противосудорожные механизмы действия, могут иметь сходные влияния на репродуктивную функцию и изменение веса, что имеет отражение в литературе. Так, повышение веса может возникать не только при применении вальпроевой кислоты, но и при применении карбамазепина (встречаемость – до 35% пациенток) [5],

окскарбазепина (встречаемость – до 15,4% пациенток) [6], габапентина (встречаемость – до 20% пациенток) [7], прегабалина (встречаемость – до 14% пациенток) [8].

Объяснить это простыми фактами, такими как проявление гиподинамии при использовании препаратов с сопутствующим седативным действием или индивидуальными реакциями, будет нелогично. Также сомнение вызывает гипотеза о влиянии типа эпилепсии на вероятность возникновения ожирения и нарушения репродуктивной функции, поскольку эти явления не имеют зависимости от формы эпилепсии, встречаются и при генерализованных, и при фокальных эпилепсиях, и не зависят от длительности течения заболевания до начала терапии. Более того, если бы эти изменения были как либо связаны с самим фактом наличия эпилепсии, то при наступлении ремиссии отмечалось бы восстановление репродуктивной функции и снижение массы тела, чего в практике не случается. Интересно, что назначение перечисленных противосудорожных средств пациентам для лечения других заболеваний (хронические болевые синдромы, депрессии, неврозы) имеет равный с эпилепсией риск развития обсуждаемых нежелательных реакций [9]. Все это подтверждает ятрогенную природу описываемых метаболических и эндокринных нарушений, при том что механизмы этих явлений до недавнего времени не были описаны.

Все эти разночтения заставили нас проанализировать более чем 10-летний опыт клинических и лабораторных наблюдений за женщинами, принимающими различные противосудорожные препараты для лечения различных форм эпилепсии.

Материалы и методы

За период с 2004 по 2016 г. мы наблюдали 278 женщин с эпилепсией в возрасте от 16 до 49 лет (средний возраст – 28,4±2,6 лет), принимающих следующие противосудорожные препараты: вальпроевая кислота и ее соли – 67 пациенток, карбамазепин – 62, топирамат – 54, ламотриджин – 46, левитирацетам – 49 пациенток.

В плане клинической оценки переносимости терапии особое внимание уделялось изменению массы тела (как увеличению, так и снижению) от исходной до начала лечения, регулярности менструального цикла. В качестве контрольных точек были взяты 3-й, 6-й и 12-й мес. от начала приема противосудорожной терапии.

В связи с высоким риском развития нежелательных явлений, вызванных, предположительно, влиянием на репродуктивную функцию, в панель стартовой лабораторной диагностики перед назначением противосудорожной терапии, помимо стандартных анализов, было включено определение дигидротестостерона. Исследование уровня дигидротестостерона проводилось до начала лечения, через 3, 6 и 12 мес. после начала терапии.

Таблица 1. Динамика массы тела на фоне приема противосудорожных препаратов (n=278).**Table 1.** Changes in the body weight during therapy with anticonvulsants (n=278).

Препарат / Drug	n	До начала / Before (кг) / (kg)	Через 3 мес. / After 3 months (кг) / (kg)	Через 6 мес. / After 6 months (кг) / (kg)	Через 12 мес. / After 12 months (кг) / (kg)
Вальпроаты / Valproates	67	62,43	66,40	69,60	71,40
Карбамазепин / Carbamazepine	62	65,25	67,80	68,40	68,80
Топирамат / Topiramate	54	68,34	67,52	66,82	67,40
Ламотриджин / Lamotrigine	46	63,58	64,40	63,68	64,34
Левитирацетам / Levetiracetam	49	62,26	61,80	62,42	62,58

Таблица 2. Динамика нарушений менструального цикла до и на фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты (n=67).**Table 2.** Disorders of the menstrual cycle before and during therapy with valproic acid medications (n=67).

Характер менструального цикла / Type of menstrual cycle	До начала / Before (%)	Через 3 мес. / After 3 months (%)	Через 6 мес. / After 6 months (%)	Через 12 мес. / After 12 months (%)
Нормальный менструальный цикл / Normal cycle	80,50	68,67	37,32	15,63
Олигоменорея / Oligomenorrhea	13,40	19,40	40,30	50,70
Аменорея / Amenorrhea	6,10	8,95	20,89	28,40
Ациклические кровотечения / Acyclic bleeding	0,00	2,98	1,49	5,27

Результаты

Клинические данные

При анализе влияния противосудорожной терапии на увеличение веса стало очевидно, что оно отличалось в зависимости от принимаемого препарата и являлось максимальным у пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты. В данной группе отмечен наибольший процент прибавки массы тела к 12-му мес. терапии – 14,4%, увеличение веса у 49 (73,1%) из 67 пациенток. Частота нарушений росла с течением времени приема препарата. Менее выраженным было влияние карбамазепина – 5,4%, увеличение веса у 16 (25,8%) из 62 пациенток. У пациенток, принимавших ламотриджин и левитирацетам, рост массы тела не превышал 1,2%. У пациенток, принимавших топирамат, отмечено снижение массы тела на 1,4% (табл. 1).

С учетом максимального влияния на увеличение массы тела вальпроевой кислоты было решено более детально разобрать группу пациенток, прини-

мавших именно эти препараты. Стартовые дозы препаратов вальпроевой кислоты составляли 500 мг/сут., при наличии клинической необходимости (сохранении приступов) увеличивались на 250 мг/сут. К моменту достижения ремиссии средние дозы используемых препаратов составляли 1000 мг/сут.

Дозировка вальпроатов выше 1500 мг/сут. не назначалась ввиду прогрессивного роста потенциальных тератогенных эффектов в случае наступления беременности [10], при отсутствии эффекта на этой дозе препарат отменялся или происходил переход на комбинированную терапию.

Риск развития увеличения веса носил дозозависимый характер, так, при приеме дозировок до 750 мг/сут. эти эффекты развивались только у 25,3% пациенток, в группе принимавших 750-1000 мг/сут. – у 50,6% пациенток, в группе 1000-1250 мг/сут. – у 73,4% пациенток, выше 1250 мг/сут. – у 78,1% пациенток.

При анализе регулярности менструального цикла на фоне приема противосудорожной терапии было выявлено, что наибольшее число его наруше-

Таблица 3. Динамика нарушений менструального цикла до и на фоне терапии препаратами карбамазепина (n=62).**Table 3.** Disorders of the menstrual cycle before and during therapy with carbamazepine medications (n=62).

Характер менструального цикла / Type of menstrual cycle	До начала / Before (%)	Через 3 мес. / After 3 months (%)	Через 6 мес. / After 6 months (%)	Через 12 мес. / After 12 months (%)
Нормальный менструальный цикл / Normal cycle	79,03	70,97	66,13	56,45
Олигоменорея / Oligomenorrhea	14,52	22,58	24,19	32,26
Аменорея / Amenorrhea	4,83	6,45	9,68	11,29
Ациклические кровотечения / Acyclic bleeding	1,62	0,00	0,00	0,00

Таблица 4. Динамика нарушений менструального цикла до и на фоне терапии препаратами топирамата (n=54).

Table 4. Disorders of the menstrual cycle before and during therapy with topiramate medications (n=54).

Характер менструального цикла / Type of menstrual cycle	До начала / Before (%)	Через 3 мес. / After 3 months (%)	Через 6 мес. / After 6 months (%)	Через 12 мес. / After 12 months (%)
Нормальный менструальный цикл / Normal cycle	94,5	92,6	88,9	90,8
Олигоменорея / Oligomenorrhea	3,70	5,60	7,40	7,40
Аменорея / Amenorrhea	1,80	1,80	3,70	1,80
Ациклические кровотечения / Asyclic bleeding	0,00	0,00	0,00	0,00

Таблица 5. Динамика нарушений менструального цикла до и на фоне терапии препаратами ламотриджина (n=46).

Table 5. Disorders of the menstrual cycle before and during therapy with lamotrigine medications (n=46).

Характер менструального цикла / Type of menstrual cycle	До начала / Before (%)	Через 3 мес. / After 3 months (%)	Через 6 мес. / After 6 months (%)	Через 12 мес. / After 12 months (%)
Нормальный менструальный цикл / Normal cycle	95,60	93,47	91,30	93,47
Олигоменорея / Oligomenorrhea	4,40	6,53	6,53	6,53
Аменорея / Amenorrhea	0,00	0,00	2,17	0,00
Ациклические кровотечения / Asyclic bleeding	0,00	0,00	0,00	0,00

ний к 12-му мес. приема препарата выявлено в группе пациенток, принимавших вальпроевую кислоту – 84,4% пациенток, увеличение на 64,9% по сравнению с исходной частотой. Выраженность нарушений росла с течением времени приема препарата. Менее выраженным было пагубное влияние карбамазепина – 43,4% пациенток с нарушением менструального цикла, увеличение на 22,6% по сравнению с исходной частотой. В других группах отмечен рост частоты нарушений менструального цикла не более чем на 3,7% (табл. 2-6).

Таким образом, анализ переносимости противосудорожных препаратов позволил сделать следующие заключения: применение препаратов вальпроевой кислоты сопряжено с максимальным риском развития нежелательных явлений, а именно – увеличение массы тела и нарушения менструального цикла. Эти явления носят дозозависимый характер, выраженность их нарастает в зависимости от длительности терапии. Менее выражен риск увеличения массы тела и нарушений менструального цикла при приеме

карбамазепина. Влияние других противосудорожных препаратов, исследованных на массу тела и регулярность менструального цикла, было незначимо.

Лабораторные данные

Выбор дигидротестостерона из широкой панели возможных эндокринных маркеров (гормоны щитовидной железы, гипофиза, гипоталамуса, надпочечников и яичников) был обусловлен наличием клинической картины, характерной для гипердигидротестостеронемии, и отсутствием данных в литературе об изменении этого показателя на фоне приема противосудорожных препаратов.

Известно, что проявлениями повышения уровня дигидротестостерона в сыворотке крови является увеличение массы тела, нарушения менструального цикла, выпадение волос [11], что в точности повторяет клиническую картину, наблюдаемую у пациенток, принимающих препараты вальпроевой кислоты.

Максимальная частота и выраженность изменения концентрации ДГТ отмечена в группе пациенток,

Таблица 6. Динамика нарушений менструального цикла до и на фоне терапии препаратами левитирацетама (n=49).

Table 6. Disorders of the menstrual cycle before and during therapy with levetiracetam medications (n=49).

Характер менструального цикла / Type of menstrual cycle	До начала / Before (%)	Через 3 мес. / After 3 months (%)	Через 6 мес. / After 6 months (%)	Через 12 мес. / After 12 months (%)
Нормальный менструальный цикл / Normal cycle	95,92	91,84	93,88	93,88
Олигоменорея / Oligomenorrhea	2,04	4,08	4,08	6,12
Аменорея / Amenorrhea	0,00	0,00	0,00	0,00
Ациклические кровотечения / Asyclic bleeding	2,04	4,08	2,04	0,00

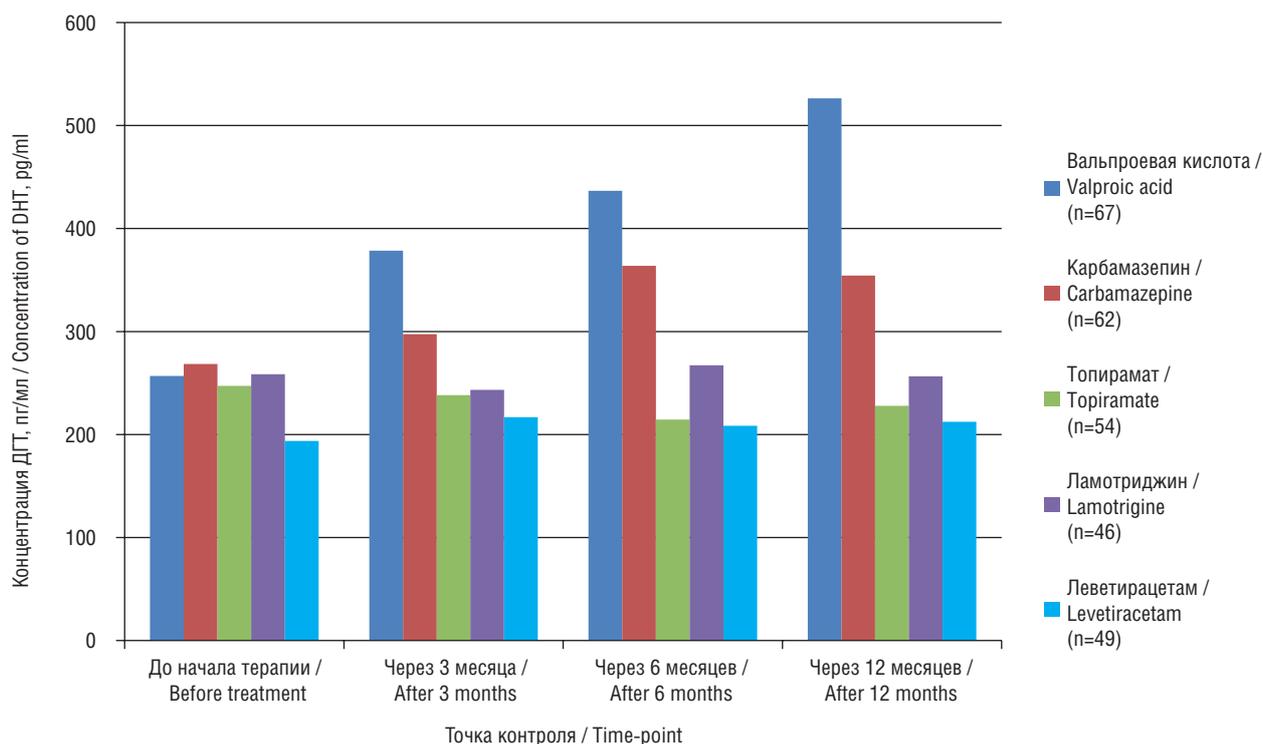


Рисунок 1. Динамика уровня дигидротестостерона на фоне терапии различными противосудорожными препаратами.

Figure 1. Concentrations of dihydrotestosterone in the blood of women treated with anticonvulsants.

принимавших препараты вальпроевой кислоты. По результатам исследования у 67 пациенток до начала терапии препаратами вальпроевой кислоты уровень дигидротестостерона не превышал нормальные показатели и составлял 256,8 пг/мл. Через 3 мес. у 34 (50,7%) из 67 пациенток отмечено повышение концентрации дигидротестостерона до 378,5 пг/мл, а к концу наблюдения в группе пациенток, принимавших препараты вальпроевой кислоты, уровень дигидротестостерона составлял в среднем 526,32 пг/мл.

Менее выраженный рост уровня ДГТ отмечался в группе пациенток, принимавших препараты карбамазепина. Исходные показатели составляли 268,4 пг/мл. С течением времени отмечался рост концентрации ДГТ, достигшей к 12-му мес. лечения 354,4 пг/мл. Данные показатели не превышали норму концентрации ДГТ в крови для женщин (25–450 пг/мл). Уровень ДГТ в других группах также не превышал норму в течение всего периода исследования, колебания концентрации были незначимы (**рис. 1**).

Таким образом, очевидно, что изменение концентрации дигидротестостерона на фоне применения вальпроевой кислоты и в меньшей степени карбамазепина нарастают во времени и коррелируют с приростом массы тела.

Обсуждение

Анализ имеющегося в литературе опыта исследования влияния противосудорожных средств на репродуктивную функцию женщины показал, что достовер-

ных изменений лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и других гормонов, участвующих в регуляции репродуктивной функции, не обнаружено. Так, в своих работах Власов П. Н. и соавт. (2010) сравнивали влияние карбамазепина и вальпроатов на следующий гормональный спектр – лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, прогестерон, тестостерон, эстрадиол, кортизол, 17-ОН-прогестерон. По итогам исследования авторы утверждают, что поскольку частота встречаемости синдрома поликистозных яичников, ожирения и других нежелательных реакций у этих препаратов оказалась схожей, а препараты имеют противоположное влияние на ферментативную систему печени (карбамазепин является индуктором, а вальпроат – ингибитором системы цитохромов P450), то иначе чем наличием конституциональной предрасположенности женщин к развитию этих явлений, описанные факты объяснить нельзя [12].

В контраверсии с полученными результатами оказались работы Morrell M. J. с соавт. и других авторов, указавших на более высокую частоту встречаемости синдрома поликистозных яичников у женщин, принимающих препараты вальпроевой кислоты [13]. Следует отметить, что препараты вальпроевой кислоты у лиц фертильного возраста применяют в основном для лечения идиопатической эпилепсии. При фокальной эпилепсии они применяются нечасто, уступая лидирующую роль карбамазепину, окскарбазепину, ламотриджину и другим препаратам.

Гипотезы, которые выдвинула Morrell M. J. и ее последователи для объяснения механизмов действия препаратов, опирались на следующие факты: половые стероиды влияют на возбудимость нейронов, в т.ч. в структуре эпилептического очага; сама эпилептическая система мозга влияет на обмен стероидов; применение противосудорожных препаратов воздействует на гормональный обмен. Для демонстрации влияния терапии на формирование репродуктивных нарушений Morrell M. J. с соавт. было проведено сравнительное наблюдение за двумя группами пациенток, принимавших вальпроевую кислоту и ламотриджин. В выводах указано, что развитие нарушений репродуктивной функции в группах было неодинаково, в частности прибавка массы тела отмечалась у 54% пациенток на вальпроатах и у 38% пациенток на ламотриджине, сдвиг синтеза половых гормонов в сторону продукции андрогенов отмечался у 36% пациенток на вальпроатах и у 23% пациенток на ламотриджине, формирование признаков СПКЯ отмечалось у 9% на вальпроатах и у 2% на ламотриджине [14]. Отсутствие строгой лабораторно и инструментально подтвержденной платформы позволило оппонентам игнорировать предупреждения Morrell M. J. о высоком риске развития синдрома поликистозных яичников и прибавки массы тела у женщин, применяющих препараты вальпроевой кислоты, поставить под сомнение сам факт наличия такого осложнения.

Вместе с тем Hamed S. A. в обзоре литературы на тему влияния противосудорожных препаратов на массу тела указывает, что увеличение веса или ожирение наблюдается на фоне приема вальпроатов, карбамазепина, габапентина, вигабатрина и прегабалина. Потеря веса отмечается у пациентов, принимающих топирамат, фелбамат, зонисамид, лакосамид и руфинамид. Применение фенитоина, окскарбазепина, ламотриджина, тиагабина и левитирацетама не влияет на массу тела. Избыточный вес и ожирение встречается чаще у пациентов с политерапией, чем тех, кто принимает монотерапию [15].

Проведенное нами исследование перекликается с выводами Hamed S. A., но при этом сопровождается лабораторными данными, которые коррелируют с данными клинических наблюдений.

Таким образом, можно говорить о гиперандрогении как основном факторе возникновения увеличения веса и нарушений менструального цикла на фоне приема противосудорожных препаратов. При назначении противосудорожных препаратов, особенно препаратов вальпроевой кислоты, пациенткам репродуктивного возраста, помимо наблюдения за изменениями массы тела, необходимо контролировать показатели гормонов сыворотки крови, в частности андрогенов, для профилактики формирования заболеваний репродуктивной системы.

Литература:

1. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. М. 2004; 168с.
2. Isojarvi J. I., Taubøll E., Tapanainen J. S. et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. *Epilepsia*. 2001; 42 (3): 305-10.
3. Verrotti A., Basciani F., De Simone M. et al. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol*. 2002; 17 (4): 265-8.
4. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2003; 17 (11): 781-91.
5. Corman C. L., Leung N. M., Guberman A. H. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci*. 1977; 24 (3): 240-4.
6. Garoufi A., Vartzelis G., Tsentidis C. *Epilepsy Res*. 2016 May; 122: 110-3.
7. DeToledo J. C., Toledo C., DeCerce J. et al. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. *Ther Drug Monit*. 1997; 19 (4): 394-6.
8. Cabrera J., Emir B., Dills D. et al. Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28 (6): 1027-37.
9. Pickrell W. O., Lacey A. S., Thomas R. H. et al. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jul; 84 (7): 796-9.
10. Morrell M. J. Epilepsy in women. *Am Fam Physician*. 2002 Oct 15; 66 (8): 1489-94.
11. Уварова Е. В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков. *Лечащий врач*. 2008; 3: 34-42.
12. Филатова Н. В. Особенности эпилепсии у женщин с нарушением менструальной функции. Автореф. дисс. ... к.м.н. М. 2010.
13. Morrell M. J., Hayes F. J. High incidence of components of polycystic ovary syndrome in young women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine. *Epilepsia*. 2005; 46 (8): 88.
14. Morrell M. J., Hayes F. J., Sluss P. M. et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol*. 2008 Aug; 64 (2): 200-11.
15. Hamed S. A. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2015; 8 (1): 103-114.

References:

1. Chazova I. E., Mychka V. B. Metabolic syndrome [Metabolicheskij sindrom (in Russian)]. Moscow. 2004; 168s.
2. Isojarvi J. I., Taubøll E., Tapanainen J. S. et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. *Epilepsia*. 2001; 42 (3): 305-10.
3. Verrotti A., Basciani F., De Simone M. et al. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol*. 2002; 17 (4): 265-8.
4. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2003; 17 (11): 781-91.
5. Corman C. L., Leung N. M., Guberman A. H. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci*. 1977; 24 (3): 240-4.
6. Garoufi A., Vartzelis G., Tsentidis C. *Epilepsy Res*. 2016 May; 122: 110-3.
7. DeToledo J. C., Toledo C., DeCerce J. et al. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. *Ther Drug Monit*. 1997; 19 (4): 394-6.
8. Cabrera J., Emir B., Dills D. et al. Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28 (6): 1027-37.
9. Pickrell W. O., Lacey A. S., Thomas R. H. et al. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jul; 84 (7): 796-9.
10. Morrell M. J. Epilepsy in women. *Am Fam Physician*. 2002 Oct 15; 66 (8): 1489-94.
11. Uvarova E. V. *Lechashchij vrach* (in Russian). 2008; 3: 34-42.
12. Filatova N. V. Features of epilepsy in women with menstrual dysfunction. PhD diss. [Osobennosti epilepsii u zhenshchin s narusheniem menstrual'noj funktsii. Avtoref. diss ...kand. med. nauk. (in Russian)]. Moscow. 2010.
13. Morrell M. J., Hayes F. J. High incidence of components of polycystic ovary syndrome in young women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine. *Epilepsia*. 2005; 46 (8): 88.
14. Morrell M. J., Hayes F. J., Sluss P. M. et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol*. 2008 Aug; 64 (2): 200-11.
15. Hamed S. A. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2015; 8 (1): 103-114.

Сведения об авторах:

Цаллагова Елена Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В. И. Кулакова Минздрава России. E-mail: gogayeva@mail.ru.

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

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

About the authors:

Tsallagova Elena Vladimirovna – MD, PhD, obstetrician-gynecologist, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: gogayeva@mail.ru.

Generalov Vasilij 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, Planeta Med – Center for Diagnostics and Treatment of Epilepsy, Tel.: +7(495)509-27-59. E-mail: videoeeg@mail.ru.

Спектр и эффективность назначаемых антиэпилептических препаратов в группе российских пациентов с инфантильными спазмами

Охупкина Т. Г.¹, Шулякова И. В.¹, Ильина Е. С.^{1,2}, Калмыкова Г. В.³,
Прыткина М. В.³, Белоусова Е. Д.¹

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

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
профессионального образования Белгородский государственный национальный исследовательский
университет «Медицинский институт НИУ «БелГУ» (ул. Победы, 85, Белгород 308015, Россия)

Резюме

Международная противозипилептическая лига (ILAE) в своей новой классификации описывает эпилептические спазмы как отдельный тип приступов. Согласно международным рекомендациям в лечении эпилептических спазмов (в младенческом возрасте инфантильных спазмов – ИС) в качестве первых препаратов применяются гормональные препараты или вигабатрин (при туберозном склерозе). Однако в отечественной клинической практике часто необоснованно применяются и другие антиэпилептические препараты (АЭП). **Цель работы** – проанализировать эффективность назначения антиэпилептических препаратов в лечении эпилептических спазмов. **Материалы и методы.** Проанализировано 175 историй болезни пациентов с ИС, поступивших в клиники г. Москвы и г. Белгорода на гормональную терапию; 59/175 детей (33,7%) из них страдали туберозным склерозом (ТС). **Результаты.** Самым часто применяемым препаратом являлся вальпроат – более чем в 80% всех случаев ИС как ассоциированных с ТС (49/59), так и без него (102/116). Вигабатрин назначался даже при ТС только в 66% всех случаев (39/59). Эффективность вальпроата оказалась ожидаемо низкой – прекращение спазмов и исчезновение гипсаритмии удалось добиться у 11,2% (12/102) детей без ТС и у 18,4% (9/49) с его наличием. Также предпринимались попытки применения: этосуксимида, окскарбазепина, карбамазепина в лечении ИС. Данные препараты продемонстрировали полное отсутствие какого-либо эффекта. **Заключение.** Анализ показал довольно низкую осведомленность врачей по выбору эффективного препарата в лечении синдрома Веста. Неадекватное лечение ИС можно объяснить отсутствием регистрации вигабатрина в РФ. Но гормональная терапия ИС вполне доступна и возможны разные ее варианты. Проведенный анализ демонстрирует необходимость разработки национальных рекомендаций по диагностике и лечению ИС, такая работа сейчас активно ведется.

Ключевые слова

Эпилепсия, синдром Веста, инфантильные спазмы, антиэпилептические препараты, вигабатрин.

Статья поступила: 22.03.2018 г.; в доработанном виде: 24.05.2018 г.; принята к печати: 19.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Охупкина Т. Г., Шулякова И. В., Ильина Е. С., Калмыкова Г. В., Прыткина М. В., Белоусова Е. Д. Спектр и эффективность назначаемых антиэпилептических препаратов в группе российских пациентов с инфантильными спазмами. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 51-58. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.051-058.

The spectrum and efficacy of antiepileptic drugs in patients with infantile spasms in Russia

Okhapkina T. G.¹, Shuljakova I. V.¹, Ilina E. S.^{1,2}, Kalmykova G. V.³, Prytkina M. V.³, Belousova E. D.¹

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

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

³ Belgorod State National Research University "Medical Institute of National University "BelSU" (85 Pobedy Str., Belgorod 308015, Russia)

Summary

Recently, the International League Against Epilepsy (ILAE) defined epileptic spasms as a separate type of seizures. According to the international recommendations, the treatment of infantile spasms (IS) begins with hormones or vigabatrin (in the cases of tuberous sclerosis complex – TSC). However, in the Russian Federation, other antiepileptic drugs (AEDs) are often used as the first line medications. **Aim:** to analyze the current practice of prescribing AEDs for the treatment of epileptic spasms. **Materials and Methods.** We studied the medical records of 175 patients with IS (59 of them with TSC) hospitalized for the treatment with hormonal therapy. **Results.** Valproic acid was the most commonly prescribed antiepileptic drug in patients with IS (more than in 80% of cases), both in children with TCS (49/59) and without TCS (102/116). As expected, the clinical effect (cessation of IS and suppression of hypsarrhythmia) of valproic acid was insufficient: it was observed in 9/49 (18.4%) children with TSC and in 12/102 (11.2%) children without TSC. Although ethosuximide, oxcarbazepine, and carbamazepine were known to be ineffective in IS, they were prescribed by medical doctors and taken by IS patients with no clinical improvement at all. Taking into account the possible limitation of this analysis (not all of the children were consulted and hospitalized in our clinics), the real efficacy of AEDs might be some higher. **Conclusion.** We then conclude that the treatment of IS in the Russian Federation is not in line with the international recommendations and the worldwide clinical practice. There is an urgent need in updating the national standards for the diagnosis and treatment of IS. The work in this direction is now under way in the Russian Federation.

Key words

West syndrome, epilepsy, infantile spasms, antiepileptic drugs, vigabatrin.

Received: 22.03.2018; **in the revised form:** 24.05.2018; **accepted:** 19.06.2018.

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

Okhapkina T. G., Shuljakova I. V., Ilina E. S., Kalmykova G. V., Prytkina M. V., Belousova E. D. The spectrum and efficacy of antiepileptic drugs in patients with infantile spasms in Russia. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 51-58. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.051-058. (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: stranger.2688@mail.ru (Okhapkina T. G.).

Эпилептические спазмы – эпилептические приступы с внезапным сгибанием, разгибанием или смешанного сгибательно-разгибательного типа, вовлекающие преимущественно проксималь-

ную и туловищную мускулатуру, которые обычно длительнее миоклонических, но короче тонических приступов и длятся около 1 сек. [1]. Эпилептические спазмы, возникающие в возрасте до 1 года, носят на-

звание инфантильных. Согласно новой классификации, Международная противозепилептическая лига (ILAE) выделяет их как особый тип эпилептических приступов [2]. Чаще всего эпилептические спазмы встречаются у детей с синдромом Веста. Синдром Веста относится к формам эпилептических энцефалопатий и характеризуется в классическом варианте триадой симптомов: инфантильными спазмами, гипсаритмией на межприступной ЭЭГ, регрессом психомоторного развития. В настоящее время в связи с трудностями диагностики всех трех критериев, по рекомендации ILAE, для постановки диагноза достаточно наличие двух из трех критериев. Частота встречаемости синдрома Веста: 1 на 2000 новорожденных детей [3]. Известно, что он может развиваться как у изначально здоровых детей, так и у детей с тяжелой органической патологией головного мозга [4]. Насчитывается более 200 самых разных заболеваний, сопровождающихся синдромом Веста [5]. В развитии синдрома Веста большое значение придается наличию мутаций в следующих генах: ARX, CDKL5, KCNQ2, FOXG1, GRIN1, GRIN2A, MAGI2, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1, STXBP1 [6,7].

Согласно международным рекомендациям в лечении инфантильных спазмов, учитывая их фармако-резистентный характер, применяются гормональные препараты или вигабатрин [8]. Более подробно конкретные гормональные препараты и схемы их применения были рассмотрены в уже опубликованном нами обзоре [9]. В связи с тем что вигабатрин не зарегистрирован на территории РФ, а также страхом перед побочными эффектами гормональной терапии, в терапии инфантильных спазмов в нашей стране часто используются другие (не вигабатрин) антиэпилептические препараты (АЭП). В отличие от международных стандартов лечения инфантильных спазмов именно они чаще всего являются стартовой терапией, и лишь при отсутствии эффекта от их применения врачи прибегают к гормональной терапии.

Литературные данные по эффективности АЭП в лечении инфантильных спазмов противоречивы. Согласно исследованиям Lotze T. E. с соавт. (2004), Hassanzadeh R. A. с соавт. (2017) общая эффективность (прекращение инфантильных спазмов) на разных АЭП (исключая вигабатрин) составила 26 и 25% соответственно [10,11]. В противовес этим результатам в работе Mitchell W. G. в 2002 г. отсутствие эффекта от применения АЭП наблюдалось лишь у 10% исследуемых [12]. В то же время эффективность вигабатрина в лечении инфантильных спазмов без учета этиологии значительно выше, чем эффективность других АЭП, и составляет, по данным Ohtsuka Y. с соавт., 66,7% [13]. В зарубежных литературных источниках встречаются указания на использование самых разных АЭП: вальпроевой кислоты, леветирацетама, карбамазепина, топамакса, зонисамида, клоназепана [14,15].

Таким образом, данные по эффективности различных АЭП (кроме вигабатрина) в лечении инфантильных спазмов плохо изучены и часто противоречат друг другу.

Цель исследования – оценка спектра назначаемых АЭП и их эффективности в лечении инфантильных спазмов в группе российских пациентов.

Материалы и методы

Настоящее исследование являлось ретроспективным, были проанализированы истории болезней детей, которые госпитализировались в НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБУ ВО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова», ФГБ «Российская детская клиническая больница» и НИИ Бел ГУ г. Белгорода с 2011 по 2017 г.

В анализ были включены истории болезни детей с синдромом Веста, то есть детей с дебютом эпилептических спазмов до двух лет, задержкой и/или регрессом психомоторного развития и гипсаритмией, в т.ч. с ее модифицированными вариантами на межприступной электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Дети обследовались по обычному для синдрома Веста плану обследования – им проводилась электроэнцефалограмма (иногда видео-ЭЭГ-мониторинг), МРТ головного мозга, клинические и биохимические анализы.

Назначение АЭП проводилось лечащими врачами по месту жительства, при госпитализации в указанные учреждения терапия менялась в соответствии с международным стандартом на вигабатрин или гормональную терапию. Исключения составляли дети, у которых АЭП уже вызвал прекращение приступов.

Под эффективностью подразумевалось прекращение ИС и подавление гипсаритмии. Под неполной эффективностью подразумевалось исчезновение гипсаритмии и сокращение числа ИС на 50% и более. Также фиксировались пациенты с увеличением числа ИС. Анализ эффективности проводился отдельно в двух группах – у детей с туберозным склерозом и без него.

Проанализировано 175 историй болезни пациентов с ИС, поступивших в клиники г. Москвы и г. Белгорода на гормональную терапию; 59/175 детей (33,7%) из них страдали туберозным склерозом (ТС). Возраст дебюта ИС варьировал от двух дней жизни до 1 г. 11 мес. Дети были поделены на две группы: дети с ИС, страдающие ТС и дети с ИС без ТС. С целью лечения ИС назначались такие препараты как: вальпроевая кислота, вигабатрин, леветирацетам, топирамат, бензодиазепины, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, этосуксимид, зонисамид, иновелон.

Проведен анализ эффективности АЭП в двух группах и сравнительный анализ эффективности АЭП в зависимости от этиологии инфантильных спазмов (ИС) в группах пациентов с туберозным склерозом (ТС) и без него.

Таблица 1. Антиэпилептические препараты (АЭП) и их комбинации: эффективность в группе детей с инфантильными спазмами, страдающих туберозным склерозом (N=59).

Table 1. Efficacy of antiepileptic drugs (AEDs) and their combinations in children with infantile spasms associated with tuberous sclerosis (N = 59).

Препарат (коридор суточных доз: минимальная – максимальная суточная доза) / Drug (Daily dose range: min to max)	Число пациентов с ИС / Number of patients with IS			
	На данном АЭП* / Total No. of patients*	С прекращением ИС и подавлением гипсаритмии** / With cessation of IS and suppression of hypsarrhythmia** N (%)	С сокращением числа ИС $\geq 50\%$ и подавлением гипсаритмии / With cessation of IS $\geq 50\%$ and suppression of hypsarrhythmia N (%)	С аггравацией ИС N (%) / With IS aggravation N (%)
Вальпроевая кислота (200-1000 мг) / Valproic acid (200 to 1000 mg)	49	9 (18,4%)	0	1 (2%)
Вигабатрин (50-2500 мг) / Vigabatrin (50 to 2500 mg)	39	22 (56,4%)	4 (10,2%)	0
Леветирацетам (100-2000 мг) / Levetiracetam (100 to 2000 mg)	23	4 (17,4%)	0	1 (4,3%)
Топирамат (25-300 мг) / Topiramate (25 to 300 mg)	19	4 (21%)	0	0
Бензодиазепины (клоназепам 2 мг, клобазам 5-40 мг) / Benzodiazepines (Clonazepam 2 mg, Clobazam 5 to 40 mg)	18	1 (5,5%)	0	0
Карбамазепин (200-400 мг) / Carbamazepine (200 to 400 mg)	10	0	0	0
Окскарбазепин (600 мг) / Hydroxycarbamazepine (600 mg)	9	0	0	0
Ламотриджин (65 мг) / Lamotrigine (65 mg)	5	0	0	0
Этосуксимид (200 мг) / Ethosuximide (200 mg)	4	0	0	0
Зонисамид (100 мг) / Zonisamide (100 mg)	2	0	0	1
Вальпроевая кислота + топирамат / Valproic acid + Topiramate	1	1	0	0
Леветирацетам + топирамат / Levetiracetam + Topiramate	1	0	0	0
Иновелон (400 мг/сут.) / Inovelon (400 mg/day)	1	0	0	0

* Общее число пациентов больше 59, так как многие из них последовательно получали два и более АЭП.

** При смене терапии у ребенка эффект от нового препарата оценивался заново.

* The total number of patients exceeded the 59, since many of them consistently received two or more AEDs.

** If the therapy was switched, the effect of the new drug was evaluated from that point.

Результаты

Среди проанализированных пациентов у двух детей отмечалась самопроизвольная ремиссия без назначения АЭП в течение 2 нед. от начала инфантильных спазмов. У одного ребенка, учитывая наличие стридорозного дыхания, изменения на коже головы в виде «себорейных корочек», в терапию был введен биотин 3000 мкг/сут., на фоне терапии отмечено улучшение состояния ребенка в виде подавления гипсаритмии, сокращения числа инфантильных спазмов до одного в течение ночи, нивелирование стридора, появление эмоциональности и частичного контакта с ребенком, то есть имела место недостаточность биотинидазы. Данными по генетическому

подтверждению дефицита биотинидазы мы не располагаем.

Назначаемые детскими неврологами препараты и их эффективность в группе пациентов с инфантильными спазмами, обусловленными туберозным склерозом, приведены в **таблице 1**.

Из приведенных данных становится очевидным полная неэффективность таких АЭП как карбамазепин, трилептал, ламотриджин, этосуксимид, зонисамид, иновелон.

Назначаемые детскими неврологами препараты и их эффективность в группе пациентов с инфантильными спазмами без туберозного склероза приведены в **таблице 2**.

Таблица 2. Антиэпилептические препараты (АЭП) и их комбинации: эффективность в группе детей с инфантильными спазмами (ИС), не страдающими туберозным склерозом (N=116).

Table 2. Efficacy of antiepileptic drugs (AEDs) and their combinations in children with infantile spasms (IS) without tuberous sclerosis (N = 116).

Препарат (коридор суточных доз: минимальная – максимальная суточная доза) / Drug (Daily dose range: min to max)	Число пациентов с ИС / Number of patients with IS			
	На данном АЭП* / Total No. of patients*	С прекращением ИС и подавлением гипсаритмии ** / With cessation of IS and suppression of hypsarrhythmia N (%) **	С сокращением числа ИС ≥50% и подавлением гипсаритмии / With cessation of IS ≥50% and suppression of hypsarrhythmia N (%)	С аггравацией ИС N (%) / With IS aggravation N (%)
Вальпроевая кислота (200-1000 мг) / Valproic acid (200 to 1000 mg)	102	12 (11,7%)	2 (1,96%)	2 (1,96%)
Вигабатрин (50-2500 мг) / Vigabatrin (50 to 2500 mg)	42	7 (16,6%)	6 (14,2%)	1 (2,4%)
Леветирацетам (100-2000 мг) / Levetiracetam (100 to 2000 mg)	32	1 (3,1%)	0	0
Бензодиазепины (клоназепам 2 мг, клобазам 5-40 мг) / Benzodiazepines (Clonazepam 2 mg, Clobazam 5 to 40 mg)	31	3 (9,7%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)
Топирамат (25-300 мг) / Topiramate (25 to 300 mg)	24	3 (12,5%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)
Ламотриджин (65 мг) / Lamotrigine (65 mg)	19	0	0	1 (5,3%)
Этосуксимид (200 мг) / Ethosuximide (200 mg)	16	0	1 (6,25%)	0
Окскарбазепин (600 мг) / Hydroxycarbamazepine (600 mg)	15	0	0	1
Карбамазепин (200-400 мг) / Carbamazepine (200 to 400 mg)	13	1 (7,7%)	1 (7,7%)	3 (23%)
Зонисамид (100 мг) / Zonisamide (100 mg)	2	0	0	0
Лакосамид (доза не известна) / Lacosamide (dose not known)	1	0	0	0

* Общее число пациентов – больше 116, так как многие из них последовательно получали два и более АЭП.

** При смене терапии у ребёнка, эффект от нового препарата оценивался заново.

* The total number of patients exceeded the 116, since many of them consistently received two or more AEDs.

** If the therapy was switched, the effect of the new drug was evaluated from that point.

Таблица 3. Сравнительная характеристика эффективности антиэпилептических препаратов в зависимости от этиологии инфантильных спазмов (ИС) в группах пациентов с туберозным склерозом (ТС) и без него.

Table 3. Efficacy of antiepileptic drugs in patients with infantile spasms (IS) of different etiology with or without tuberous sclerosis complex (TSC).

Препарат / Drug	Процент пациентов / Number of patients (%)			
	С прекращением ИС и подавлением гипсаритмии / With cessation of IS and suppression of hypsarrhythmia		С сокращением числа ИС ≥50% и подавлением гипсаритмии / With cessation of IS ≥50% and suppression of hypsarrhythmia	
	Без ТС** / Without TSC	ТС / With TSC	Без ТС / Without TSC	ТС / With TSC
Вигабатрин / Vigabatrin	16,6	56,4	14,2	10,2
Вальпроевая кислота / Valproic acid	11,7	18,4	1,96	0
Топирамат / Topiramate	12,5	21	4,2	0
Леветирацетам / Levetiracetam	3,1	17,4	0	0
Бензодиазепины / Benzodiazepines	9,7	5,5	3,2	0
Карбамазепин / Carbamazepine	7,7	0	7,7	0
Этосуксимид / Ethosuximide	0	0	6,25	0

Примечание. Коридор суточных доз указан в таблицах 1 и 2.

Note. The daily dose range is shown in Tables 1 and 2.

Результат сравнения эффективности разных АЭП в двух группах пациентов с инфантильными спазмами (с туберозным склерозом и без него) представлен в **таблице 3**.

Обсуждение

Известно, что препаратом первого выбора в лечении инфантильных спазмов являются гормоны, и только при отсутствии эффекта от их применения в терапии используется вигабатрин (исключение представляют инфантильные спазмы при туберозном склерозе, при этом первым выбором будет именно вигабатрин) [16]. Недавнее международное исследование показало еще большую эффективность при совместном применении вигабатрина и гормональной терапии [17]. Что касается остальных АЭП, то, как правило, они применяются при отсутствии эффекта от двух выше перечисленных вариантов. Нам представляется, что в РФ ситуация несколько иная – вигабатрин и гормоны применяются далеко не всегда. Поэтому мы решили уточнить, что именно назначают неврологи пациентам с ИС в РФ. Кроме того, нас мотивировал тот факт, что данные по эффективности других (кроме вигабатрина) АЭП, как показал анализ международной литературы, существенно варьируют [10-13]. Мы хорошо представляем себе ограничения данного исследования, связанные с его дизайном, и отчасти присущие всем ретроспективным исследованиям. Прежде всего, данное исследование носит явно не эпидемиологический характер и отражает только ту часть пациентов, которая обратилась в наши клиники. Возможно, что часть пациентов с успешным лечением (прекращением приступов) не сообщили об этом. Таким образом, эффективность противосудорожной терапии может быть недооцененной и оказаться несколько выше. Хорошо известно, что эффективность лечения в значительной степени определяется этиологией инфантильных спазмов, в данном случае мы ее игнорировали. Исключение составлял туберозный склероз, так как в НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева наблюдается большое количество пациентов с данным заболеванием, и мы посчитали важным не потерять эту часть данных.

Несмотря на все имеющиеся ограничения мы можем сделать определенные выводы из полученных данных. Во-первых, гормональная терапия в лечении инфантильных спазмов в РФ редко является первой очередью выбора. Возможно, это связано со сложным и длительным путем (маршрутизацией) пациента – сначала он приходит к неврологу, который направляет его на электроэнцефалограмму, потом к эпилептологу, который, как правило, стремится госпитализировать такого пациента, и т.д. Видимо, именно поэтому невролог на первом-втором приеме назначает противосудорожный препарат. По нашим данным, чаще всего этим препаратом является вальпроевая кислота – в 88% случаев инфантильных

спазмов без туберозного склероза и 83% случаев больных туберозным склерозом. Удивляет перечень остальных применяемых АЭП. Мы можем понять обоснованность назначения бензодиазепинов, топирамата и зонисамида, на ограниченную эффективность которых есть ссылки в международной и отечественной литературе [15]. Но авторам статьи трудно найти объяснение целесообразности назначения карбамазепина, окскарбазепина, ламотриджина при ИС. Следует отметить, что врачи, их назначающие, вполне отдадут себе отчет в том, что они лечат именно ИС, а не фокальные приступы. Также не очень ясна целесообразность назначения этосуксимида в монотерапии в 14% случаев инфантильных спазмов без туберозного склероза. Нам не удалось найти ни одного описания пациента с успешным лечением ИС этосуксимидом в международной литературе.

Обращают на себя внимание применяемые дозы препаратов. Около 20 лет тому назад действительно существовала практика применения довольно высоких доз вальпроата (до 200 мг на кг массы тела). Но зачем прибегать к дозам вальпроевой кислоты в 100 мг на 1 кг массы тела теперь, когда есть возможность гормональной терапии? Поражают и дозы леветирацетама в 200 мг на 1 кг массы тела у нескольких пациентов, при том что его эффективность была минимальной (см. обсуждение ниже).

Оценка эффективности противосудорожных препаратов (см. табл. 1-3) подтверждает их низкую эффективность. Очевидно, что эффективность (прекращение приступов и гипсаритмии) при применении вальпроевой кислоты (в 18,4% всех случаев при туберозном склерозе и в 11,7% всех случаев без него) не сопоставима с эффективностью гормональной терапии. Этосуксимид не вызвал прекращения приступов ни у одного пациента. Ожидаемо низкой была эффективность окскарбазепина (0% в обеих группах), карбамазепина (0% у пациентов с туберозным склерозом и 7,7% без него). Леветирацетам был эффективен в 3% всех случаев, при туберозном склерозе – в 17,4%. Также обращает на себя внимание достаточно низкая эффективность вигабатрина – как при туберозном склерозе (56,4%), так и без него (16,6%). Считается, что эффективность вигабатрина при ИС, ассоциированных с туберозным склерозом, достигает 95% [18]. Возможно, это связано с тем, что к нам обращались преимущественно те пациенты, у которых препарат был неэффективен. Также возможно, что недостаточно высокая эффективность вигабатрина была связана с недостаточно высокой дозой вигабатрина, так как лечебная доза колеблется от 20 до 150-200 мг на кг веса [19].

В целом тактику противосудорожной терапии инфантильных спазмов, по нашим данным, мы можем оценить как неадекватную. Мы отдаем себе отчет в сложностях применения вигабатрина, так как он не зарегистрирован в РФ. Тем не менее, он может назначаться пациентам по жизненным показаниям ре-

шением врачебного консилиума на уровне краевых и областных больниц. В любом случае существует доступная возможность гормональной терапии не только дорогостоящим тетракозактидом, но и более дешевыми препаратами – преднизолоном, дексаметазоном, гидрокортизоном. Отвлекаясь на неэффективную противосудорожную терапию, врач теряет то драго-

ценное время (около трех недель с начала приступов), в которое, прекратив гипсаритмию, возможно предотвратить или уменьшить регресс развития ребенка. Чтобы исправить ситуацию с неадекватным лечением ИС в РФ коллектив российских авторов в данный момент работает над подробными клиническими рекомендациями по их диагностике и лечению.

Литература:

1. Международная лига по борьбе с эпилепсией. URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>. Дата обращения: 15.03.18.
2. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной противозлептической лиги: пересмотр и обновление 2017 ГОДА. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 6-25. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
3. Auvin S., Cilio M. R., Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiol Dis*. 2016 Aug; 92 (Pt A): 72-89. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.03.007.
4. Международная лига по борьбе с эпилепсией. URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/west-syndrome-overview.html>. Дата обращения: 20.03.18.
5. Taghdiri M. M., Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol*. 2014 Summer; 8 (3): 1-5.
6. Dimassi S., Labalme A., Ville D. et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis yield in sporadic infantile spasm syndrome. *Clin Genet*. 2016; Feb; 89 (2):

- 198-204. DOI: 10.1111/cge.12636.
7. Lemke J. R., Hendrickx R., Geider K., et al. GRIN2B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. 2014; 75 (1): 147-54. DOI: 10.1002/ana.24073.
8. Фонд детской неврологии. URL: <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/infantile-spasms>. Дата обращения: 20.03.18.
9. Belousova E. D., Shulyakova I. V., Okhapkina T. G. Hormonal treatment in West syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016; 116 (9-2): 61-66.
10. Hassanzadeh R. A., Aminzadeh V. Spasms Treated with Intravenous Methypredinsolone Pulse. *Iran J Child Neurol*. 2017; 11 (2): 8-12.
11. Lotze T. E., Wilfong A. A. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. *Neurology*. 2004; 27; 62 (2): 296-8.
12. Mitchell W. G., Shah N. S. Vigabatrin for infantile spasms. *Pediatr Neurol*. 2002; 27 (3): 161-4.
13. Ohtsuka Y. Efficacy and safety of vigabatrin in Japanese patients with infantile spasms: Primary short-term study and extension study. *Epilepsy Behav*. 2018; 78: 134-141. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.09.010.
14. Overwater I. E., Bindels-de Heus K., Rietman A. B. et al. Epilepsy in

- children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2015 Aug; 56 (8): 1239-45. DOI: 10.1111/epi.13050.
15. Song J. M., Hahn J., Kim S. H., Chang M. J. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017; 40 (2): 63-84. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000200.
16. Moavero R., Marciano S., Graziola F., Curatolo P. Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016; (13-5): 13-6. DOI: 10.1016/j.ebcr.2015.12.001.
17. Knupp K. G. Hormonal therapy with vigabatrin is superior to hormonal therapy alone in infantile spasms. *J Pediatr*. 2017; 184: 235-238. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.051.
18. Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. 2001 Nov; 23 (7): 649-53. PMID: 11701271.
19. Белоусова Е. Д., Дороеева М. Ю., Охупкина Т. Г. Лечение эпилепсии при туберозном склерозе. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 2: 37-42. DOI:10.17749/2077-8333.2016.8.2.037-042.

References:

1. International League Against Epilepsy. URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>. Accessed: 20.03.18.
2. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakian G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
3. Auvin S., Cilio M. R., Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiol Dis*. 2016 Aug; 92 (Pt A): 72-89. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.03.007.
4. International League Against Epilepsy. URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/west-syndrome-overview.html>. Accessed: 20.03.18r
5. Taghdiri M. M., Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol*. 2014 Summer; 8 (3): 1-5.
6. Dimassi S., Labalme A., Ville D. et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis yield in sporadic infantile spasm syndrome. *Clin Genet*. 2016; Feb; 89 (2): 198-204. DOI: 10.1111/cge.12636.
7. Lemke J. R., Hendrickx R., Geider K., et al.

- GRIN2B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. 2014; 75 (1): 147-54. DOI: 10.1002/ana.24073.
8. Child neurology foundation. URL: <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/infantile-spasms>. Accessed: 20.03.18.
9. Belousova E. D., Shulyakova I. V., Okhapkina T. G. Hormonal treatment in West syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016; 116 (9-2): 61-66.
10. Hassanzadeh R. A., Aminzadeh V. Spasms Treated with Intravenous Methypredinsolone Pulse. *Iran J Child Neurol*. 2017; 11 (2): 8-12.
11. Lotze T. E., Wilfong A. A. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. *Neurology*. 2004; 27; 62 (2): 296-8.
12. Mitchell W. G., Shah N. S. Vigabatrin for infantile spasms. *Pediatr Neurol*. 2002; 27 (3): 161-4.
13. Ohtsuka Y. Efficacy and safety of vigabatrin in Japanese patients with infantile spasms: Primary short-term study and extension study. *Epilepsy Behav*. 2018; 78: 134-141. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.09.010.
14. Overwater I. E., Bindels-de Heus K., Rietman A. B. et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of

- remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2015 Aug; 56 (8): 1239-45. DOI: 10.1111/epi.13050.
15. Song J. M., Hahn J., Kim S. H., Chang M. J. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017; 40 (2): 63-84. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000200.
16. Moavero R., Marciano S., Graziola F., Curatolo P. Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016; (13-5): 13-6. DOI: 10.1016/j.ebcr.2015.12.001.
17. Knupp K. G. Hormonal therapy with vigabatrin is superior to hormonal therapy alone in infantile spasms. *J Pediatr*. 2017; 184: 235-238. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.051.
18. Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. 2001 Nov; 23 (7): 649-53. PMID: 11701271.
19. Belousova E. D., Dorofeeva M. Y., Okhapkina T. G. Treatment of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 8 (2): 37-42. DOI:10.17749/2077-8333.2016.8.2.037-042.

Сведения об авторах:

Охупкина Татьяна Григорьевна – младший научный сотрудник Отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: stranger.2688@mail.ru.

Шулякова Ирина Валерьевна – к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии №2 НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: irina-shulyakova@mail.ru.

Ильина Елена Степановна – к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением №2 ФГБУ Российской детской клинической больницы Минздрава России E-mail: doc_ilina_ec@mail.ru.

Калмыкова Галина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Белгородского государственного национального исследовательского университета «Медицинский институт НИУ «БелГУ».

Прыткина Марина Владимировна – к.м.н., заведующая отделением неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава России.

Белюсова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава России. ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава России. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

About the authors:

Oxupkina Tatiana Grigoryevna – Junior Researcher, Department of Psychoneurology and Epileptology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: stranger.2688@mail.ru.

Shuljakova Irina Valerievna, MD, PhD, Neurologist, Department of Psychoneurology № 2, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: irina-shulyakova@mail.ru.

Il'ina Elena Stepanovna – MD, PhD, Head of the Department of Psychoneurology № 2, Children Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: doc_ilina_ec@mail.ru.

Kalmykova Galina Vladimirovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases and Restorative Medicine, Belgorod State National Research University.

Prytkina Marina Vladimirovna – MD, PhD, Head of the Department of Neonatology and Early Age Pathology, Yu. E. Veltishev Research Center for Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Belousova Elena Dmitrievna, MD, PhD (Med. Sciences), Professor, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

Антиэпилептическая фармакотерапия – ведущий фактор индуцированного патоморфоза эпилепсии

Амирханян М. Г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
(ул. Щепкина, 61/2, Москва 129110, Россия)

Резюме

Цель – определение роли антиэпилептической фармакотерапии в патоморфозе фокальных эпилепсий у взрослых мужчин и женщин. **Материалы и методы.** Обследован 91 пациент с фокальными формами эпилепсии, 37 (41%) мужчин (М) и 54 (59%) женщины (Ж). На момент первичного осмотра терапия проводилась 82 (90%) из них, 33 (89%) М и 49 (91%) Ж. Возраст пациентов составлял от 18 до 78 лет, в среднем – 37,5 лет. Дебют эпилепсии отмечался в возрасте от 4 лет до 71 года. Длительность течения заболевания составляла от 1 до 52 лет, в среднем – 16,1 лет. Анамнез от 1 года до 2,5 лет был прослежен у всех пациентов. Проводился клинико-неврологический осмотр, по показаниям применялись лабораторные и инструментальные методы диагностики. У пациентов подвергался анализу лекарственный анамнез с момента дебюта, при необходимости назначалась впервые или корректировалась проводимая терапия. Эффективность терапии оценивалась на основании данных дневника приступов. Гипотезы о наличии различий между группами проверялись с помощью критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера, если в группе было менее пяти наблюдений. **Результаты.** Только 47 (52%) пациентам ОГ, 21 (57%) М и 26 (48%) Ж терапия была назначена в дебюте заболевания, а рационально подобрана лишь в 41 (45%) случае – у 19 (51%) М и 22 (41%) Ж ($p > 0,05$). Из 82 (100%) пациентов, получающих терапию на момент осмотра, 37 (45%) принимали базовые, 20 (24%) современные, 24 (29%) комбинацию базовых и современных АЭП и примерно в 2% случаев комбинации с применением препаратов 1-го поколения. Монотерапия проводилась у 45 (55%), политерапия – у 37 (45%) из них. Из 19 (100%) пациентов, принимающих в качестве стартовой монотерапии КБЗ, 10 (52%), принимали препарат в непродолжительной форме, два раза в день. Рецидив после длительной ремиссии (12 мес. и более) в 80% случаев был связан с манипуляцией АЭП. Побочные эффекты отмечались у 43 (52%) пациентов, получающих терапию, 15 (45%) М и 28 (57%) Ж. Структурные эпилептогенные изменения были выявлены у 37 (54%) пациентов, из числа тех, которым было проведено МРТ-исследование, 21 (72%) М и 16 (40%) Ж ($p < 0,05$). Сопутствующая патология и связанная с ней комедикация была выявлена у 88% М и 90% Ж старше 50 лет. **Выводы.** Антиэпилептическая фармакотерапия – ведущий фактор индукции эволюционных изменений в клинической и нейрофизиологической картине эпилепсии. При своевременном и рациональном подходе использование АЭП позволяет создать условия для формирования благоприятных сценариев патоморфоза заболевания. Полноценная информированность пациентов о правилах приема АЭП и рисках, связанных с терапией, повышает комплаентность, снижает вероятность декомпенсации эпилепсии и улучшает прогноз.

Ключевые слова

Эпилепсия, патоморфоз, антиэпилептическая фармакотерапия, дженериковые аналоги АЭП.

Статья поступила: 26.04.2018 г.; в доработанном виде: 30.05.2018 г.; принята к печати: 20.06.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Амирханян М. Г. Антиэпилептическая фармакотерапия – ведущий фактор индуцированного патоморфоза эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (2): 59-73. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.059-073.

Antiepileptic pharmacotherapy is the leading factor in the induced pathomorphosis of epilepsy

Amirkhanian M. G.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) (61/2 Shchepkina Str., Moscow 129110, Russia)

Summary*Aim* – to elucidate the role of antiepileptic pharmacotherapy in pathomorphosis of focal epilepsy in adult patients.

Materials and methods. We examined 91 patients with focal epilepsy (main group, G); among them, 37 (41%) men (M) and 54 (59%) women (W). At the time of the first visit, 82 (90%) of them [33 (89%) M and 49 (91%) W] were under antiepileptic therapy. The age of patients ranged from 18 to 78 years (average 37.5 years). The debut of epilepsy was observed at the ages from 4 to 71 years. The duration of the disease ranged from 1 to 52 years, with the average of 16.1 years. All patients were then followed up for 1 to 2.5 years. Clinical and neurological examinations were conducted in all patients; laboratory and instrumental diagnostic tests were used if indicated. The medical history of patients was analyzed from the onset of epilepsy; if needed, new therapies were prescribed or the existing therapies were modified. The therapeutic efficacy was assessed using the data from the daily-seizures diary. The differences between the groups were tested for their significance using the Chi-square test or the exact Fisher test if there were less than five observations in the group. *Results.* Only 47 (52%) patients of group G [21 (57%) M and 26 (48%) W] received an antiepileptic therapy from the debut of the disease; the therapy was then adjusted in 41 (45%) cases [19 (51%) M and 22 (41%) W ($p>0.05$)]. Of the 82 patients receiving therapy at the time of examination, 37 (45%) received the basic, 20 (24%) – the updated, and 24 (29%) – a combination of the basic and updated AED; in about 2% of cases, a combination with the 1st generation drugs was prescribed. Monotherapy was used in 45 (55%), and polytherapy – in 37 (45%) patients. Of the 19 patients taking KBZ as the starting monotherapy, 10 (52%) received the drug in the non-prolonged form, twice a day. Relapse after long-term remission (12 months or more) in 80% of cases was associated with changes in the AED regimen. Side effects were observed in 43 (52%) patients under the treatment [15 (45%) M and 28 (57%) W]. Among those, who underwent MRI examination, structural epileptogenic changes were detected in 37 (54%) patients [21 (72%) M and 16 (40%) W ($p<0.05$)]. Comorbidity and the associated co-therapy were detected in 88% M and 90% W who were >50 years old. *Conclusion.* Antiepileptic pharmacotherapy is a leading factor that induces evolutionary changes in the clinical and neurophysiological picture of epilepsy. With a timely and rational approach, the use of AED allows for creating favorable development of pathomorphosis of the disease. Full patients awareness of the AED therapeutic regimens and the associated risks may increase the compliance, reduce the risk of decompensation and improve the prognosis of epilepsy.

Key words*Epilepsy, pathomorphosis, antiepileptic pharmacotherapy, generic AED analogues.***Received:** 26.04.2018; **in the revised form:** 30.05.2018; **accepted:** 20.06.2018.**Conflict of interests**

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

For citationAmirkhanian M. G. Antiepileptic pharmacotherapy is the leading factor in the induced pathomorphosis of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10 (2): 59-73. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.059-073. (in Russian).**Corresponding author**

Address: 61/2 Shchepkina Str., 129110 Moscow, Russia.

E-mail address: sciencelife@mail.ru (Amirkhanian M. G.).

Введение

Патоморфоз эпилепсии – это процесс эволюции клинической (нейрофизиологической, эпидемиологической) картины заболевания под воздействием различных факторов или их сочетания, относящихся к внутренним и внешним средам организма. Патоморфоз может быть естественным и индуцированным, положительно и отрицательно направленным. Положительный патоморфоз характеризуется тенденцией к развитию защитно-компенсаторных механизмов организма, способствующих сглаживанию

или редукции проявлений заболевания, при отрицательном – наблюдается обратная картина. Трансформации клинической (клинико-нейрофизиологической) картины заболевания сопровождают течение большинства фокальных эпилепсий у взрослых и часто являются следствием известных причин [1,2]. Иногда возникшим изменениям не находят объяснения и создается впечатление о спонтанном характере патоморфоза. К основным факторам патоморфоза относятся: качество диагностики эпилепсии, антиэпилептическая терапия, наличие структурного по-

вреждения головного мозга, коморбидные когнитивные и психические нарушения, сопутствующая соматическая патология и связанная с ней комедикация, провокаторы приступов, комплаентность, социально-экономические условия и др. Изучение процесса, отражающего изменчивость клинической (клинико-нейрофизиологической) картины эпилепсии во времени является актуальной задачей, поскольку понимание закономерностей патоморфоза позволяет своевременно идентифицировать, а нередко – предвидеть вариант изменения течения заболевания и придать ему «нужное» направление, например, воздействуя извне при помощи антиэпилептических препаратов (АЭП) [3,4]. При эпилепсии двумя крайними, диаметрально противоположными состояниями, характеризующими положительный и отрицательный патоморфоз, являются: 100% контроль над приступами, при сохранении высокого качества жизни и фармакорезистентное течение заболевания, с низким качеством жизни. Ведущим фактором, способным индуцировать оба вышеизложенных варианта развития событий, является антиэпилептическая фармакотерапия (АЭТ). На сегодняшний день АЭТ является наиболее эффективным методом лечения эпилепсии, применение которого позволяет, в среднем у 75% пациентов, успешно контролировать приступы. Для этих случаев в новой классификации эпилептических приступов и эпилепсий (МПЭЛ, 2017) имеется термин «фармакорезистивная», то есть чувствительная к терапии АЭП [5,6]. С другой стороны, АЭП могут стать источником формирования нежелательных тенденций в клинико-нейрофизиологической картине заболевания. Круг вопросов, определяющих влияние АЭТ на патоморфоз заболевания, связан со своевременностью и рациональностью стартового и последующего лечения, фармакокинетическими эффектами АЭП, межлекарственным взаимодействием, вопросами замены одного АЭП на другой, применением дженериковых аналогов, лекарственным мониторингом АЭП, комплаентностью, нежелательными парадоксальными реакциями и побочными явлениями, особенностями применения у мужчин и женщин в разных возрастных группах [7,8].

Цель исследования – определение роли антиэпилептической фармакотерапии в патоморфозе фокальных эпилепсий у взрослых мужчин и женщин.

Материалы и методы

В исследование, в общую группу (ОГ) был включен 91 (100%) пациент с КФЭ и СФЭ. Пациенты обратились за специализированной помощью в КДО ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Среди них были 37 (41%) мужчин (М) и 54 (59%) женщины (Ж). На момент исследования АЭП принимали 82 (90%) пациента, 33 (89%) М и 49 (91%) Ж. Возраст пациентов ОГ составлял от 18 до 78 лет, в среднем – 37,5 лет. Дебют эпилепсии отмечался в возрасте от 4 лет до 71

года. Длительность течения заболевания составляла от 1 до 52 лет, в среднем – 16,1 лет. Катамнез от 1 года до 2,5 лет был прослежен у всех пациентов. Пациентам проводились клинико-неврологические, лабораторные и инструментальные методы обследования, которые включали сбор анамнеза, клинический и неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование по шкале MMSE, FAB, HADS, оценку тяжести приступов по шкале NHS3, качества жизни по шкале QOLIE-31, оценку лабораторных показателей функции внутренних органов. По показаниям дополнительно проводился лекарственный мониторинг плазменной концентрации (ПК) антиэпилептических препаратов (АЭП), электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ/ЭЭГ-мониторинг) и нейровизуализация (компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ) высокого разрешения – 1,5 и 3 Тл). У пациентов был проанализирован лекарственный анамнез с момента дебюта заболевания. Всем была назначена впервые или проводилась (при необходимости) коррекция существующей схемы лечения. На основании объективных данных дневника приступов проводилась оценка эффективности фармакотерапии. Статистическую обработку данных проводили в программе Excel 2016 (Microsoft corp., USA). Для качественных переменных рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Гипотезы о наличии различий между группами проверяли с помощью критерия Хи-квадрат (или точного критерия Фишера, если в группе было менее пяти наблюдений) в программе Statistica 13.2 (Dell inc., USA).

Результаты

Только у 47 (52%) пациентов ОГ, 21 (57%) М и 26 (48%) Ж терапия была назначена в дебюте заболевания ($p>0,05$), при этом рационально подобрана лишь в 41 (45%) случае, у 19 (51%) М и 22 (41%) Ж ($p>0,05$). На момент первичного осмотра 82 (90%) пациента ОГ, 33 (89%) М и 49 (91%) Ж принимали АЭП. Из них 43 (53%) пациента, 13 (41%) М и 30 (61%) Ж, в анамнезе отмечали три и более попыток терапии ($p>0,05$). Вместе с тем приступы не контролировались по разным, в том числе ятрогенным причинам, у 76 (93%) пациентов. Из 82 (100%) пациентов, получающих АЭП, 37 (45%) принимали базовые, 20 (24%) – современные, 24 (29%) – комбинацию базовых и современных АЭП и примерно в 2% случаев – комбинацию с применением препаратов 1-го поколения. Из 19 (100%) пациентов, принимающих в качестве стартовой монотерапии КБЗ, 10 (52%) на момент первичного осмотра принимали препарат в не пролонгированной форме, в низкой дозе, два раза в день, утром и вечером. Мониторинг ПК АЭП на момент первичного осмотра был проведен 6 (7%) пациентам, после первичного осмотра 28 (34%) пациентам, было рекомендовано проведение мониторинга, в т.ч. 19 (68%) в связи с неэффективностью АЭП, применяемого в стандартной

дозе, 6 (21%) по причине развития симптомов интоксикации, 3 (11%) для контроля биоэквивалентности дженерикового аналога. В двух случаях был выявлен выраженный тремор рук при использовании ВПА в дозе 600 мг/сут., а анализ ПК выявил показатели, в 1,2-1,5 раза превышающие верхнюю границу нормальных значений. Нарушение скорости титрования отмечалось в анамнезе у 3 (4%) пациентов, из числа принимающих АЭП. Своевременно, в дебюте заболевания, диагноз был установлен только 47 (52%) пациентам ОГ, 21 (57%) М и 26 (48%) Ж. Рутинное ЭЭГ-исследование в анамнезе было проведено 79 (87%) пациентам ОГ, 32 (87%) М и 47 (87%) Ж. Эпилептиформные изменения при этом были выявлены у 34 (43%) из них, 12 (37%) М и 22 (47%) Ж ($p>0,05$). Видео-ЭЭГ-мониторинг был проведен 20 (22%) пациентам ОГ, 8 (22%) М и 12 (22%) Ж. Эпилептиформные изменения при этом были выявлены у 11 (55%) из них, 7 (88%) М и 4 (33%) Ж ($p<0,05$). МРТ-исследование было проведено 69 (76%) пациентам ОГ, 29 (78%) М и 40 (74%) Ж. Структурные эпилептогенные изменения были выявлены у 37 (54%) из них, 21 (72%) М и 16 (40%) Ж ($p<0,05$). На момент осмотра из 82 (100%) пациентов, получающих АЭП, монотерапия проводилась у 45 (55%), политерапия – у 37 (45%) из них. Наиболее часто, в 54% случаев в ОГ, 49% у М и 57% у Ж, среди факторов провокации приступов отмечался стресс. Второй по частоте упоминалась отмена/пропуск приема АЭП у М в 25% и менструация у Ж репродуктивного возраста в 46% случаев. Более 1 года, но менее 5 лет ремиссия отмечалась в анамнезе у 25 (27%) пациентов ОГ, у 12 (32%) М и 13 (24%) Ж ($p>0,05$). Последующий за этим рецидив приступов в 13 (52%) случаях был связан с отменой, в 3 (12%) – со снижением дозы и в 4 (16%) – с заменой (в т.ч. на дженериковый аналог) АЭП. Попытка отмены терапии после 5-летней ремиссии, с последующим возвратом к приему АЭП, была выявлена в анамнезе у 2 (2%) пациентов. Попытка замены АЭП была предпринята у 61 (74%) пациента из числа принимающих АЭП, 20 (61%) М и 41 (84%) Ж. Причиной принятия такого решения в 22 (36%) случаях, наряду с неэффективностью терапии, было развитие стойких тяжелых ПЭ. Одномоментная замена КБЗ на ОКЗ, в связи с ПЭ, была произведена у двух пациентов. У 43 (52%) пациентов, получающих терапию, выявлено применение дженериковых аналогов в анамнезе. При этом 28 (65%) из них отмечали низкую эффективность и плохую переносимость аналогов, в сравнении с оригинальными препаратами. У 48 (53%) пациентов ОГ были выявлены различной степени когнитивные нарушения. Тяжелый когнитивный дефицит отмечался у 5 (14%) М и 11 (20%) Ж ($p>0,05$). Тревожно-депрессивные нарушения были обнаружены у 42 (46%) пациентов ОГ, 16 (43%) М и 26 (48%) Ж ($p>0,05$). Только 21 (26%) пациентов, принимающих АЭП, 7 (21%) М и 14 (29%) Ж ($p>0,05$), были абсолютно комплаентными с момента дебюта заболевания.

На момент первичного осмотра полноценная информированность о правилах применения АЭП выявлена у 23 (28%) пациентов, получающих терапию, 9 (27%) М и 14 (29%) Ж. Ремиссия отмечалась только у 6 (7%) пациентов, из числа получающих терапию, при первичном осмотре. У остальных приступы не контролировались, в т.ч. и по ятрогенным причинам. В 37% случаев препараты принимались пациентами в низких дозах, в 12% – в дебюте был назначен препарат не первой линии, в 9% – применялись непролонгированные формы, в 9% – производилась нерациональная замена, в 4% – АЭП назначался без учета формы эпилепсии и типа приступов, в 5% – был назначен препарат с потенциалом аггравации. Феномен аггравации отмечался в анамнезе у 6 (7%) пациентов, 2 (6%) М и 4 (8%) Ж ($p>0,05$), и был связан с применением ЛТЖ – в 2 (33%), КБЗ – в 2 (33%), ТПМ – в 1 (17%) и ЗНС – в 1 (17%) случае. У 2 (33%) из них был выявлен феномен ВБС при ЭЭГ-исследовании. У 43 (52%) пациентов из числа получающих терапию, 15 (45%) М и 28 (57%) Ж, выявлены те или иные нежелательные реакции ($p>0,05$). ПЭ в 41% случаев отмечались в ответ на применение ВПА, в 22% – на ТПМ, в 17% – на ЛТЖ, в 14% – на КБЗ, в 10% – на ЛЕВ. В двух случаях у Ж отмечался синдром Ландольта. Сопутствующая патология была выявлена у 41% М, в возрасте до и 88% М старше 50 лет, у Ж соответственно в 57 и 90% случаев. В связи с этим 24% М до и 88% М старше 50 лет, а также 22% Ж до и 90% Ж старше 50 лет принимали лекарственные средства, не имеющие отношения к группе АЭП (М и Ж старше 50 лет, $p>0,05$).

Обсуждение

Своевременность и рациональность стартовой фармакотерапии. Для старта терапии эпилепсии необходимо достоверно установить диагноз [2,9]. Диагностика в ряде случаев несвоевременна, в особенности, если «приступ дебюта» соответствует легким типам эпилептических пароксизмов (ППП, СПП), которые не расцениваются большинством пациентов как эпилептические, а в ряде случаев затруднительна, как, например, у пожилых пациентов, у которых под маской неэпилептических пароксизмов могут протекать эпилептические приступы, и наоборот [10,11]. По этой причине старт терапии, нередко откладывается, при этом персистирование приступов запускает новые механизмы эпилептогенеза (киндлинг), сохраняется высокий риск травматизации и декомпенсации сопутствующей патологии. По результатам исследования у М несколько чаще чем у Ж терапия назначалась в дебюте заболевания, при этом по количеству попыток терапии, наоборот, лидировали Ж. Несмотря на то, что различия статистически незначимы, следует отметить, что более эффективная диагностика, своевременность и эффективность терапии у М, в сравнении с Ж, отчасти может быть связана с преобладанием в структуре приступов

у М – ВГСР, а у Ж – СПП. По современным научным представлениям до 75% пациентов с эпилепсией при своевременной и рациональной стартовой терапии могут находиться в ремиссии, а большинству из остальных может быть обеспечен удовлетворительный уровень качества жизни за счет снижения частоты и тяжести приступов [12]. Качество лечения зависит от одновременной реализации основных принципов фармакотерапии (своевременность, рациональность и «старт», как показатель начала терапии именно в дебюте заболевания). В клинической практике часто встречается ситуация, когда своевременная терапия не всегда рациональна, а рациональная – не всегда назначается в дебюте заболевания. Это одна из причин неэффективности лечения и отрицательного патоморфоза заболевания [3,13,14]. Основными предикторами фармакорезистентности (вариант отрицательного патоморфоза), являются количество перенесенных приступов до начала терапии и ответ на первый, адекватно назначенный АЭП. Также необходимо учитывать, что с каждой новой схемой терапии эффективность ее существенно снижается. Основные АЭП подразделяются на препараты старого поколения (ФБ, бензонал, паглюферал, гексамидин, ФН), базовые (ВПА, КБЗ, ЭСМ) и новые (ГБП, ЛТЖ, ОКЗ, ТПМ, ПГБ, ЛЕВ, ЛСМ, ПЕР). Отношение к определенному поколению не определяет приоритетность выбора АЭП. Это значит, что практика замены одного АЭП на другой в связи с его большей «современностью» недопустима. При этом справедливо будет отметить, что современные препараты отличаются более благоприятным профилем переносимости и межлекарственного взаимодействия в сравнении со «старыми» [15,16,17]. Еще одними представителями АЭП являются бензодиазепины (БДЗ). Как правило, данная группа препаратов используется в качестве дополнительных в составе политерапии (клоназепам, клобазам) и для купирования серийного/статусного течения приступов (диазепам, нитразепам, лорназепам, мидазолам). Пациенты часто не получают адекватного лечения в дебюте заболевания, в то время как своевременная и рациональная стартовая терапия эпилепсии с индивидуальным подходом к выбору АЭП является залогом успешного контроля над приступами у большинства пациентов, блокирует механизмы эпилептогенеза и снижает риск развития фармакорезистентного течения.

Особенности фармакокинетики АЭП. Эффективность терапии напрямую зависит от способности АЭП в достаточной степени и на протяжении достаточного времени (до приема очередной дозы) создавать в плазме крови необходимую терапевтическую концентрацию активного вещества [18]. По этой способности АЭП подразделяются на препараты с линейной (3-е поколение, клоназепам) и нелинейной (1-е и 2-е поколение) фармакокинетикой. Первым свойственно создание оптимальной концентрации АЭП в плазме

крови, существенно не зависящей от факторов среды, а также возможность двукратного применения в течение суток. Плазменная концентрация (ПК) вторых подвержена значительным колебаниям, в зависимости от активности печеночных ферментов, на которую они же сами могут влиять и по причине короткого периода полувыведения данных АЭП. В связи с этим применение препаратов 1-го и 2-го поколения нередко сопряжено с необходимостью мониторинга ПК, а также всегда с необходимостью минимум 3-кратного приема или применения пролонгированных форм, для поддержания стабильной терапевтической концентрации [19]. По влиянию на печеночные ферменты (системы CYP450) препараты подразделяются на индукторы (1-е поколение и КБЗ), которые ускоряют и ингибиторы (ВПА), которые, в свою очередь, замедляют метаболизм совместно применяемых АЭП [20]. При игнорировании фармакокинетических особенностей препаратов на этапе их подбора как в дебюте, так и в последующем возможна закладка отрицательных сценариев патоморфоза заболевания. К примеру, назначение высокоэффективного препарата КБЗ в не пролонгированной форме (форма с немедленным высвобождением активного вещества) в режиме двукратного применения может существенно снизить эффективность терапии, усложнить контроль над приступами, способствовать формированию «ложных выводов» и принятию нерациональных решений (например, замена АЭП) [21]. В данном случае переход на ретардированную форму (предпочтительно, поскольку также способствует комплаентности) или при невозможности на 3-кратный прием с минимальным ночным интервалом может улучшить течение эпилепсии и предотвратить внедрение в схему терапии нового препарата, нередко связанное с риском возникновения побочных эффектов (ПЭ) и нежелательным лекарственным взаимодействием [22]. Что касается последнего, все индукторы печеночных ферментов, к которым относится и КБЗ, могут снижать ПК АЭП, метаболизм которых осуществляется в печени, тем самым делая неэффективными такие схемы терапии. Особую осторожность следует соблюдать при добавлении КБЗ к ФБ, поскольку снижение ПК ФБ может привести к «феномену отдачи», который часто наблюдается при отмене ФБ. Не всегда оправдано добавление ЛТЖ, ТПМ, ВПА и ФБ в схему терапии к КБЗ, поскольку для достижения терапевтических концентраций необходимо их применение в более высоких дозах, что может повысить риск развития ПЭ. ВПА, в отличие от КБЗ, являются ингибитором печеночных ферментов и замедляют выведение ряда АЭП. Условно благоприятный эффект наблюдается при совместном применении ВПА с ЛТЖ, когда для достижения терапевтической концентрации последнего требуется вдвое меньшая доза [23]. В случаях применения ВПА с препаратами 1-го поколения необходимо соблюдать осторожность, поскольку уве-

личение ПК последних может привести к развитию токсических эффектов, проявляющихся угнетением ЦНС и системы кроветворения. Препараты 3-го поколения (за исключением ЛТЖ) не влияют на активность печеночных ферментов системы CYP450, в связи с чем отличаются более благоприятным профилем взаимодействия при совместном применении. В связи с вышеизложенным встает вопрос о возможности и целесообразности контроля ПК АЭП лабораторными методами. Целью лекарственного мониторинга является контроль стабильности ПК при подборе дозы и в различных клинических ситуациях. При этом необходимо учитывать, что показатель ПК – не «абсолютная» величина во всех случаях, нередко этот показатель индивидуальный, в связи с чем положительный эффект терапии можно наблюдать и при ПК ниже, и при ПК выше нормативных значений. Оптимальной величиной ПК считается та, при которой у пациента отмечается наилучший клинический эффект при отсутствии побочных явлений. Исследование целесообразно выполнять, если не отмечается достаточная эффективность АЭП в стандартной дозе, а также при политерапии, для выявления нежелательных эффектов лекарственного взаимодействия. Другими причинами могут быть: срыв ремиссии, возникновение симптомов лекарственной интоксикации, необходимость замены оригинального АЭП на аналог, а также ситуации, при которых могут возникнуть колебания ПК (пубертат, беременность, менопауза, гипертермия, пожилой возраст, сопутствующая соматическая патология) [24]. Некоторые пациенты длительно принимают низкие дозы АЭП, в связи с чем приступы у них не поддаются контролю. Первое, что рационально сделать в таких случаях – это повысить дозу препарата до средних рекомендуемых значений, но перед тем, как принять данное решение, необходимо убедиться в отсутствии симптомов интоксикации при использовании «малых доз». Поскольку основным показателем эффективности лечения является клинический результат, а не уровень ПК, то считается, что в случае достаточного контроля над приступами лекарственный мониторинг нецелесообразен. Несмотря на это, небесполезным будет исследование ПК, к примеру, на фоне ремиссии, чтобы иметь показатель сравнения, при анализе причин в случае рецидива. К методам, позволяющим создать оптимальную ПК, относится метод титрования, суть которого состоит в постепенном наращивании дозы до минимально эффективной, в среднем со скоростью, равной времени выравнивания ПК для определенного АЭП. Это позволяет предотвратить развитие ПЭ, которые при быстром наращивании дозы могут предшествовать противоэпилептическому эффекту препарата. В исследовании у трех пациентов было выявлено нарушение скорости титрования, когда препарат с первого дня применялся в суточной дозе. В двух случаях это касалось ВПА, в одном – ЛЕВ. Все три пациента

прекратили прием АЭП в связи с непереносимостью и повторно обратились к врачу. Для каждого препарата разработаны индивидуальные схемы титрования и средние терапевтические дозы. Длительность титрования может оказаться решающим фактором при выборе препарата. Например, при частых и «тяжелых» приступах, при которых необходимо быстрое насыщение организма АЭП, предпочтителен ЛЕВ, который в дозе 500-1000 мг/сут. уже может препятствовать их развитию и снизить риск травматизации [25]. Подводя итог, следует отметить, что высокая эффективность терапии ассоциируется с применением препаратов с линейной фармакокинетикой или базовых препаратов в пролонгированной форме, позволяющих создать оптимальную ПК в течении 24 ч (при однократном или двукратном применении), а также обладающих низким потенциалом межлекарственного взаимодействия.

Основные принципы фармакотерапии. Лечение эпилепсии обосновано только после установления диагноза «эпилепсия». Желательно собрать достаточное количество информации для верификации эпилептического синдрома и типа приступов. Чем точнее и детальнее установлен диагноз, тем более рационально можно подобрать терапию [26]. В постановке достоверного диагноза важнейшая роль отводится тщательному сбору анамнеза в процессе интервью. Рекомендовано опросить не только пациента, но и очевидцев приступов (как правило, родственников), предложить записать приступ на видео и предоставить для исследования. Инструментальные методы диагностики эпилепсии (ЭЭГ, нейровизуализация) играют вспомогательную роль. По результатам исследования изменения на ЭЭГ выявлялись чаще у женщин, а на ЭЭГ-видеомониторинге, чаще у М, при этом статистически значимыми оказались различия при сравнении результатов в случае с ЭЭГ-видеомониторингом. Наличие данной зависимости требует изучения на большей выборке пациентов. Также статистически значимо чаще в группе М выявлялись эпилептогенные изменения при нейровизуализации, в связи с чем вес СФЭ у них был почти в 2 раза выше, чем у Ж. В основном это было обусловлено высокой частотой ЧМТ в анамнезе у М, в сравнении с Ж. Ключевым моментом в лечении эпилепсии является рациональное планирование действий после первого эпилептического приступа, которое включает выявление спровоцировавших приступ факторов и определение риска повторения его в будущем. При выявлении эпилептогенных изменений в головном мозге и эпилептиформной активности на ЭЭГ, после первого приступа терапия показана сразу, поскольку данные факторы повышают риск развития повторных приступов. Дополнительными стимулами в пользу начала терапии служат неврологический и психический дефицит [27,28]. Вышеизложенная тактика препятствует развитию течения заболевания в неблагоприятном русле, сни-

жает риск травматизации и сохраняет высокое качество жизни пациентов. Препарат для терапии, при наличии достаточной информации, должен выбираться в соответствии с формой эпилептического синдрома и типом приступов. При идиопатических генерализованных формах (ИГЭ) предпочтение следует отдавать препаратам ВПА, ТПМ, ЛЕВ, ЭСМ при ДАЭ, при симптоматических и криптогенных формах – КБЗ, ЛЕВ, ОКЗ, ТПМ, ЗНС, ЛТЖ. Связано это с тем, что приступы при некоторых формах эпилепсии обладают избирательной чувствительностью к определенным препаратам, которые обладают преимуществом перед АЭП широкого спектра действия, в данном конкретном случае. Например, ВПА эффективны при всех типах приступов, однако уступают по эффективности КБЗ в случаях фокальной височной эпилепсии. КБЗ, наоборот, не рекомендовано назначать при абсансах, миоклониях, тонических и атонических приступах в рамках ИГЭ и псевдоабсансах, в рамках фокальной лобной эпилепсии, в связи с возможностью «аггравации» данных приступов [2,29,30]. Выбор АЭП должен осуществляться с учетом возможных ПЭ, коморбидности, сопутствующих соматических нарушений и комедикации. Монотерапия более предпочтительна, поскольку при политерапии повышается риск развития ПЭ и некомплаентности, которая может привести к срыву ремиссии и утяжелению течения заболевания [31]. Благоприятное течение ассоциируется с соблюдением режима дозирования, частоты и времени приема АЭП. Переход на политерапию целесообразен после 1-2 неэффективных попыток рациональной монотерапии или при недостаточной (более 50, но менее 100%) эффективности базового препарата. При политерапии каждый препарат в составе схемы лечения должен использоваться в терапевтической дозе. Рекомендуется комбинировать АЭП с разными механизмами действия. При применении гепатотоксичных (КБЗ, ВПА, ФБ) или гематотоксичных (ВПА) препаратов рекомендуется регулярный лабораторный контроль функций внутренних органов. Лечение более эффективно при одновременном устранении факторов провокации приступов (стресс, недосыпание, алкоголь, физическое переутомление, прием лекарственных средств других групп с провоцирующим приступы потенциалом) [32]. Терапия эпилепсии проводится длительно, непрерывно под контролем переносимости и эффективности. По результатам исследования около 80% рецидивов после длительной ремиссии (более 1 года, но менее 5 лет) были связаны с манипуляциями при использовании АЭП (отмена/пропуск приема, снижение дозы, замена препарата). В остальных 20% случаев причиной срыва ремиссии послужили те или иные провоцирующие факторы, не связанные с терапией. Статистически значимых различий по факту наличия длительных ремиссий анамнезе у М и Ж выявлено не было. Вопрос об отмене терапии решается индивидуально, но, как правило,

не ранее чем через 5 лет после медикаментозной (клинико-нейрофизиологической) ремиссии. При этом пациент должен быть предупрежден, что риск возврата приступов при попытке отменить лечение составляет не менее 30%. В исследование были включены два пациента у которых в анамнезе была попытка отмены АЭП после 5-летней ремиссии. В обоих случаях приступы возобновлялись, но с началом приема препаратов удалось восстановить контроль над ними. Резюмируя вышеизложенное, стоит отметить, что достижение успеха в лечении эпилепсии и поддержание благоприятного течения заболевания сопряжено с высокой точностью диагностики эпилептического синдрома (основная роль отводится клиническим методам исследования), подбором АЭП с учетом формы эпилепсии и типа приступов, с соблюдением основных принципов фармакотерапии и устранением влияния провоцирующих факторов.

Замена АЭП и роль дженериковых аналогов в патоморфозе. Золотым стандартом лечения эпилепсии является монотерапия в минимально эффективной дозе. При неэффективности (уменьшение частоты приступов <50%) стартовой терапии по вышеизложенному принципу, а также в случаях текущей коррекции АЭТ возникает необходимость замены препарата. К другим причинам относят: изначально нерациональный выбор АЭП, риск развития/наличие тяжелых ПЭ, высокий тератогенный потенциал у планирующих беременность пациенток. При замене АЭП вместо ожидаемого положительного эффекта может наблюдаться и отрицательный патоморфоз в виде утяжеления течения заболевания (учащение приступов, появление новых типов приступов). В связи с этим коррекция должна быть обоснована и проводиться с учетом правил рациональной фармакотерапии. К примеру, нельзя без особой необходимости манипулировать дозой принимаемого и вводимого АЭП одновременно. Нужно сначала постепенно нарастить (титровать) дозу «нового» АЭП и только после этого также постепенно снизить дозу принимаемого. При этом будет минимизирован риск ошибочной интерпретации эффективности в отношении каждого из них [8]. В экстренных случаях (тяжелые ПЭ, аггравация, реакции идиосинкразии, эпилептический статус) возникает необходимость быстрой замены АЭП. При этом требуется быстрое насыщение организма препаратом. Для этих целей предпочтительно использовать препараты с коротким периодом титрации (ЛЕВ) или препараты для внутривенного введения (ВПА, ЛСМ, ЛЕВ). При эпилептическом статусе таблетированные формы ВПА могут быть заменены на гранулированные формы, с введением через назогастральный зонд [33]. Особой осторожности требует замена бензодиазепинов и барбитуратов. У пациентов, длительно принимающих данные препараты, часто без положительного результата в отношении приступов, отмена сопровождается «фено-

меном отдачи» и утяжелением течения эпилепсии, нередко с развитием эпилептического статуса. Отменять такие препараты следует после внедрения в схему лечения «нового» АЭП и очень медленно (1/4 таблетки в 6-8 недель). В ряде случаев, рекомендуется оставить небольшую поддерживающую дозу, на вечерний прием. Как было отражено выше, не рекомендуется одномоментная замена АЭП (включая случаи с применением дженериковых аналогов). Исключение возможно в отношении таблетированных и гранулированных форм ВПА, которые могут быть взаимозаменены одномоментно, в равновесной дозе, и в отношении КБЗ, который допустимо одномоментно заменить в соотношении 1:1,5 на ОКЗ и наоборот, если доза принимаемого КБЗ не более 800 мг/сут., а ОКЗ – 1200 мг/сут. В случае если принимаемые дозы КБЗ и ОКЗ выше указанных, то замена должна проводиться в 2-3 этапа, но не более чем в рекомендуемых дозах и пропорциях. В рамках исследования двум пациентам из числа принимающих КБЗ в монотерапии или в комбинированных схемах была произведена его одномоментная замена на ОКЗ. В обоих случаях причиной коррекции были стойкие, выраженные ПЭ (сонливость, заторможенность), возникшие при приеме КБЗ в дозе до 800 мг/сут. После замены переносимость лечения у пациентов стала удовлетворительной, что позволило продолжить титрование дозы ОКЗ до целевых значений. Большинство отечественных и зарубежных исследователей высказывают мнение о нецелесообразности применения дженериковых аналогов в качестве замены оригинальным АЭП из-за их недостаточной эффективности и неудовлетворительной переносимости, а также потенциально высокого риска утяжеления течения эпилепсии [25,34]. Нередко замена на дженериковый аналог приводит к развитию отрицательного патоморфоза, характеризующегося срывом медикаментозной ремиссии, возникновением новых типов приступов, утяжелением течения эпилепсии, а в ряде случаев – развитием эпилептического статуса. Такие «срывы» становятся фундаментом для формирования фармакорезистентного течения в перспективе. Следует воздержаться от их использования, если пациент находится в ремиссии на фоне приема оригинального АЭП. В числовом выражении только у 30% пациентов после рецидива при восстановлении оптимальной схемы терапии возобновляется контроль над приступами [25]. При вынужденной замене оригинального препарата на аналог требуется тщательный лекарственный мониторинг ПК препаратов. В случае старта терапии с аналогов предпочтительны те, которые изготовлены по стандартам GMP (добросовестная медицинская практика). Применять данные препараты у пациентов старшего возраста, беременных женщин, детей раннего возраста и в период пубертата нужно с особой осторожностью. Наиболее часто отрицательный патоморфоз заболевания наблюдается при использова-

нии аналогов ТПМ, ЛТЖ, ВПА. [35,36]. Замена АЭП сопряжена с высоким риском развития нежелательных вариантов течения заболевания. Обоснованные и рациональные шаги в рамках коррекции терапии с учетом особенностей применения дженериков позволяют минимизировать вероятность декомпенсации эпилепсии.

Информированность и комплаентность пациентов. Успех терапии во многом зависит от полноценной информированности пациентов о природе приступов, методах диагностики и эффективного контроля эпилепсии. Рационально подобранная врачом терапия, но досконально не разъясненная или не понятая пациентом, ассоциируется с высоким риском некомплаентности. Немалую роль в этом играют когнитивные и тревожно-депрессивные нарушения, часто выявляемые у пациентов с эпилепсией [37]. Достижение положительного эффекта на «старте» лечения ассоциируется с большей приверженностью в сравнении со случаями, когда пациенту назначаются повторные схемы терапии в течение первых месяцев после дебюта. Показатели комплаентности снижаются при назначении сложных схем терапии (политерапии), с многократным приемом АЭП в течение суток [38]. К примеру, при однократном приеме препарата в течение 24 ч комплаентность может быть близка к 90%, а при более чем двукратном – составлять только около 40%. В случае политерапии, чаще чем при монотерапии, у пациентов появляются опасения по поводу безопасности лечения и риска развития ПЭ. По этой причине нередко они самостоятельно меняют схему терапии. В исследовании статистически значимых различий распространенности когнитивных, тревожно-депрессивных нарушений при сравнении М и Ж выявлено не было. Однако стоит отметить, что у Ж несколько чаще встречались тяжелые (MMSE<24) когнитивные нарушения, а также наблюдался перевес в сторону депрессивных нарушений, в отличие от М, у которых преобладала тревога. Что касается приверженности лечению, то пациенты с абсолютной (100% с момента дебюта) комплаентностью, встречались менее чем в 1/3 случаев, несколько чаще у Ж, но при этом различия были статистически незначимыми. В связи с вышеизложенным, необходимо во время консультации обучать пациентов правилам использования АЭП (методике титрования, кратности и времени приема, недопустимости резкой отмены или пропусков приема препаратов, длительности лечения), информировать о возможных ПЭ и обучить распознавать их, не создавая негативное отношение к фармакотерапии. Это позволит снизить риск некомплаентного поведения, которое в большинстве случаев приводит к отрицательному патоморфозу заболевания. В целом выделяют более 250 различных причин, влияющих на комплаентность пациентов. Конфигурация и их сложное сочетание может меняться с течением времени, поэтому мониторинг приверженности паци-

ента необходимо проводить при каждом визите к врачу [39]. Следует еще раз подчеркнуть, что высокая эффективность терапии и формирование положительных трендов в развитии заболевания зависит от приверженности лечению, которая, в свою очередь, ассоциируется с доступностью и достаточностью информации, полученной пациентом во время консультации.

Фармакорезистентность и феномен «аггравации» приступов. Фармакорезистентность – это проявление одного из наиболее неблагоприятных вариантов патоморфоза заболевания. Абсолютная фармакорезистентность констатируется при отсутствии эффекта после проведения 2-3 попыток рациональной фармакотерапии, относительная – в случае если лечение позволяет улучшить качество жизни, но не позволяет на 100% контролировать приступы и ложная – при которой неэффективность терапии обусловлена внешними факторами (ошибками на этапе диагностики, нерациональными схемами терапии, аггравацией приступов) [40]. При первичном осмотре было выявлено, что подавляющее большинство пациентов имеют дефекты терапии или другие ятрогенные причины персистенции приступов, в связи с чем в группе исследования отмечался высокий процент условно резистентных случаев. АЭТ играет существенную роль в процессах как установления контроля над приступами, так и возможного формирования фармакорезистентности. Как было отмечено ранее, каждый новый приступ способствует эпилептогенезу и «укреплению» эпилептической системы по механизму киндлинга [41,42]. К ошибкам терапии, приводящим в том числе и к персистенции приступов, относятся: назначение препаратов без учета формы эпилепсии и типа пароксизмов, использование препаратов не «первой линии» в качестве стартовой терапии, использование их в низких дозах, нерациональная отмена АЭП или замена оригинальных препаратов на аналоги, нерациональные комбинации препаратов, назначение без учета возможных ПЭ и сопутствующей патологии, применение препаратов с потенциалом аггравации [43,44]. При этом у одного и того же больного схема лечения может содержать несколько из вышеперечисленных ошибок, что наблюдалось нами на примере пациентов, включенных в исследование. Чаще всего пациенты применяли препараты в низких, недостаточных для контроля приступов дозировках, что ассоциировалось с низкой эффективностью терапии. На эффективность АЭП может повлиять индукция ферментами печени, нарушение всасывания в ЖКТ, нарушение распределения в биологических средах (связывание с белками), межлекарственные взаимодействия, а также внешние и внутренние провоцирующие факторы. «Аггравация эпилепсии» – это парадоксальный эффект, суть которого заключается в возможности утяжеления течения эпилепсии, потере контроля над приступами, вплоть до развития эпилептического

статуса и появления новых типов приступов, в результате применения АЭП. Клинические симптомы аггравации схожи с естественными проявлениями эпилепсии (учащение, видеоизменение приступов). Это может привести к ошибочной оценке ситуации и предположению о резистентном течении заболевания. Достоверная и своевременная идентификация данного феномена, с одной стороны, позволяет остановить наращивание дозы препарата с потенциально эффективным препарат [45,46]. Важную роль в этом играет тщательный сбор анамнеза с целью исключения провоцирующих факторов и определение признаков взаимосвязи между приемом АЭП и аггравацией, в т.ч. и с помощью объективных методов (шкала Naranjo). Электрофизиологической основой аггравации является феномен вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) на ЭЭГ. В группе риска по возникновению аггравации находятся пациенты с идиопатическими формами эпилепсии (с миоклоническими приступами, абсансами), пациенты с фокальными лобными эпилепсиями (с псевдоабсансами), которым в качестве терапии назначаются КБЗ, ОКЗ. В данном случае речь идет о селективной аггравации, суть которой заключается в том, что АЭП при одних приступах может быть высокоэффективным, а в отношении других приступов вызывать парадоксальные реакции. Например, миоклонические приступы в рамках ИГЭ часто аггравированы ЛТЖ, а абсансы – КБЗ. Однако и тот, и другой препарат проявляет эффективность при фокальных височных приступах. К другим препаратам, обладающим потенциалом аггравации, относятся ФН, ГБП, ФБ, ТПМ. Данный феномен не является широко распространенным явлением в практике и встречается, по разным данным, в 2-10% случаев. Дополнительными предикторами аггравации являются: женский пол, политерапия, наличие нескольких типов приступов в анамнезе, быстрая титрация препарата. В нашем исследовании не удалось выявить статистически значимых различий встречаемости аггравации среди М и Ж, вероятно, в связи с небольшой выборкой пациентов, однако у всех шести пациентов АЭП применялись в режиме политерапии и отмечалось несколько типов приступов на момент развития феномена. Аггравация (кроме селективной) может развиваться по типу парадоксальной интоксикации. В этом случае учащение приступов возникает на высоких дозах препарата, при том, что на средних и низких дозах возможен полный контроль над приступами [29]. Оптимальным решением для стабилизации течения заболевания в этих условиях является обратная титрация дозы до эффективной. Аггравация несет в себе риск развития эпилептического статуса, который, как и приступы, но в еще большей степени, является «повреждающим» фактором, способным видеоизменить состояние и морфофизиологию эпилептической системы, что клинически может проявиться,

к примеру, присоединением дневных приступов к ночным – еще одним вариантом патоморфоза, резко дезадаптирующим пациентов. Профилактика и устранение ошибок терапии, а также своевременное выявление и нивелирование парадоксальных эффектов позволяет не только установить контроль над приступами у большинства пациентов, но и выделить больных с истинной (абсолютной или относительной) фармакорезистентностью, для которых могут быть актуальны нефармакологические методы лечения эпилепсии [12].

Побочные эффекты АЭП. Терапия эпилепсии нередко сопровождается возникновением ПЭ. По разным данным, в зависимости от применяемого АЭП, до 25% и более пациентов отмечают те или иные нежелательные эффекты. [25] Прогнозирование и учет возможных ПЭ в контексте патоморфоза заболевания относится к стратегическим вопросам лечения, поскольку возникновение стойких тяжелых ПЭ вынуждает прибегать к замене препарата. Оценка сопутствующего соматического, психического статуса и физикальных данных перед назначением АЭП позволяет предвидеть возможные ПЭ у каждого пациента в индивидуальном порядке. К примеру, пациентам со склонностью к полноте, женщинам с гормональными нарушениями и беременным, пациентам с заболеваниями печени и ЖКТ изначально не рекомендуются ВПА. При нарушениях сердечной проводимости, сердечной недостаточности, брадикардии, низком уровне натрия в плазме крови не рекомендуется назначение КБЗ, ОКЗ, при когнитивном дефиците – ТПМ [25,47]. В исследовании статистически значимых различий встречаемости ПЭ у М и Ж выявлено не было. В ответ на применение ВПА чаще всего отмечался тремор, увеличение веса, тошнота, диффузная алопеция, повышенная кровоточивость, кожная сыпь, изменения в анализах крови, аменорея, на ТПМ – снижение веса, когнитивные нарушения, аггравация, на ЛТЖ – кожная сыпь, аггравация, на КБЗ – сонливость, слабость, когнитивные нарушения, тошнота, изменения в анализах крови, кожная сыпь, аггравация, на ЛЕВ – раздражительность, бессонница, сонливость. Данные побочные эффекты характерны при применении вышеизложенных АЭП и широко освещены в литературе. Нежелательные проявления терапии могут протекать в виде реакций идиосинкразии (наиболее угрожающие), дозозависимых реакций и хронических осложнений. Реакции идиосинкразии (РИС) возникают на старте лечения или в первые 3 мес. и являются результатом индивидуальной непереносимости АЭП. РИС требуют немедленной отмены препарата и замены его на другой. Примером РИС является развитие жизнеугрожающего состояния – синдрома Стивенса-Джонсона, например, в ответ на применение ЛТЖ, реже – ВПА и КБЗ. Быстрая отмена препарата при РИС требует и быстрого введения нового АЭП. В зависимости от того, на каком этапе (титрование или прием

в полной дозе) возникла РИС, для быстрого насыщения организма можно использовать препараты с максимально коротким периодом титрования (ЛЕВ) или внутривенные формы (ВПА, ЛЕВ, ЛСМ) с последующим переводом на таблетированный прием. В группе риска находятся пациенты с отягощенным аллергологическим анамнезом и аутоиммунными заболеваниями. Дозозависимые реакции (ДР) – стойкие или транзиторные – могут отмечаться при приеме любого АЭП, на любом этапе терапии и связаны с превышением концентрации препарата в плазме крови. При приеме АЭП с немедленным высвобождением активного вещества могут наблюдаться транзиторные ДР на высоте «пика дозы», каждый раз после приема очередной таблетки. ДР нивелируются снижением дозы АЭП до переносимой и применением препаратов с линейной фармакокинетикой. Длительное применение АЭП сопровождается высоким риском развития хронических осложнений (ХО), которые являются результатом влияния АЭП на внутренние органы. При этом могут развиваться субклинические и клинические нарушения органов и систем, выявляемые при лабораторном объективном исследовании. Возникновение ХО в подавляющем большинстве случаев предполагает плановую замену вызвавшего их препарата [48,49]. Другим интересным побочным феноменом является синдром Ландольта, который характеризуется развитием психоза в ответ на резкое снижение частоты или прекращение приступов после назначения АЭП. Решающим в развитии феномена является не выбор АЭП, а выраженность и высокая скорость развития положительного эффекта у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию психических нарушений. В рамках исследования оба случая возникновения синдрома Ландольта были связаны с применением ЛЕВ. На низких дозах препарата (500 мг/сут.) у двух пациенток резко прекратились приступы, частота которых до введения ЛЕВ в схему терапии была высокой (не реже 1 раза в неделю). В обоих случаях у пациенток развился острый психоз, в связи с чем они самостоятельно отменили терапию. Роль ЛЕВ в развитии данного феномена возрастает в связи с частым применением в клинической практике, высокой эффективностью при многих типах эпилептических приступов и, самое главное, с психотропным потенциалом препарата. Подводя итог, следует отметить, что анализ текущего состояния пациента и на основе этого прогнозирование возможных ПЭ позволяет подобрать индивидуальную, оптимально переносимую схему терапии и исключить развитие предпосылок для декомпенсации эпилепсии, а также соматического и психического статуса пациента.

Половозрастные особенности терапии эпилепсии. Фармакотерапия эпилепсии может быть сопряжена с риском отрицательного влияния на репродуктивную функцию пациентов. Некоторые АЭП (ВПА, КБЗ) нарушают выработку гонадотропных гормонов, от-

вечающих, в свою очередь, за выработку половых гормонов. Это приводит к нарушению менструального цикла, структурным аномалиям яичников, бесплодию, снижению фертильности, избыточному весу у женщин и расстройству половой сферы у мужчин [50]. Эндокринные нарушения чаще встречаются у женщин, принимающих ВПА, в связи с этим не рекомендуется их применение при характерном преморбидном статусе и у пациенток, планирующих беременность. У последних это обосновано к тому же и тератогенным потенциалом ВПА и КБЗ. При отягощенном семейном анамнезе по врожденным порокам необходимо избегать назначения этих препаратов. Во время беременности часто пациентки самостоятельно прекращают прием препаратов, обосновывая это нежеланием навредить плоду, что приводит к утяжелению течения заболевания [51,52]. Необходимо информировать женщин о рациональных вариантах коррекции терапии при планировании и установлении факта беременности. Наиболее предпочтительна монотерапия в минимально эффективных дозах препаратами 3-го поколения с одновременным назначением фолиевой кислоты в дозе 4 мг/сут. [53]. Актуальным в период беременности становится лекарственный мониторинг ПК АЭП. Колебания ПК обусловлены повышением метаболизма в печени, экскреторной функции почек, повышением веса и объема жидкости в организме в этот период. В первом триместре отмечается значительное снижение ПК ЛТЖ, ФБ, ФТН, ГБП, ЛЕВ, а в третьем – ЛЕВ. В редких случаях наблюдается обратная картина с развитием симптомов интоксикации, которая также требует мониторинга ПК. Прием АЭП не является абсолютным противопоказанием к грудному вскармливанию, однако окончательное решение принимается с учетом индивидуальных факторов, определяющих соотношение польза/вред для матери и ребенка [54]. ПК некоторых АЭП может снижаться при совместном применении с гормональными контрацептивами (в случае ЛТЖ до 50%). В свою очередь АЭП, в особенности индукторы печеночных ферментов (КБЗ, ОКЗ, ФТН, ФБ, а также ТПМ в высоких дозах), могут влиять на ПК гормональных препаратов, снижая эффективность контрацепции. Предпочтение в этих случаях необходимо отдавать препаратам 3-го поколения, не влияющим на активность печеночных ферментов [55]. Препараты старого (ФБ) и нового поколения (ТПМ при быстрой титрации) обладают депрессогенными свойствами, а ЛТЖ, наоборот, нивелирует тревожно-депрессивные расстройства. Это необходимо учитывать при применении АЭП у женщин, склонных к депрессиям. Применение АЭП, индукторов печеночных ферментов, усиливает метаболизм и понижает уровень тестостерона, что в сочетании с коморбидными тревожно-депрессивными нарушениями усиливает расстройства половой сферы у мужчин. АЭП, влияющие на гормональную регуляцию, могут приводить к снижению

плотности костной ткани у представителей обоих полов [57]. Терапия эпилепсии в старшей возрастной группе должна учитывать коморбидные и сопутствующие заболевания, обуславливающие особенности метаболизма АЭП, риск взаимной декомпенсации имеющейся патологии и эпилепсии, а также особенности межлекарственного взаимодействия, связанные с комедикацией. В рамках исследования проводился анализ встречаемости сопутствующей патологии и комедикации у М и Ж старше 50 лет, который не выявил статистически значимых различий. В обеих группах одинаково часто встречались различные нарушения функции внутренних органов и систем, которые потенциально могут влиять на фармакокинетику АЭП. Метаболизм АЭП у таких пациентов как правило снижен, а в случае с пожилыми, выведение АЭП из организма может быть значительно замедлено, в связи с чем рекомендовано применение препаратов в более низких дозах. Важной составляющей лечения также является принцип медленной титрации для исключения риска интоксикации. Предпочтительна монотерапия препаратами 3-го поколения, которые обладают благоприятным профилем межлекарственных взаимодействий и не влияют на концентрацию препаратов, применяемых для лечения сопутствующих нарушений [58]. АЭП могут быть эффективны при некоторых из них, что позволяет использовать этот положительный потенциал. Например, КБЗ эффективен при тригеминальной невралгии и биполярных расстройствах, ВПА – при биполярных расстройствах и мигрени, ЛТЖ – при депрессии, ТПМ – при ожирении и мигрени. Уровнем доказательности А (эффективность доказана) для стартовой терапии фокальной эпилепсии у пожилых пациентов обладает ЛТЖ и ГБП, уровнем С (эффективность возможна) – КБЗ, уровнем D (эффективность не исключена) – ТПМ и ВПА. Необходимо учитывать, что данные по эффективности АЭП, с позиции доказательной медицины, не являются абсолютными ориентирами. Ориентиром в каждом конкретном случае является индивидуальная эффективность. Идеальным препаратом для пожилых является АЭП, эффективно контролирующий приступы, с минимальным потенциалом межлекарственных взаимодействий, низким коэффициентом связывания с белками, не оказывающий влияния на ферментативную функцию печени [59]. Терапия эпилепсии с учетом половозрастных особенностей пациентов ассоциируется с низким риском ПЭ, эффективным контролем эпилепсии и высокими показателями социальной адаптации и качества жизни.

Заключение

Антиэпилептическая фармакотерапия играет ведущую роль в возникновении эволюционных изменений картины (клинической, нейрофизиологической) эпилепсии. Своевременность и рациональность

терапевтических мероприятий, с учетом фармакокинетических особенностей АЭП, а также приверженность основным положениям рациональной фармакотерапии эпилепсии, являются залогом индукции благоприятных сценариев патоморфоза заболевания. Вместе с тем, сама АЭТ может нести в себе потенциал декомпенсации течения эпилепсии и сопут-

ствующих нарушений, что особенно актуально при лечении пациентов старшего и пожилого возраста. Важной составляющей успеха применения АЭТ является полноценная информированность пациентов о методах фармакотерапии и рисках, связанных с ней, которая существенно повышает показатели комплаентности и в связи с этим улучшает прогноз.

Литература:

1. Brodie M. J. Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Sep; 16 (9): 82. DOI: 10.1007/s11910-016-0678-x.
2. Рудакова И. Г. Стартовая терапия эпилепсии у взрослых. Стратегия и тактика. *PMЖ.* 2014; 22 (16): 1147-1150.
3. Марьенко Л. Б. Терапевтический патоморфоз эпилепсии в свете результатов лечения препаратами разных поколений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2014; 114 (4): 18-22.
4. Калинин В. А. Моделирование патогенеза эпилепсии в различных возрастных группах по результатам зрительных вызванных потенциалов головного мозга на обращенный шахматный паттерн. *Проблемы техники и технологий телекоммуникаций. Материалы XIV Международной научно-технической конференции.* Самара. 2013; 562-565.
5. Товарилиева Г. Ф. Заболевание эпилепсией и подходы к ее лечению. В сборнике: *Интеллектуальный потенциал XXI века. Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции. Научное (непериодическое) электронное издание. Под общей редакцией А. И. Вострцова.* 2016; 175-182.
6. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии международной противозлептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
7. Björk M. H., Veiby G., Reiter S. C., Berle J. O., Daltveit A. K., Spigset O., Engelsen B. A., Gilhus N. E. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia.* 2015 Jan; 56 (1): 28-39. DOI: 10.1111/epi.12884. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25524160.
8. Tilz C. Epilepsy in the elderly. Special clinical features and treatment strategies. *Internist (Berl).* 2014 Jul; 55 (7): 782-8. DOI: 10.1007/s00108-014-3467-0. PMID: 24969607.
9. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М. 2010; 720 с.
10. Oishi M. Differential diagnosis of epilepsy. *Nihon Rinsho.* 2014 May; 72 (5): 839-44. Review. *Japanese.* PMID: 24912284.
11. Boutros N. N., Gjini K., Moran J., Chugani H., Bowyer S. Panic versus epilepsy: a challenging differential diagnosis. *Clin EEG Neurosci.* 2013 Oct; 44 (4): 313-8. DOI: 10.1177/1550059413478163. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23585641.
12. Авакян Г. Н., Авакян Г. Г. Трансформации эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (2): 6-19. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019
13. Зенков Л. П. Эпилепсия: диагноз и лечение. *Руководство для врачей.* М. 2012.
14. Авакян Г. Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2014; 6 (4): 46-49.
15. Мухин К. Ю., Пылаева О. А., Глухова Л. Ю., Миронов М. Б., Бобылова М. Ю. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов. *Русский журнал детской неврологии.* 2014; 4: 30-49.
16. Di Bonaventura C., Labate A., Maschio M., Meletti S., Russo E. AMPA receptors and Perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Oct 12. DOI: 10.1080/14656566.2017.1392509. [Epub ahead of print] PMID: 29023170.
17. Власов П. Н. Перспективы применения новых противозлептических препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2015; 7 (4): 40-49.
18. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016 Feb; 22 (1 Epilepsy): 132-56. DOI: 10.1212/CON.0000000000000289. Review. PMID: 26844734.
19. Бурд С. Г. Влияние лекарственной формы препарата на лечение эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2013; 5 (2): 50-51.
20. Freitas-Lima P., Alexandre V. Jr., Pereira L. R., Feletti F., Perucca E, Sakamoto A. C. Influence of enzyme inducing antiepileptic drugs on the pharmacokinetics of levetiracetam in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011 Mar; 94 (1-2): 117-20. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2011.01.007. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21282041.
21. Anderson G. D., Saneto R. P. Modified-Release Formulations of Second-Generation Antiepileptic Drugs: Pharmacokinetic and Clinical Aspects. *CNS Drugs.* 2015 Aug; 29 (8): 669-81. DOI: 10.1007/s40263-015-0268-5. Review. PMID: 26369919.
22. Авакян Г. Н., Бурд С. Г. Современный взгляд на применение пролонгированной формы карбамазепина при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2012; 4 (2): 67-71.
23. Lalic M., Cvejic J., Popovic J., Bozic K., Golocorbin-Kon S., Al-Salami H., Mikov M. Lamotrigine and valproate pharmacokinetics interactions in epileptic patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2009 Apr-Jun; 34 (2): 93-9. PMID: 19645218.
24. Eadie M. J. Treating epilepsy in pregnant women. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Apr; 15 (6): 841-50. DOI: 10.1517/14656566.2014.896902. Epub 2014 Mar 10. Review. PMID: 24611535.
25. Рудакова И. Г. Современная стратегия и тактика лечения эпилепсии у взрослых. *Учебное пособие.* М. 2013.
26. Davidson L., Derry C. Seizure classification key to epilepsy management. *Practitioner.* 2015 Sep; 259 (1785): 13-9. Review. PMID: 26591652.
27. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. *Клиническое руководство.* М. 2014.
28. Lawn N., Chan J., Lee J., Dunne J. Is the first seizure epilepsy--and when? *Epilepsia.* 2015 Sep; 56 (9): 1425-31. DOI: 10.1111/epi.13093. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26222507.
29. Проваторова М. А. Парадоксальные эффекты антиэпилептических препаратов при лечении различных форм эпилепсии. *Дисс. ... канд. мед. наук.* М. 2011.
30. Карпова В. И., Пылаева О. А., Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Вальпроевая кислота и ее соли – от истории открытия до клинической практики (исторический очерк). *Русский журнал детской неврологии.* 2011; 6 (3): 36-46.
31. Abou-Khalil B. Selecting Rational Drug Combinations in Epilepsy. *CNS Drugs.* 2017 Oct 3. DOI: 10.1007/s40263-017-0471-7. [Epub ahead of print] PMID: 28975553.
32. Котов А. С., Толстова Н. В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями. *Клиническая неврология.* 2010; 1: 17-21.
33. Pasternak E., Alyautdin R., Asetskaya I., Lepakhin V., Romanov B., Merculov V. Safety and efficacy of valproic acid preparations. *Int J Risk Saf Med.* 2015; 27 Suppl 1: 31-2. DOI: 10.3233/JRS-150679. PMID: 26639699.
34. Berg M., Welty T. E., Gidal B. E., Diaz F. J., Prebill R., Szaflarski J. P., Dworetzky B. A., Pollard J. R., Elder E. J. Jr., Jiang W., Jiang X., Switzer R. D., Privitera M. D.

- Bioequivalence Between Generic and Branded Lamotrigine in People With Epilepsy: The EQUIGEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017 Aug 1; 74 (8): 919-926. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.0497. PMID: 28654954.
35. Gagne J. J., Kesselheim A. S., Choudhry N. K., Polinski J. M., Hutchins D., Matlin O. S., Brennan T. A., Avorn J., Shrank W. H. Comparative effectiveness of generic versus brand-name antiepileptic medications. *Epilepsy Behav.* 2015 Nov; 52 (Pt A): 14-8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.08.014. Epub 2015 Sep 19. PMID: 26386779.
 36. Groth A., Wilke T., Borghs S., Gille P., Joeres L. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *Ger Med Sci.* 2017 Jun 12; 15: Doc09. DOI: 10.3205/000250. eCollection 2017. PMID: 28638313.
 37. Котов А. С. Тревога и депрессия у пациентов с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (3): 58.
 38. Котов А. С. Комплаентность у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010; 110 (11): 46-48.
 39. Smithson W. H., Hukins D., Buelow J. M., Allgar V., Dickson J. Adherence to medicines and self-management of epilepsy: a community-based study. *Epilepsy Behav.* 2013 Jan; 26 (1): 109-13. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.10.021. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23246201.
 40. López González F. J., Rodríguez Osorio X., Gil-Nagel Rein A., Carreño Martínez M., Serratos Fernández J., Villanueva Haba V., Donaire Pedraza A. J., Mercadé Cerdá J. M. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia.* 2015 Sep; 30 (7): 439-46. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.04.012. Epub 2014 Jun 26. English, Spanish. PMID: 24975343.
 41. Medel-Matus J. S., Reynolds A., Shin D., Sankar R., Mazarati A. Regulation of kindling epileptogenesis by hippocampal Toll-like receptors 2. *Epilepsia.* 2017 Jun 20. DOI: 10.1111/epi.13826.
 42. Рудакова И. Г., Белова Ю. А., Котов А. С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. Вестник эпилептологии. 2013; 1: 3-7.
 43. Рудакова И. Г. Рациональный подход к комбинированной терапии фокальной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (4): 62-66.
 44. Бадалян О. Л. Неэффективность противозлепептической терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3 (4): 50-51.
 45. Котов А. С. Противозлепептические препараты и аггравация приступов. Неврология и психиатрия. 2014; 32-36.
 46. Sørensen A. T., Kokaia M. Novel approaches to epilepsy treatment. *Epilepsia.* 2013 Jan; 54 (1): 1-10. DOI: 10.1111/epi.12000. Epub 2012 Oct 25. Review. PMID: 23106744.
 47. Ковалева И. Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 51-61.
 48. Gaitatzis A., Sander J. W. The long-term safety of antiepileptic drugs. *CNS Drugs.* 2013 Jun; 27 (6): 435-55. DOI: 10.1007/s40263-013-0063-0. Review. PMID: 23673774.
 49. Thomson C. Monitoring side effects of antiepileptic drugs. *Vet Rec.* 2014 Sep 13; 175 (10): 245-6. DOI: 10.1136/vr.g5438. No abstract available. Erratum in: *Vet Rec.* 2014 Sep 27; 175 (12): 301. PMID: 25217601.
 50. Bjørk M. H., Veiby G., Reiter S. C., Berle J. Ø., Daltveit AK, Sigset O., Engelsen B. A., Gilhus N. E. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia.* 2015 Jan; 56 (1): 28-39. DOI: 10.1111/epi.12884. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25524160.
 51. Котов А. С. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2010; 4 (3): 10-13.
 52. Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Говорина Ю. Б., Муравьева А. В. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 7 (3): 15-20.
 53. Moura L. M., Mendez D. Y., De Jesus J., Andrade R. A., Hoch D. B. Quality care in epilepsy: Women's counseling and its association with folic acid prescription or recommendation. *Epilepsy Behav.* 2015 Mar; 44: 151-4. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.12.039. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25705826.
 54. Hao N., Jiang H., Wu M., Pan T., Yan B., Liu J., Mu J., Liu W., Li J., O'Brien T. J., Chen Z., Vajda F., Zhou D. Breastfeeding initiation, duration and exclusivity in mothers with epilepsy from South West China. *Epilepsy Res.* 2017 Sep; 135: 168-175. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.06.015. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28709079.
 55. Sveinsson O., Tomson T. Epilepsy and menopause: potential implications for pharmacotherapy. *Drugs Aging.* 2014 Sep; 31 (9): 671-5. DOI: 10.1007/s40266-014-0201-5. Review. PMID: 25079452.
 56. Dussault P. M., Lazzari A. A. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Dec; 24 (6): 395-401. DOI: 10.1097/MED.0000000000000366. PMID: 28857845.
 57. Petty S. J., Wilding H., Wark J. D. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics-a Review. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Apr; 14 (2): 54-65. DOI: 10.1007/s11914-016-0302-7. Review. PMID: 26879819.
 58. Kotov A. S., Rudakova I. G. Epilepsy in elderly. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova.* 2011; 111 (7): 4-7. Russian. PMID: 21947064.
 59. Bruun E., Virta L. J., Kälviäinen R., Keränen T. Choice of the first anti-epileptic drug in elderly patients with newly diagnosed epilepsy: A Finnish retrospective study. *Seizure.* 2015 Sep; 31: 27-32. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.06.016. Epub 2015 Jul 4. PMID: 26362374.

References:

1. Brodie M. J. Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Sep; 16 (9): 82. DOI: 10.1007/s11910-016-0678-x.
2. Rudakova I. G. *RMZh* (in Russian). 2014; 22 (16): 1147-1150.
3. Mar'enko L. B. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova.* (in Russian). 2014; 114 (4): 18-22.
4. Kalinin V. A. Modeling the pathogenesis of epilepsy in different age groups based on the results of visual evoked potentials of the brain on the reversed chess pattern. Problems of equipment and technologies of telecommunications. Proceedings of the XIV International scientific and technical conference [Modelirovanie patogeneza epilepsii v razlichnykh vozzrastnykh gruppah po rezul'tatam zritel'nykh vyzvannykh potencialov golovnogo mozga na obrashhennyi shahmatniy pattern/Problemy tekhniki i tekhnologii telekommunikaciy. Materialy XIV Mezhdunarodnoy nauchno-tekhicheskoy konferencii (in Russian)]. Samara. 2013; 562-565.
5. Tovaraliev G. F. Epilepsy disease and approaches to its treatment. In the collection: the Intellectual potential of the XXI century. Materials of the International (correspondence) scientific-practical conference. Scientific (non-periodic) electronic publication. Under the General editorship of A. I. Vostretsov [Zabolevanie epilepsiy i podhody k ee lecheniyu. V sbornike: Intellektual'nyy potencial XXI veka. Materialy Mezhdunarodnoy (zaochnoy) nauchno-prakticheskoy konferencii. Nauchnoe (nepriodicheskoe) elektronnoe izdanie. Pod obshhey redakciey A. I. Vostretcova (in Russian)]. 2016; 175-182.
6. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian)]. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.

7. Bjørk M. H., Veiby G., Reiter S. C., Berle J. O., Daltveit A. K., Spigset O., Engelsen B. A., Gilhus N. E. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*. 2015 Jan; 56 (1): 28-39. DOI: 10.1111/epi.12884. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25524160.
8. Tilz C. Epilepsy in the elderly. Special clinical features and treatment strategies. *Internist (Berl)*. 2014 Jul; 55 (7): 782-8. DOI: 10.1007/s00108-014-3467-0. PMID: 24969607.
9. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men: A guide for doctors [*Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshhin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachey* (in Russian)]. Moscow. 2010; 720 s.
10. Oishi M. Differential diagnosis of epilepsy. *Nihon Rinsho*. 2014 May; 72 (5): 839-44. Review. Japanese. PMID: 24912284.
11. Boutros N. N., Gjini K., Moran J., Chugani H., Bowyer S. Panic versus epilepsy: a challenging differential diagnosis. *Clin EEG Neurosci*. 2013 Oct; 44 (4): 313-8. DOI: 10.1177/1550059413478163. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23585641.
12. Avakyan G. N., Avakyan G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (2): 6-19. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019
13. Zenkov L. R. Epilepsy: diagnosis and treatment. Guide for doctors [*Epilepsiya: diagnostika i lechenie. Rukovodstvo dlya vrachey* (in Russian)]. Moscow. 2012.
14. Avakyan G. N. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (4): 46-49.
15. Muhin K. Yu., Pylaeva O. A., Gluhova L. Yu., Mironov M. B., Bobylova M. Yu. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* (in Russian). 2014; 4: 30-49.
16. Di Bonaventura C., Labate A., Maschio M., Meletti S., Russo E. AMPA receptors and Perampnel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Oct 12. DOI: 10.1080/14656566.2017.1392509. [Epub ahead of print] PMID: 29023170.
17. Vlasov P. N. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2015; 7 (4): 40-49.
18. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Feb; 22 (1 Epilepsy): 132-56. DOI: 10.1212/CON.000000000000289. Review. PMID: 26844734.
19. Burd S. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2013; 5 (2): 50-51.
20. Freitas-Lima P., Alexandre V. Jr., Pereira L. R., Feletti F., Perucca E., Sakamoto A. C. Influence of enzyme inducing antiepileptic drugs on the pharmacokinetics of levetiracetam in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011 Mar; 94 (1-2): 117-20. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2011.01.007. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21282041.
21. Anderson G. D., Saneto R. P. Modified-Release Formulations of Second-Generation Antiepileptic Drugs: Pharmacokinetic and Clinical Aspects. *CNS Drugs*. 2015 Aug; 29 (8): 669-81. DOI: 10.1007/s40263-015-0268-5. Review. PMID: 26369919.
22. Avakyan G. N., Burd S. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2012; 4 (2): 67-71.
23. Lalic M., Cvejic J., Popovic J., Bozic K., Golocorbin-Kon S., Al-Salami H., Mikov M. Lamotrigine and valproate pharmacokinetics interactions in epileptic patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2009 Apr-Jun; 34 (2): 93-9. PMID: 19645218.
24. Eadie M. J. Treating epilepsy in pregnant women. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Apr; 15 (6): 841-50. DOI: 10.1517/14656566.2014.896902. Epub 2014 Mar 10. Review. PMID: 24611535.
25. Rudakova I. G. Modern strategy and tactics of treatment of epilepsy in adults. Textbook [*Sovremennaya strategiya i taktika lecheniya epilepsii u vzroslykh. Uchebnoe posobie* (in Russian)]. Moscow. 2013.
26. Davidson L., Derry C. Seizure classification key to epilepsy management. *Practitioner*. 2015 Sep; 259 (1785): 13-9, 2. Review. PMID: 26591652.
27. Broun T., Holms G. Epilepsy. Clinical guideline [*Epilepsiya. Klinicheskoe rukovodstvo* (in Russian)]. Moscow. 2014.
28. Lawn N., Chan J., Lee J., Dunne J. Is the first seizure epilepsy--and when? *Epilepsia*. 2015 Sep; 56 (9): 1425-31. DOI: 10.1111/epi.13093. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26222507.
29. Provatorova M. A. Paradoxical effects of antiepileptic drugs in the treatment of various forms of epilepsy. PhD diss. [*Paradoksal'nye efekty antiepilepticheskikh preparatov pri lechenii razlichnykh form epilepsii. Diss. ...kand. med. nauk* (in Russian)]. Moscow. 2011.
30. Karpova V. I., Pylaeva O. A., Muhin K. Yu., Petruhin A. C. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* (in Russian). 2011; 6 (3): 36-46.
31. Abou-Khalil B. Selecting Rational Drug Combinations in Epilepsy. *CNS Drugs*. 2017 Oct 3. DOI: 10.1007/s40263-017-0471-7. [Epub ahead of print] PMID: 28975553.
32. Kotov A. S., Tolstova N. V. *Klinicheskaya neurologiya* (in Russian). 2010; 1: 17-21.
33. Pasternak E., Alyautdin R., Asetskeya I., Lepakhin V., Romanov B., Merculov V. Safety and efficacy of valproic acid preparations. *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27 Suppl 1: 31-2. DOI: 10.3233/JRS-150679. PMID: 26639699.
34. Berg M., Welty T. E., Gidal B. E., Diaz F. J., Prebill R., Szaflarski J. P., Dworetzky B. A., Pollard J. R., Elder E. J. Jr., Jiang W., Jiang X., Switzer R. D., Privitera M. D. Bioequivalence Between Generic and Branded Lamotrigine in People With Epilepsy: The EQUIGEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1; 74 (8): 919-926. DOI: 10.1001/jamaneuro.2017.0497. PMID: 28654954.
35. Gagne J. J., Kesselheim A. S., Choudhry N. K., Polinski J. M., Hutchins D., Matlin O. S., Brennan T. A., Avorn J., Shrank W. H. Comparative effectiveness of generic versus brand-name antiepileptic medications. *Epilepsy Behav*. 2015 Nov; 52 (Pt A): 14-8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.08.014. Epub 2015 Sep 19. PMID: 26386779.
36. Groth A., Wilke T., Borghs S., Gille P., Joeres L. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *Ger Med Sci*. 2017 Jun 12; 15: Doc09. DOI: 10.3205/000250. eCollection 2017. PMID: 28638313.
37. Kotov A. S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (3): 58.
38. Kotov A. S. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. C. C. Korsakova* (in Russian). 2010; 110 (11): 46-48.
39. Smithson W. H., Hukins D., Buelow J. M., Allgar V., Dickson J. Adherence to medicines and self-management of epilepsy: a community-based study. *Epilepsy Behav*. 2013 Jan; 26 (1): 109-13. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.10.021. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23246201.
40. López González F. J., Rodríguez Osorio X., Gil-Nagel Rein A., Carreño Martínez M., Serratos Fernández J., Villanueva Haba V., Donaire Pedraza A. J., Mercadé Cerdá J. M. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia*. 2015 Sep; 30 (7): 439-46. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.04.012. Epub 2014 Jun 26. English, Spanish. PMID: 24975343.
41. Medel-Matus J. S., Reynolds A., Shin D., Sankar R., Mazarati A. Regulation of kindling epileptogenesis by hippocampal Toll-like receptors 2. *Epilepsia*. 2017 Jun 20. DOI: 10.1111/epi.13826.
42. Rudakova I. G., Belova Yu. A., Kotov A. S. Farmakoresistentnaya epilepsiya poddaetsya lecheniyu. *Vestnik epileptologii* (in Russian). 2013; 1: 3-7.
43. Rudakova I. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (4): 62-66.
44. Badalyan O. L. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2011; 3 (4): 50-51.
45. Kotov A. S. *Neurologiya i psichiatriya* (in Russian). 2014; 32-36.
46. Sørensen A. T., Kokaia M. Novel approaches to epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2013 Jan; 54 (1): 1-10. DOI: 10.1111/epi.12000. Epub 2012 Oct 25. Review. PMID: 23106744.
47. Kovaleva I. Yu. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (1): 51-61. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061.
48. Gaitatzis A., Sander J. W. The long-term safety of antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2013 Jun; 27 (6): 435-55. DOI: 10.1007/s40263-013-0063-0. Review. PMID: 23673774.
49. Thomson C. Monitoring side effects of antiepileptic drugs. *Vet Rec*. 2014 Sep 13; 175 (10): 245-6. DOI: 10.1136/vr.g5438. No

- abstract available. Erratum in: *Vet Rec.* 2014 Sep 27; 175 (12): 301. PMID: 25217601.
50. Bjørk M. H., Veiby G., Reiter S. C., Berle J. Ø., Daltveit A. K., Spigset O., Engelsen B. A., Gilhus N. E. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia.* 2015 Jan; 56 (1): 28-39. DOI: 10.1111/epi.12884. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25524160.
51. Kotov A. S. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* (in Russian). 2010; 4 (3): 10-13.
52. Dmitrenko D. V., Shnayder N. A., Govorina Yu. B., Murav'eva A. V. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika* (in Russian). 2015; 7 (3): 15-20.
53. Moura L. M., Mendez D. Y., De Jesus J., Andrade R. A., Hoch D. B. Quality care in epilepsy: Women's counseling and its association with folic acid prescription or recommendation. *Epilepsy Behav.* 2015 Mar; 44: 151-4. DOI: 10.1016/j.yebeh. 2014. 12.039. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25705826.
54. Hao N., Jiang H., Wu M., Pan T., Yan B., Liu J., Mu J., Liu W., Li J., O'Brien T. J., Chen Z., Vajda F., Zhou D. Breastfeeding initiation, duration and exclusivity in mothers with epilepsy from South West China. *Epilepsy Res.* 2017 Sep; 135: 168-175. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.06.015. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28709079.
55. Sveinsson O., Tomson T. Epilepsy and menopause: potential implications for pharmacotherapy. *Drugs Aging.* 2014 Sep; 31 (9): 671-5. DOI: 10.1007/s40266-014-0201-5. Review. PMID: 25079452.
56. Dussault P. M., Lazzari A. A. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Dec; 24 (6): 395-401. DOI: 10.1097/MED.0000000000000366. PMID: 28857845.
57. Petty S. J., Wilding H., Wark J. D. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics-a Review. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Apr; 14 (2): 54-65. DOI: 10.1007/s11914-016-0302-7. Review. PMID: 26879819.
58. Kotov A. S., Rudakova I. G. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova* (in Russian). 2011; 111 (7): 4-7. PMID: 21947064.
59. Bruun E., Virta L. J., Kälviäinen R., Keränen T. Choice of the first anti-epileptic drug in elderly patients with newly diagnosed epilepsy: A Finnish retrospective study. *Seizure.* 2015 Sep; 31: 27-32. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.06.016. Epub 2015 Jul 4. PMID: 26362374.

Сведения об авторе:

Амирханян Мхитар Грантович – врач-невролог, аспирант кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М. Ф. Владимирского. E-mail: sciencelife@mail.ru; orcid.org/0000-0002-7117-7423.

About the author:

Amirkhanian Mkhitar Grantovich – MD, Neurologist, Postgraduate Student at the Neurology Department of the Advanced Medical Training, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). E-mail: sciencelife@mail.ru; orcid.org/0000-0002-7117-7423.

© Коллектив авторов, 2018
DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.074-081

ISSN 2077-8333

Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации

Воронкова К. В.^{1,2}, Никитин А. Э.², Рудакова И. Г.³, Власов П. Н.⁴,
Бурд С. Г.¹, Лебедева А. В.^{1,5}, Авакян Г. Н.¹

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Центральная клиническая больница Российской академии наук»
(ул. Фотиевой, 10, Москва 119333, Россия)

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
(ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского) (ул. Щепкина, 61/2, 129110 Москва, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Делегатская, 20-1,
Москва 127473, Россия)

⁵ Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации
здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»
(«НИИОЗММ ДЗМ») (ул. Шарикоподшипниковская, д. 9, Москва 115088, Россия)

Резюме

В настоящее время рекомендации по лечению заболеваний разрабатываются с позиции доказательной медицины. Практическому врачу предлагаются на выбор различные препараты с определенными уровнями доказательности их эффективности и известной переносимостью. Для практического врача иногда становится проблемой сам выбор оптимального препарата из предложенного списка лекарств. Поэтому важным является не только предоставить полную информацию по всем возможным вариантам лечения пациента, с эпилепсией, то есть список антиэпилептических препаратов (АЭП), применимых для лечения той или иной формы эпилепсии и типов приступов, но также и обсуждение понятной схемы («ключ») терапии, с помощью которой врач сможет сделать наиболее оптимальный индивидуальный выбор АЭП для пациента и оценить перспективу на будущее при необходимости поиска новых стратегий лечения. Такой подход, а не метод «проб и ошибок», когда эффективность препарата и его безопасность оценивается в процессе приема препарата, позволяет добиваться максимального эффекта лечения эпилепсии.

Ключевые слова

Антиэпилептическая терапия, рекомендации, эпилепсия, метод выбора.

Статья поступила: 12.04.2018 г.; в доработанном виде: 18.05.2018 г.; принята к печати: 15.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Воронкова К. В., Никитин А. Э., Рудакова И. Г., Власов П. Н., Бурд С. Г., Лебедева А. В., Авакян Г. Н. Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 74-81. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.074-081.

Today's choice of antiepileptic therapy: stages and recommendations

Voronkova K. V.^{1,2}, Nikitin A. E.², Rudakova I. G.³, Vlasov P. N.⁴, Burd S. G.¹, Lebedeva A. V.¹, Avakyan G. N.¹

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

² Central clinical hospital of the Russian Academy of Sciences (10 Fotievoi Str., Moscow 119333, Russia)

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) (61/2 Shchepkina Str., 129110 Moscow, Russia)

⁴ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (20-1 Delegatskaya str., Moscow 127473, Russia)

⁵ Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department (9 Sharikopodshipnikovskaya, Moscow 115088, Russia)

Summary

At present, treatment recommendations are developed considering the principles of evidence-based medicine. General practitioners (GP) are offered a choice of different medications with the known characteristics of efficacy and tolerance. For a GP, the right choice of the optimal drug from the proposed list may become a problem. Therefore, it is important not only to provide complete information on all treatment options for a patient with epilepsy, but also discuss a scheme of the proposed therapy ("key") so to guide a GP through the treatment options and assess the possibility of alternative treatment strategies. Contrary to the trial and error method, when the drug efficacy and safety is assessed during the treatment, the proposed optimized approach allows for achieving a maximal therapeutic effect in patients with epilepsy.

Keywords

Antiepileptic therapy, recommendations, epilepsy, method of choice.

Received: 12.04.2018; **in the revised form:** 18.05.2018; **accepted:** 15.06.2018.

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

Voronkova K. V., Nikitin A. E., Rudakova I. G., Vlasov P. N., Burd S. G., Lebedeva A. V., Avakyan G. N. Today's choice of antiepileptic therapy: stages and recommendations. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 74-81. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.074-081. (in Russian).

Corresponding author

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

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

Эпилепсия – наиболее частое серьезное заболевание головного мозга (распространенность в популяции – 0,3-2%). Конец XX – начало XXI в. ознаменовались небывалым прогрессом в фармакотерапии эпилепсии. Было синтезировано, поступило на фармацевтический рынок и внедрено в клиническую практику значительное число АЭП, большая часть из которых зарегистрированы в России [1]. В. А. Карлов характеризует появление новых АЭП как «лавинообразное нарастание препаратов для лечения эпилепсии на фармацевтическом рынке» и пишет о том, что имеется необходимость в обсуждении подходов к лечению с учетом появления новых АЭП [2]. Многие препараты имеют схожие показания, механизм действия и фармакокинетику, в связи с этим

необходимо обсуждать методологию выбора АЭП из всего разнообразия препаратов для лечения эпилепсии у конкретного больного.

Несмотря на всю многофакторность и этиопатогенетические нюансы этого хронического заболевания, люди с эпилепсией – это наиболее перспективная группа неврологических больных с возможностью в большинстве случаев достигать ремиссии и сохранять высокое качество жизни. Вопросы качества жизни пациентов с эпилепсией изучаются во всем мире, им уделяется особое внимание и в нашей стране [3]. Основой лечения эпилепсии является медикаментозная терапия [2]. Л. Р. Зенков указывал, что частота ремиссии при правильном лечении составляет 60-90% [1]. По данным М. Brodie и Р. Kwan (2002), достижение кли-

нической ремиссии возможно у 60-70% людей с эпилепсией [4]. Однако в России, где 85% пациентов получают противосудорожную терапию, процент ремиссий в среднем по популяциям колеблется в пределах 3-10% [1]. Примерно схожие данные по состоянию дел в России в прошлом десятилетии приводят А.Б. Гехт с соавт. (2010), которые сообщают о том, что уровень ремиссии в нашей стране составляет 8,8% [5]. Очевидно, что приведенная неутешительная статистика обусловлена врачебными ошибками и, прежде всего, неправильным выбором АЭП, что приводит не только к неэффективности лечения, но и к утяжелению течения заболевания [6].

По наблюдению А.С. Петрухина, через 1-2 года после достижения клинической ремиссии пациент с эпилепсией ничем не отличается по качеству жизни от любого здорового человека [7]. Однако до сих пор существует ошибочное мнение, будто «контролировать приступы у пациентов с эпилепсией невозможно, особенно, если заболевание наблюдается у взрослого». По различным причинам многим пациентам врачи продолжают назначать старые (неэффективные) схемы лечения без попыток улучшить ситуацию. И, к сожалению, зачастую перспективный пациент не реализует возможность иметь ремиссию и достойное качество жизни, что приводит к различным социальным и психологическим проблемам «ухода в тень».

В целом основная цель работы врача-эпилептолога – не только добиться надежного многолетнего контроля приступов у человека с хроническим заболеванием головного мозга, но и обеспечить высокое качество жизни с социальной активностью, не отличающееся от людей без эпилепсии. Решение этой непростой задачи сопряжено с поиском баланса между эффективностью и безопасностью АЭП в соотношении с индивидуальными особенностями физического и психического здоровья, особенностями образа жизни и социального статуса пациента. На каждом этапе лечения эпилепсии – старта антиэпилептической терапии; определения подходящего препарата или формирования рациональной комбинации; хирургических вмешательств в отдельных случаях; отмены терапии – врач в содружестве с пациентом должен маневрировать между разнообразными особенностями здоровья и жизни каждого конкретного человека.

Необходимо отметить, что существует группа пациентов, у которых по объективным причинам, не связанным с особенностями терапии, эпилепсия проявляется некурабельными или плохо контролируруемыми приступами, либо извращенным ответом на лечение. Однако в современных условиях непрерывно и динамично меняющихся возможностей медикаментозной и инвазивной терапии эпилепсии важно помнить, что некурабельность стала понятием относительным, существующим на момент оценки состояния больного и относящимся к конкретной стратегии лечения [8].

Установлено, что для прогноза эффективности лечения эпилепсии наиболее значим эффект адекватной стартовой терапии, при которой, по данным М. Brodie и Р. Kwan (2001), полный надежный контроль приступов достигается в 47% случаев [9]. Неадекватное, часто в связи с ошибочной диагностикой типов приступов и формы эпилепсии, назначение АЭП, кроме низкой эффективности, может быть сопряжено с парадоксальным учащением приступов, их утяжелением или появлением новых типов приступов – аггравацией эпилепсии, которая по сути является одним из видов неблагоприятных ятрогенных побочных реакций АЭП. Вместе с тем, даже при правильном выборе АЭП, определенным потенциалом аггравации приступов в той или иной степени обладает практически каждый АЭП, однако в клинической практике с максимальной частотой этот феномен встречается при применении карбамазепина [10,11]. Процесс утяжеления эпилепсии нередко ассоциирован с формированием резистентности к лечению и ухудшениями когнитивных и психических функций, а также социального функционирования пациента. Об аггравации эпилепсии необходимо помнить и не пренебрегать сообщением пациента об ухудшении самочувствия, что может быть спровоцировано АЭП. Оценка происходящего должна производиться по дневнику приступов, которые пациент отмечает либо в электронном виде, либо на бумажном носителе. Дневник, который ведет пациент – это основной документ, объективно отражающий ситуацию. То есть для успешного результата необходимы не только усилия врача, но и также работа самого пациента. Непременное условие, без которого успех лечения эпилепсии невозможен – это наличие единой команды «врач-пациент» и его семья (близкие) [2].

Одним из факторов работы команды «врач-пациент», повышающих качество лечения, является приверженность к терапии. Комплаентность определяет у пациентов, принимающих АЭП годами, стабильность достигнутого успеха в лечении эпилепсии [12]. Низкая комплаентность к терапии приводит к учащению приступов вплоть до появления эпилептических статусов, повышению травматизма, нарушению высших психических функций, нарушению социального функционирования, и, в конечном итоге, к повышению смертности [13].

В целом врач должен стремиться к достижению ремиссии, то есть состоянию полного отсутствия приступов. По современному определению Международной Противосудорожной Лиги (ILAE), это состояние может быть определено при отсутствии приступов в течение как минимум 12 мес. [14]. Если достижение ремиссии по каким-либо причинам невозможно, следует стремиться к купированию наиболее тяжелых и травматичных приступов, что на данном этапе лечения принесет облегчение пациенту и его близким. Приступы с высоким риском травматизма могут быть различными и соответственно подбор те-



Рисунок 1. Схема последовательности анализируемых врачом вводных данных.

Figure 1. Sequence of the input data to be analyzed by a general practitioner.

рапии должен быть оперативным и включать в основной препараты широкого спектра действия.

Важнейшим стратегическим направлением в лечении эпилепсии является ретенция – удержание достигнутой ремиссии. В этот период существует риск рецидива эпилепсии (срыв ремиссии), сопряженный в большинстве случаев с ятрогенными причинами, наиболее частыми из которых являются погрешности приема препаратов (низкий комплаенс) и переключение между различными препаратами в рамках одного международного непатентованного названия или вообще на АЭП другой химической группы.

Популяционные исследования Р. Kwan с соавт. (2004) показали, что у 30–40% пациентов ремиссия не возникнет даже на фоне адекватно подобранной терапии, однако число приступов может быть значительно сокращено [15]. Несмотря на все попытки подбора АЭП 10% пациентов практически «не отвечают» на лечение. К сожалению, в реальной клинической практике плохие результаты терапии нередко в своей основе имеют ошибки, допускаемые в процессе лечения. Спектр основных проблем назначения антиэпилептических препаратов включает в себя: отсутствие стратегии лечения, стереотипность назначений и ограниченность выбора АЭП, отсутствие понятных схем и алгоритмов лечения эпилепсии, краткосрочность врачебного приема, экономические ограничения и другие. Ярким примером стереотипности назначений АЭП является недифференцированное назначение карбамазепина и его производных, независимо от формы эпилепсии и типа приступов, что коррелирует с низкой частотой достижения ремиссии. Напротив, доказанным является факт корреляции с высоким уровнем ремиссии назначения АЭП широкого спектра [1].

Предлагаемый алгоритм назначения АЭП, описываемый в настоящей статье, представляет возможность оптимизации выбора АЭП у взрослых пациентов по упрощенной схеме в зависимости от пола, возраста, типов приступов, этапа терапии и сопутствующих заболеваний (рис. 1).

Лечение фокальных приступов у взрослых пациентов со структурно-метаболическими синдромами фокальной эпилепсии традиционно осуществляется назначением следующих АЭП:

- В стартовой монотерапии: карбамазепин, леветирацетам, зонисамид, топирамат, вальпроевая кислота, ламотриджин, окскарбазепин, эсликарбазепин, лакосамид, фенобарбитал.

- В политерапии: карбамазепин, леветирацетам, зонисамид, топирамат, вальпроевая кислота, ламотриджин, окскарбазепин, эсликарбазепин, лакосамид, бриварацетам, перампанел, габапентин, прегабалин, фенобарбитал, клоназепам, фенитоин [16–21].

Здесь и далее при создании схем комбинированной терапии следует учитывать возможность и особенности фармакокинетических и фармакодинамических межлекарственных взаимодействий, избегая создания комбинаций с потенциалом низкого или чрезмерного накопления АЭП в плазме крови или комбинаций с потенциалом клинически значимых побочных эффектов. Особое внимание следует уделять комбинациям АЭП с индукторами (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) или ингибиторами (вальпроевая кислота) ферментного метаболизма. В некоторых ситуациях такие сочетания все же возможны, но под контролем побочных эффектов и плазменных концентраций АЭП. В политерапии следует избегать комбинаций АЭП с однонаправленными механизмами действия, приводящих к суммации побочных эффектов, но не клинической эффективности.

Ограничения. При выборе АЭП принимаются во внимание результаты электроэнцефалографического исследования. При наличии на ЭЭГ феномена вторичной билатеральной синхронизации следует избегать назначения карбамазепина и других АЭП – блокаторов потенциалзависимых натриевых каналов, обладающих потенциалом ухудшения течения эпилепсии вследствие аггравации приступов.

Изолированные генерализованные судорожные или тонико-клонические приступы (ГСП) представляют собой сложную клиническую проблему. Во-первых, эти приступы не являются привилегией какой-то конкретной формы эпилепсии. Во-вторых, они могут быть не изолированными, а сочетаться с абсансами и/или миоклонусом, которые часто остаются незамеченными пациентами и их близкими. Поэтому необдуманное назначение пациентам с ГСП карбамазепина может быть опасным и привести к значительному утяжелению эпилепсии по механизму аггравации в случае сочетания ГСП с абсансами и/или миоклонусом.

В лечении ГСП применяются следующие препараты:

- В стартовой монотерапии: ламотриджин, топирамат, вальпроевая кислота, леветирацетам, зонисамид.

Таблица 1. Основные ограничения к применению антиэпилептических препаратов (АЭП).

Table 1. Major limitations of using antiepileptic drugs (AED).

Сопутствующие и/или коморбидные эпилепсии расстройства / Concomitant and/or comorbid disorders	АЭП, не рекомендуемые к применению / AED not recommended for use
Нарушение сердечной проводимости / Cardiac conduction disorder	Карбамазепин, окскарбазепин, эсликарбазепин, лакосамид / Carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, lacosamide
Бронхит, бронхиальная астма / Bronchitis, bronchial asthma	Клоназепам / Clonazepam
Мочекаменная болезнь / Urolithiasis	Топирамат, зонисамид / Topiramate, zonisamide
Заболевания печени, поджелудочной железы / Liver, pancreas diseases	Вальпроат, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал / Valproate, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital
Заболевания крови, в т.ч. гемофилия, подготовка к оперативным вмешательствам, сосудистые мальформации / Hematological diseases, incl. hemophilia, pre-surgical interventions, vascular malformations	Вальпроевая кислота, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал / Valproic acid, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital
Склонность к аллергии / Disposition to allergy	Карбамазепин, ламотриджин / Carbamazepine, lamotrigine
Избыточная масса тела / Excess body weight	Вальпроевая кислота, габапентин, прегабалин, перампанел / Valproic acid, gabapentin, pregabalin, perampanel
Низкий индекс массы тела / Low body mass index	Топирамат, зонисамид / Topiramate, zonisamide
Выпадение волос, гирсутизм / Hair loss, hirsutism	Вальпроевая кислота, фенитоин / Valproic acid, phenytoin
Акне / Acne	Вальпроевая кислота, фенобарбитал / Valproic acid, phenobarbital
Остеопороз / Osteoporosis	Карбамазепин, вальпроат, фенитоин, фенобарбитал, примидон / Carbamazepine, valproate, phenytoin, phenobarbital, primidone
Психотические расстройства, текущие и в анамнезе / Psychotic disorders, current and past	Леветирацетам, перампанел; с осторожностью топирамат, зонисамид / Levetiracetam, perampanel; topiramate with caution, zonisamide
Когнитивные нарушения, в т.ч. в пожилом возрасте / Cognitive impairment, incl. old age – related	Топирамат, зонисамид, фенобарбитал, клоназепам / Topiramate, zonisamide, phenobarbital, clonazepam
Нарушения сперматогенеза / Disturbance of spermatogenesis	Карбамазепин, вальпроаты, фенобарбитал / Carbamazepine, valproates, phenobarbital
Отеки, сердечная недостаточность / Edema, heart failure	Карбамазепин, окскарбазепин, эсликарбазепин, габапентин, прегабалин / Carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, gabapentin, pregabalin

- В политерапии: ламотриджин, окскарбазепин, топирамат, вальпроевая кислота, леветирацетам, перампанел, фенобарбитал, клоназепам, фенитоин [16-21].

Лечение миоклонических приступов также имеет свои особенности.

В лечении миоклонических приступов (эпилептических синдромов, включающих миоклонические приступы) используются следующие препараты:

- В монотерапии: вальпроат, топирамат, зонисамид, ламотриджин (с осторожностью, так как возможна аггравация миоклонических приступов), леветирацетам (показание не зарегистрировано в РФ).
- В политерапии: вальпроат, топирамат, леветирацетам, зонисамид, клоназепам, ламотриджин (с осторожностью).
- К применению запрещены: окскарбазепин, эсликарбазепин, габапентин, фенитоин, прегабалин. Ограничения чаще связаны с высоким риском аггравации, иногда – с потенциальной неэффективностью [16-21].

В лечении абсансов применяются следующие препараты:

- В монотерапии: вальпроат, этосуксимид, ламотриджин.
- В политерапии: леветирацетам, зонисамид, топирамат, вальпроат, этосуксимид, ламотриджин.
- К применению запрещены: окскарбазепин, эсликарбазепин, габапентин, фенитоин, прегабалин [16-21].

Важную категорию пациентов, с точки зрения выбора противосудорожной терапии, представляют собой больные с неуточненной эпилепсией. В статье Авакяна Г.Н. с соавт. (2017) подробно рассмотрены вопросы терминологии и классификации таковых [22]. По данным ILAE, у 1/3 пациентов отмечается эпилепсия неуточненная, которая может быть констатирована, если врач не располагает достаточной информацией, позволяющей точно установить форму эпилепсии и тип приступов: отсутствуют результаты обследований или они ненадлежащего качества, отсутствует полное описание клинической ситуации, результаты

обследований объективно противоречивы. На практике чаще всего такая эпилепсия диагностируется как «криптогенная фокальная», что в целом даже не соответствует современной номенклатуре. Во избежание непредсказуемых негативных последствий в этом случае необходимо отдавать предпочтение выбору исключительно АЭП широкого спектра действия.

При недифференцированных формах эпилепсии могут применяться следующие препараты:

- В монотерапии: леветирацетам, зонисамид, топирамат, вальпроевая кислота, ламотриджин.
- В политерапии: леветирацетам, зонисамид, топирамат, вальпроевая кислота, ламотриджин, перампанел, бриварацетам, бензодиазепины [23,24].
- К применению запрещены: АЭП с узким терапевтическим диапазоном (карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, эсикарбазепин, лакосамид).

В любом случае неблагоприятными сочетаниями являются: фенитоин с вальпроатами и карбамазепином с ламотриджином. В целом же нежелательно сочетать АЭП с одинаковым механизмом действия [21,25].

В некоторых ситуациях (наличие частых травматических приступов, необходимость быстрого введения терапевтической дозы АЭП при замене препарата, например, вследствие аллергических реакций) требуется достаточно высокая скорость титрации, ввиду чего не следует рассматривать в качестве АЭП выбора препараты с длительным титрованием терапевтических доз: топирамат, ламотриджин, зонисамид и перампанел.

В связи с высоким риском тератогенного эффекта с осторожностью назначаются: вальпроаты, фено-

барбитал, фенитоин, карбамазепин, топирамат, клоназепам, примидон [26,27].

При выборе АЭП у людей старше 60 лет необходимо учитывать возрастзависимые риски, связанные с развитием сопутствующих заболеваний и необходимостью их постоянного, как правило, лечения. У этой категории пациентов преимущественно назначаются: леветирацетам, ламотриджин, лакосамид, габапентин, вальпроат (при отсутствии избыточной массы тела), зонисамид и топирамат (при отсутствии когнитивных нарушений и низкого индекса массы тела и почечно-каменной болезни). В связи с сердечно-сосудистыми рисками не рекомендуется использование блокаторов натриевых каналов. Необходимо осторожное применение АЭП – индукторов ферментного метаболизма, снижающих эффективность сопутствующей терапии [23,28].

Завершая краткий обзор практических подходов к лечению эпилепсии, необходимо рассмотреть основные ограничения к применению АЭП в связи с наличием сопутствующих заболеваний у пациента с эпилепсией [20] (табл. 1).

Несомненно, круг вопросов по проблеме общих подходов к лечению эпилепсии широк. В данной публикации рассмотрены некоторые опорные практические аспекты лечения эпилепсии в виде алгоритма подбора противоэпилептической терапии, которые могут помочь врачу в выборе тактики лечения заболевания в соответствии с современными возможностями. Необходимо использовать все новейшие диагностические подходы, включая современную классификацию эпилепсии [22] и лечебные возможности для достижения максимального результата у конкретного пациента.

Литература:

1. Зенков Л.Р. Место вальпроатов в современном лечении эпилепсии. Неврологический журнал. 2002; 7: 31-33.
2. Карлов В.А. Лечение эпилепсии. Глава в монографии «Эпилепсия». СПб. 2010; 701-749.
3. Карлов В.А., Иноземцева О.С. Качество жизни у взрослых больных с криптогенной формой эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2016; 116 (9): 57-60.
4. Brodie M. J., Kwan P. Staged approach to epilepsy management. Neurology. 2002; 58 (5): 2-8.
5. Guekht A. B., Hauser W, Milchakova L, Churillina Y, Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. Epilepsy Research. 2010; 92: 209-218.
6. Зенков Л.Р. Противосудорожная терапия может утяжелять течение эпилепсии. Неврологический журнал. 2007; 12 (3): 8-13.
7. Воронкова К.В., Петрухин А.С. Проблемы в лечении пациентов с эпилепсией и их решение. Эпилепсия. 2015; 2 (17): 3-8.
8. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М. 2010; 718 с.
9. Kwan P., Brodie M. J. Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia. 2001; 42: 1255-60.
10. Sazgar M., Bourgeois B.F. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. Pediatr Neurol. 2005; 33 (4): 227-234.
11. Perucca E. et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia. 1998; 39 (1): 5-17.
12. Sauro K.M., Perucca E. Developing clinical practice guidelines for epilepsy: A report from the ILAE Epilepsy Guidelines Working Group. Epilepsia. 2015 Dec; 56 (12): 1859-69.
13. Malek N. et al. A review of medication adherence in people with epilepsy. Acta Neurol Scand. 2017; 135: 507-515.
14. Kwan P. et al. Definition of drug resistant epilepsy. Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010; 51 (6): 1069-77.
15. Kwan P. et al. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004; 75: 1376-81.
16. Карлов В.А. и соавт. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 6 (1): 109-114; 2016; 7 (2): 120-129.
17. Томсон Т. и соавт. Обновленный обзор данных по эффективности противоэпилептических препаратов в качестве стартовой монотерапии при эпилептических приступах и сидромах, разработанный Международной Лигой по Борьбе с Эпилепсией. Эпилепсия. 2013; 54 (3): 551-563.
18. Мухин К.Ю. и соавт. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов. Русский журнал детской неврологии. 2014; 9 (4): 30-39.
19. Panayiotopoulos C.P. A clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. 2010; 654.
20. Воронкова К.В., Петрухин А.С. и соавт. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. Руководство для врачей. 2008; 192 с.

21. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г. Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной противозепилептической 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.
22. Benbadis S. R. et al. Epilepsy and Seizures Treatment & Management. 2016; 22.
23. Воронкова К.В. и соавт. Лечение эпилепсии «уязвимых» возрастов – у подростков и пожилых пациентов. Журнал Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (3): 32-37. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.032-038.
24. Рудакова И.Г. Рациональный подход к комбинированной терапии фокальной эпилепсии. Журнал Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (4): 62-64.
25. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 1: 13-17.
26. Авакян Г.Н., Власов П.Н., Жидкова И.А., Карлов В.А., Лебедева А.В., Михаловска-Карлова Е.П., Рудакова И.Г. Заключение Совета экспертов по применению вальпроатов у пациенток с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Эпилепсия. 2015; Спецвыпуск №1: 63-64.
27. Федин А.И. Сосудистая эпилепсия. Эпилепсия. 2015; 3 (18): 2-6.

References:

- Zenkov L. R. *Nevrologicheskij zhurnal* (in Russian). 2002; 7: 31-33.
- Karlov V. A. Treatment of epilepsy. Chapter in the monograph "Epilepsy" [*Lechenie epilepsii. Glava v monografii "Epilepsiya"*] (in Russian). SPb. 2010; 701-749.
- Karlov V. A., Inozemceva O. S. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russian). 2016; 116 (9): 57-60.
- Brodie M. J., Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002; 58 (5): 2-8.
- Guekht A. B., Hauser W, Milchakova L, Churillina Y, Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Research*. 2010; 92: 209-218.
- Zenkov L. R. *Nevrologicheskij zhurnal* (in Russian). 2007; 12 (3): 8-13.
- Voronkova K. V., Petruhin A. S. Problemy v lechenii pacientov s epilepsiej i ih reshenie. *Epilepsiya*. 2015; 2 (17): 3-8.
- Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men: a guide for doctors [*Epilepsiya u detej i vzroslyh zhenshchin i muzhchin: rukovodstvo dlya vrachej*] (in Russian). Moscow. 2010; 718 s.
- Kwan P., Brodie M. J. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001; 42: 1255-60.
- Sazgar M., Bourgeois B. F. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*. 2005; 33 (4): 227-234.
- Perucca E. et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*. 1998; 39 (1): 5-17.
- Sauro K. M., Perucca E. Developing clinical practice guidelines for epilepsy: A report from the ILAE Epilepsy Guidelines Working Group. *Epilepsia*. 2015 Dec; 56 (12): 1859-69.
- Malek N. et al. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135: 507-515.
- Kwan P. et al. Definition of drug resistant epilepsy. Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): 1069-77.
- Kwan P. et al. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75: 1376-81.
- Karlov V. A. et al. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2016; 6 (1): 109-114; 2016; 7 (2): 120-129.
- Tomson T. et al. *Epilepsiya*. 2013; 54 (3): 551-563.
- Muhin K. Yu. et al. *Russkij zhurnal detskoi nevrologii* (in Russian). 2014; 9 (4): 30-39.
- Panayiotopoulos C. P. A clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. 2010; 654.
- Voronkova K. V., Petruhin A. S. et al. Rational antiepileptic pharmacotherapy. A guide for doctors [*Racional'naya antiepilepticheskaya farmakoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachej*] (in Russian). 2008; 192 s.
- Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G. Avakyan G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
- Benbadis S. R. et al. Epilepsy and Seizures Treatment & Management. 2016; 22.
- Voronkova K. V. et al. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (3): 32-37. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.032-038.
- Rudakova I. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (4): 62-64.
- Vlasov P. N., Karlov V. A., Petruhin V. A. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika* (in Russian). 2013; 1: 13-17.
- Avakyan G. N., Vlasov P. N., Zhidkova I. A., Karlov V. A., Lebedeva A. V., Mihalovska-Karlova E. P., Rudakova I. G. *Epilepsiya* (in Russian). 2015; special issue №1: 63-64.
- Fedin A. I. *Sosudistaya epilepsiya. Epilepsiya*. 2015; 3 (18): 2-6.

Обзор литературы

Сведения об авторах:

Воронкова Кира Владимировна – д.м.н., профессор кафедры неврологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru.

Никитин Алексей Эдуардович – д.м.н., профессор, главный врач ЦКБ РАН. E-mail: ckb@ckbran.ru.

Рудакова Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского». E-mail: i.g.rudakova@yandex.ru.

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: vpn_neuro@mail.ru.

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.

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; «НИИОЗММ ДЗМ». E-mail: av_lebedeva@mail.ru.

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

About the authors:

Voronkova Kira Vladimirovna – MD, Professor of Neurology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru.

Nikitin Aleksei Eduardovich – MD, Professor, Chief Physician, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. E-mail: ckb@ckbran.ru.

Rudakova Irina Gennadievna – MD, Professor, Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: i.g.rudakova@yandex.ru.

Vlasov Pavel Nikolaevich – MD, Professor of Neurology, Faculty of Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: vpn_neuro@mail.ru.

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

Lebedeva Anna Valeryanovna – MD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department. E-mail: av_lebedeva@mail.ru.

Avakyan Gagik Norairovich – MD, Honored Scientist of Russia, Professor, 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.

Эпилепсия при лимфопролиферативном синдроме у детей

Щедеркина И. О.¹, Тиганова О. А.^{1,2}, Колтунов И. Е.¹,
Натрусова Н. В.¹, Кондратчик К. Л.¹,

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Морозовская детская городская клиническая больница департамента здравоохранения
города Москвы» (Добрынинский 4-й пер., 1/9, Москва 119049, Россия)

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

Резюме

Данные о частоте развития эпилепсии в ранние и отдаленные сроки у детей с лимфопролиферативными заболеваниями значительно разнятся. Этиология судорог у педиатрических пациентов с гемобластозами при проведении полихимиотерапии может быть разнообразной: дисметаболические, инфекционные, токсические, ишемические, постгеморрагические. Тактика невролога во многом зависит от причин, вызвавших пароксизмальные состояния. Особенности течения гемобластозов и влияние полихимиотерапии определяют выбор и сроки назначения противосудорожной терапии. В статье приводятся истории болезней детей с острыми лимфобластными лейкозами и развившимися эпилептическими приступами, с анализом их возможных причин.

Ключевые слова

Эпилепсия у детей, лимфобластный лейкоз, нейротоксичность, обратимая задняя лейкоэнцефалопатия.

Статья поступила: 17.04.2018 г.; в доработанном виде: 25.05.2018 г.; принята к печати: 22.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Щедеркина И. О., Тиганова О. А., Колтунов И. Е., Натрусова Н. В., Кондратчик К. Л. Эпилепсия при лимфопролиферативном синдроме у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 83-94. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.083-094.

Epilepsy in children with lymphoproliferative syndrome

Schederkina I. O.¹, Tiganova O. A.^{1,2}, Koltunov I. E.¹, Natrusova N. V.¹, Kondratchik K. L.¹

¹ Morozov Children's Clinical Hospital (1/9 Dobryninskiy 4-y per., Moscow 119049, Russia)

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

Summary

There are considerable variations in the reported incidence of early and late epilepsy in children with lymphoproliferative diseases. The etiology of seizures in pediatric patients with hemoblastosis during polychemotherapy can be diverse: dysmetabolic, infectious, toxic, ischemic, posthemorrhagic. The treatment strategy selected by the neurologist largely depends on the causes of the paroxysmal conditions. When choosing the anti-seizure therapy one should consider the course of hemoblastoses and the possible effects of polychemotherapy. The article presents pediatric cases and the analysis of acute lymphoblastic leukemia with developing epileptic seizures.

Key words*Epilepsy in children, lymphoblastic leukemia, neurotoxic, reversible posterior leukoencephalopathy.***Received:** 17.04.2018; **in the revised form:** 25.05.2018; **accepted:** 22.06.2018.**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 citationSchederkina I. O., Tiganova O. A., Koltunov I. E., Natrusova N. V., Kondratchik K. L. Epilepsy in children with lymphoproliferative syndrome. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10 (2): 83-94. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.083-094. (in Russian).**Corresponding author**

Address: 1/9 Dobryninskiy 4-y per., 119049 Moscow, Russia.

E-mail address: schederkina@mail.ru (Schederkina I. O.).

В структуре онкологических заболеваний у детей гемобластозы стоят на первом месте. На долю острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) приходится 75% всех лейкозов и 25% всех злокачественных новообразований у детей [1]. В последние десятилетия эффективность их лечения достигает 80% случаев, но при этом одновременно увеличивается частота как ранних, так и отсроченных осложнений со стороны нервной системы. Неврологические нарушения при лейкомиях подразделяются на две основные категории: к первичным относится инфильтрация центральной нервной системы (ЦНС) лейкоэмическими клетками (нейролейкоз), к вторичным – осложнения, возникающие вследствие течения заболевания или вследствие проводимой терапии (табл. 1).

Наибольшую сложность представляет дифференциальная диагностика между транзиторными состояниями, возникающим на фоне проводимой полихимиотерапии (ПХТ) и проявляющимися структурными изменениями в веществе головного мозга из-за неспецифичности клинических проявлений. К основным неврологическим симптомам, которые наиболее часто встречаются у пациентов с ОЛЛ, относятся: нарушение уровня сознания, общемозговая симптоматика (головная боль, рвота), очаговый неврологический дефицит различной степени тяжести, пароксизмальные состояния (дисметаболические судороги, эпилептические приступы, в т.ч. и бессудорожные).

Изменение уровня сознания отмечается у части больных, получающих ПХТ, и в большинстве случаев обусловлено более чем одной причиной. Причинами нарушения уровня сознания (рис. 1) могут являться: активное течение и прогрессия основного заболевания ввиду первичной резистентности; отсутствие эффекта от проводимой терапии (первичная опухоль ЦНС, метастатическая опухоль, лейкоэмический менингит, гиперлейкоцитоз); непосредственное токсическое воздействие химиопрепаратов; инфекцион-

ные и цереброваскулярные осложнения (менингиты, энцефалиты различной этиологии, абсцесс головного мозга, септический шок); лучевая терапия (пострадиологический синдром сомнолентности); сопутствующая лекарственная терапия (антидепрессанты, наркотические анальгетики), а также судороги и постприступные состояния.

Перечисленные выше факторы, вызывающие нарушение сознания, могут также являться причиной развития пароксизмальных состояний, в т.ч. судорожных приступов и бессудорожного эпилептического статуса. Своевременная диагностика эпилептических приступов с ранним началом противосудорожной терапии часто затруднена из-за тяжести состояния по основному заболеванию, минимально-

Таблица 1. Вторичные осложнения со стороны нервной системы (вследствие заболевания или индуцированные терапией).

Table 1. Secondary neurological complications associated with the disease or induced by the therapy.

1. Цереброваскулярные осложнения: – кровоизлияния – инфаркт – синус тромбоз
2. Инфекционные осложнения: – паренхиматозные – оболочечные (менингиты)
3. Лекарственно индуцированная нейротоксичность: – менингиты – лейкоэнцефалопатия
4. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES- reversible posterior leukoencephalopathy)
5. Осложнения, индуцированные лучевой терапией: – лейкоэнцефалопатия – минерализующие микроангиопатии – скрытые сосудистые мальформации вследствие лучевой терапии
6. Паренхиматозная атрофия
7. Вторичные опухоли мозга



Рисунок 1. Причины нарушения сознания при лейкозах у детей.

Figure 1. Causes of impaired consciousness in children with leukemia.

сти и неспецифичности клинических проявлений. Электроэнцефалография и нейровизуализация проводится только при появлении неврологической симптоматики, поэтому при возникновении пароксизмального состояния часто отсутствуют исходные данные о функциональном состоянии головного мозга до начала терапии, а зарегистрированные изменения трактуются как впервые возникшие.

В литературе встречаются отдельные сообщения, посвященные особенностям состояния биоэлектрической активности коры головного мозга у детей с лимфоидными опухолями. Так, Е.И. Кузнецовой и Н.Л. Горбачевской был проведен сравнительный анализ ЭЭГ у детей до начала лечения и на фоне полихимиотерапии [2]. Авторы отмечают, что у всех детей с лимфоидными опухолями уже до начала лечения отмечаются изменения биоэлектрической активности коры головного мозга, при этом у 1/3 детей – значительные изменения. Во время программной ПХТ отрицательная динамика на ЭЭГ фиксировалась в 48% наблюдений в виде нарастания мощности тета-активности и бета-2-частот при снижении возрастного альфа-ритма ($p < 0,05$). Авторы приходят к выводу, что выявленные изменения могут вызываться токсическим влиянием опухоли, сопутствующими расстройствами нейромедиаторного обмена, а также токсическим влиянием химиотерапии. Сни-

жение значений спектральной мощности в альфа-диапазоне частот и увеличение мощности бета-диапазона, возможно, связаны с повышенной активацией подкорковых структур на фоне снижения функциональной активности префронтальной коры под влиянием ПХТ.

Для лечения лимфопролиферативных заболеваний используются международные стандартизированные протоколы: В-NHL-BFM-2004 – для лечения лимфомы Беркитта, ALL-MB-2015 – для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (табл. 2 и 3) [3].

К основным используемым препаратам относятся: глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон), антибиотики из группы антрациклинов (доксорубин, даунорубин), средства растительного происхождения (винкристин), антиметаболиты (меркаптопурин, метотрексат, цитарабин), алкилирующие препараты (циклофосфамид, ифосфамид), моноклональные антитела (ритуксимаб) и ферментативный препарат – аспарагиназа [4].

Судороги наблюдаются у 20% больных с опухолевой инфильтрацией оболочек мозга и метастазами в головной мозг. Наиболее частые причины судорог представлены в **таблице 4**.

Метотрексат (MTX) используется на всех этапах ПХТ в протоколах лечения гемобластозов. Несмотря на различные способы введения (перорально, вну-

Таблица 2. Программа лечения лимфомы Беркитта. Протокол B-NHL-BFM-2004.

Table 2. The treatment regimen for patients with of Burkitt's lymphoma. Protocol B-NHL-BFM-2004.

Профаза	Преднизолон (PRED) или дексаметазон (DEXA), Циклофосфамид (CFM), Метотрексат (MTX), Цитарабин (ARA-C)
Блок А	PRED/DEXA, Ифосфамид (IFO), MTX, ARA-C, Этопозид (VP-16)
Блок В	PRED/DEXA, CFM, MTX, Доксорубин (DOX), ARA-C
Блок АА	PRED/DEXA, IFO, MTX, Винкристин (VCR), ARA-C, VP-16
Блок ВВ	PRED/DEXA, IFO, MTX, VCR DOX, ARA-C
Блок СС	PRED/DEXA, Виндезин, ARA-C, VP-16, MTX
	Ритуксимаб

тривенно, интратекально), токсичность его остается высокой. В St. Jude Children's Research Hospital был проведен ретроспективный анализ случаев развития метотрексат-индуцированной нейротоксичности у детей, получающих лечение по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Описываются как бессимптомные случаи нейротоксичности, так и с развитием судорожных приступов и очаговой неврологической симптоматикой. При попытке анализа причин нейротоксичности выявлены вероятные генетические маркеры гиперчувствительности к метотрексату: TRIO, PRKG1, ANK1, COL4A2, NTN1, and ASTN2. Исследователи пришли к выводу, что в большинстве случаев метотрексат-индуцированные изменения, выявленные при нейровизуализации, были обратимы [6].

V. J. Foster, F.W. van Delft с соавт. полагают, что индуцированная MTX нейротоксичность может возникать также вследствие межлекарственного взаимодействия и низкого уровня витамина B12, потенцирующего токсичность препарата. Большинство назначаемых сопутствующих препаратов при ОЛЛ у детей реализуют свое действие через сходный фолатный биосинтетический путь, как и MTX, и/или снижают функциональный уровень витамина B12, способствуя нарастанию токсичности MTX.

Противолейкозное действие метотрексата основано на ингибировании дигидрофолатредуктазы (DHFR), что снижает количество тетрагидрофолата (THF), который, в свою очередь, используется для синтеза ДНК, дефицит которого приводит к гибели клеток. Восстановление тетрагидрофолата в результате его метаболизма приводит также к уменьшению синтеза метионина из гомоцистеина. Метионин затем превращается в S-аденозил метионин (SAM), метил-донор, который играет ключевую роль в образовании миелиновых оболочек. Производные же гомоцистеина явля-

Таблица 3. Фазы терапии острого лимфобластного лейкоза и основные используемые препараты (Протокол ALL-MB-2015).

Table 3. The treatment regimen for patients with acute lymphoblastic leukemia (Protocol ALL-MB-2015).

Индукционная терапия	Преднизолон (PRED) или дексаметазон (DEXA), винкристин (VCR), даунорубин (DNR), аспарагиназа (L-ASP), метотрексат (MTX), циклофосфамид (CFM), цитарабин (ARA-C), 6-меркаптопурин (6-MP)
Консолидирующая терапия	6-MP, MTX, L-ASP
Реиндукционная терапия	DEXA, L-ASP, доксорубин (DOX), VCR, ARA-C, CFM
Поддерживающая терапия	6-MP, MTX.

Таблица 4. Причины судорог у онкогематологических больных [5].

Table 4. Causes of seizures in onco-hematology patients [5].

Опухоль	Первичная, метастатическая, инфильтрация мозговых оболочек, кровоизлияние, окклюзионная гидроцефалия
Инфекция	Бактериальная, грибковая, паразитарная, вирусная
Метаболические нарушения	Печеночная энцефалопатия, уремия, гипогликемия, гипонатремия, гипокальцемиа
Лекарственная токсичность	Меперидин, трициклические антидепрессанты, производные фенотиазина, местные анестетики, цитостатики
Синдром отмены	Производные бензодиазепаина, барбитураты, алкоголь

ются эксайтотоксичными и приводят к повреждению эндотелия сосудов и развитию инсультов. Гомоцистеинемия также приводит к повышению эндогенных агонистов NMDA-рецепторов (гомоцистеиновая кислота, цистеин-сульфиновая кислота) и усиливает глутаматергическое возбуждение [7,8].

Наиболее часто судорожные приступы возникают в первые 6 недель от начала ПХТ. Это связано как с непосредственным воздействием противоопухолевых препаратов, их комбинацией с антибиотиками и антимикотиками, так и с разрушением опухолевых клеток с запуском каскада метаболических изменений (электролитные нарушения, изменения уровня нейромедиаторов, непосредственное токсическое воздействие на мембрану клетки). Одним из синдро-

Обзор литературы и клинический случай

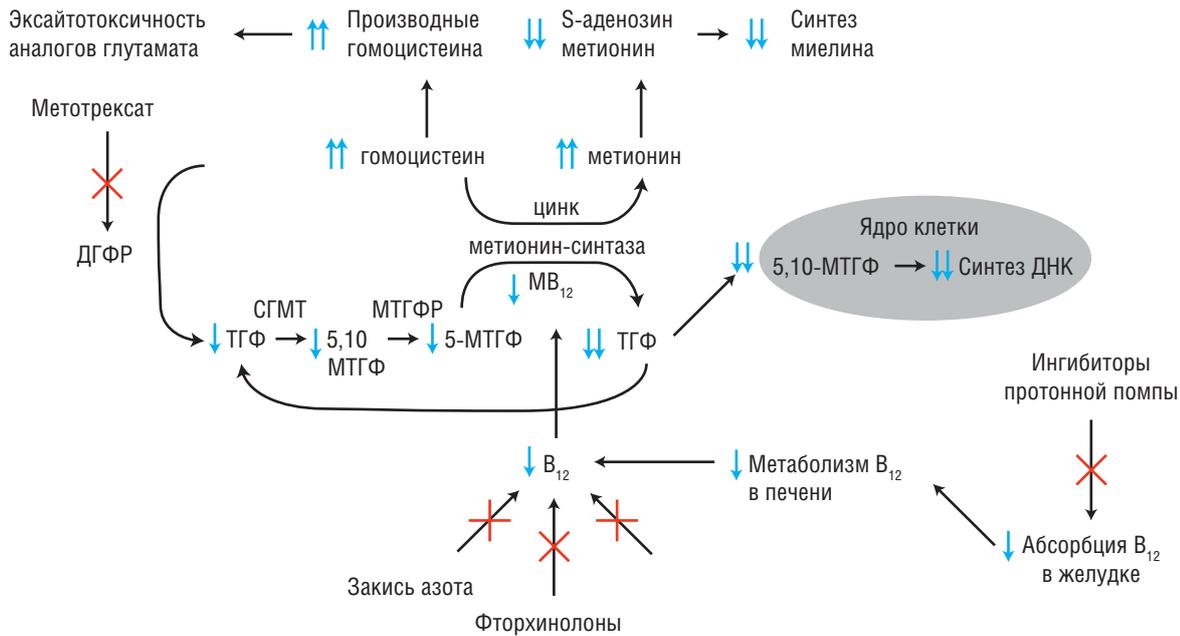


Рисунок 2. Биохимическое взаимодействие препаратов на пути метаболизма фолата, гомоцистеина, метионина (пояснения в тексте).

Figure 2. Biochemical mechanisms of the drug interactions with the metabolic pathways of folate, homocysteine, and methionine (see text for details).

мов, при котором возможно развитие судорог на фоне ПХТ, является синдром задней обратимой энцефалопатии.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) – остро возникшее состояние, которое характеризуется судорогами, изменением психического статуса, нарушением зрения, головной болью, очаговым неврологическим дефицитом. Механизмы развития данного синдрома достоверно не установлены, однако важная роль отводится вазогенному отеку вследствие вазоконстрикции и повышения гидростатического давления в заднем сосудистом бассейне. При MPT в режиме T1 изменения, характерные для PRES, не визуализируются. На T2-взвешенных изображениях имеет место гиперинтенсивный сигнал от пораженных зон, что связано с субкортикальным вазогенным отеком белого вещества. В режиме FLAIR патологические изменения визуализируются лучше, поскольку происходит подавление сигнала от ликвора и выявляются даже минимальные изменения. DWI и ADC-картирование выявляют микроскопическое движение молекулярной воды в клетках и, таким образом, позволяют дифференцировать вазогенный отек, развивающийся при PRES, от цитотоксического отека, характерного для ишемического поражения вещества мозга. Вазогенный отек характеризуется гипоинтенсивными, или же изоинтенсивными очагами на DWI и повышением интенсивности при ADC-картировании. Метотрексат-ассоциированная лейкоэнцефалопатия, в отличие от PRES, характеризуется вовлечением более глубоких субкортикальных и перивентрикулярных отделов головного мозга, без

преимущественного поражения задних отделов. Описываются случаи возникновения фармакорезистентной эпилепсии у пациентов с PRES вследствие формирования в отделенном периоде мезиального темпорального склероза [9].

Системных исследований, посвященных проблеме возникновения эпилепсии у детей с лимфопролиферативными заболеваниями в различных фазах терапии, в настоящее время немного.

В литературе описываются случаи отсроченного формирования тяжелой, плохо поддающейся терапии эпилепсии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Формирование такой эпилепсии связывают с интратекальным введением MTX и запускаемым им глутаматным механизмом гибели клеток [10]. К сопутствующим неблагоприятным факторам, усиливающим нейротоксичность, относятся: введение цитозара (цитозин арабинозид) и краиниальное облучение. Применение комбинации интратекального метотрексата, цитозин-арабинозида и лучевой терапии у детей с лимфомой Беркитта может приводить к некротизирующей лейкоэнцефалопатии. Rubinstein L. J. с соавт. описывали детей с тяжелым течением лимфомы, с развитием энцефалопатии, судорог и летальным исходом. При аутопсии был выявлен некроз, демиелинизация и аксональное повреждение структур головного мозга. Данные морфологические изменения более характерны для радионекроза. Облучение, полагают авторы, способствует повреждению гематоэнцефалического барьера, приводя к усилению нейротоксичности MTX [11].

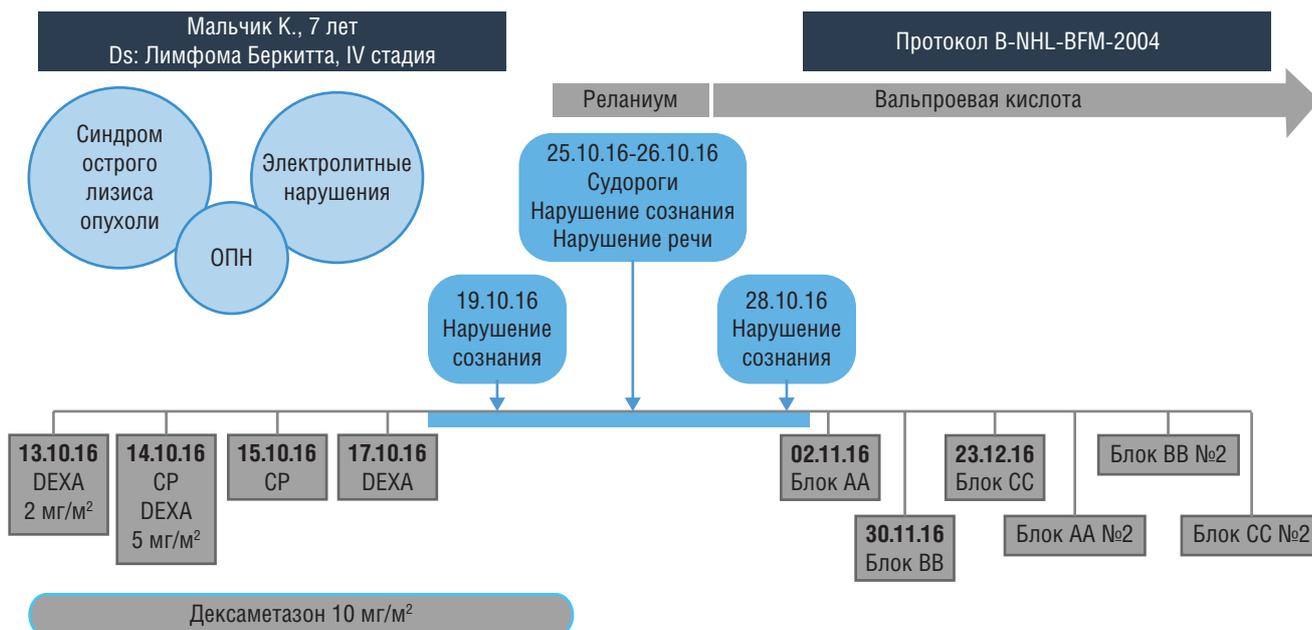


Рисунок 3. Соотнесение полихимиотерапии и неврологической симптоматики пациента №1.

Блок AA: DEXA, VCR, HD MTX, VP-16, ARA-C, IFO; LP: MTX, ARA-C DEXA.

Блок BB: DEXA, VCR, HD MTX, DOX, CP4 LP: MTX, ARA-C DEXA.

Блок CC: DEXA, VCR, HD ARA-C, VP-16, LP: MTX, ARA-C DEXA (см. табл. 2).

Figure 3. Correlation between polychemotherapy and neurological symptoms in patient No. 1.

Block AA: DEXA, VCR, HD MTX, VP-16, ARA-C, IFO; LP: MTX, ARA-C DEXA.

Block BB: DEXA, VCR, HD MTX, DOX, CP4 LP: MTX, ARA-C DEXA.

Block CC: DEXA, VCR, HD ARA-C, VP-16, LP: MTX, ARA-C DEXA (see Table 2).

Отдельные публикации посвящены развитию судорог у пациентов, получающих винкристин (VCR). Harnicar S. полагает, что винкристин, воздействуя на ядра гипоталамуса, стимулирует высвобождение антидиуретического гормона. Высокий уровень вазопрессина приводит к гипонатриемии [12], что является

фактором развития судорог. Данный гипонатриемический и проконвульсивный эффект зависит от кратности введения и дозы VCR, развивается преимущественно на 4-10-е сут. после введения препарата. Slater L. M. с соавт. сообщают о прямом нейротоксическом действии винкристина на нейроны



Рисунок 4. Электроэнцефалография. 16-е сутки от начала полихимиотерапии.

Figure 4. Electroencephalography. Day 16 upon the beginning of polychemotherapy.

Обзор литературы и клинический случай

мозжечка, моста и среднего мозга [13,14]. Пароксизмальные состояния чаще описываются у пациентов с предшествующим отягощенным неврологическим анамнезом по судорогам [15]. По данным Morigiwa и соавт., судороги возникли у 23% пациентов, получающих VCR в комбинации с противогрибковыми препаратами (итраконазолом). В данной комбинации наиболее вероятным механизмом нейротоксичности является ингибирование изофермента CYP4503A4 и P-гликопротеина азолами с повышением сывороточной концентрации винкристина [16]. При использовании подобного сочетания препаратов возможно возникновение отсроченных до 3-4 недель нейротоксических эффектов [14].

В ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» на базе городского Центра дет-

ской гематологии и онкологии ведется работа по оценке и систематизации неврологических изменений, возникающих у пациентов с ОЛЛ, соотношению сроков их возникновения с протоколами и фазами ПХТ, разработке алгоритмов неврологического сопровождения детей на всех этапах лечения. Своевременное выявление ранних неврологических изменений и их коррекция играют важную роль в предупреждении отдаленных последствий повреждения нервной системы и отработке возможных профилактических мероприятий.

Клиническое наблюдение №1. Мальчик К., 7 лет. У ребенка появились жалобы на боли в животе, неустойчивый стул, затем родители отметили увеличение живота в объеме. В связи с нарастанием болей ребенок был госпитализирован в ДГКБ Св. Влади-

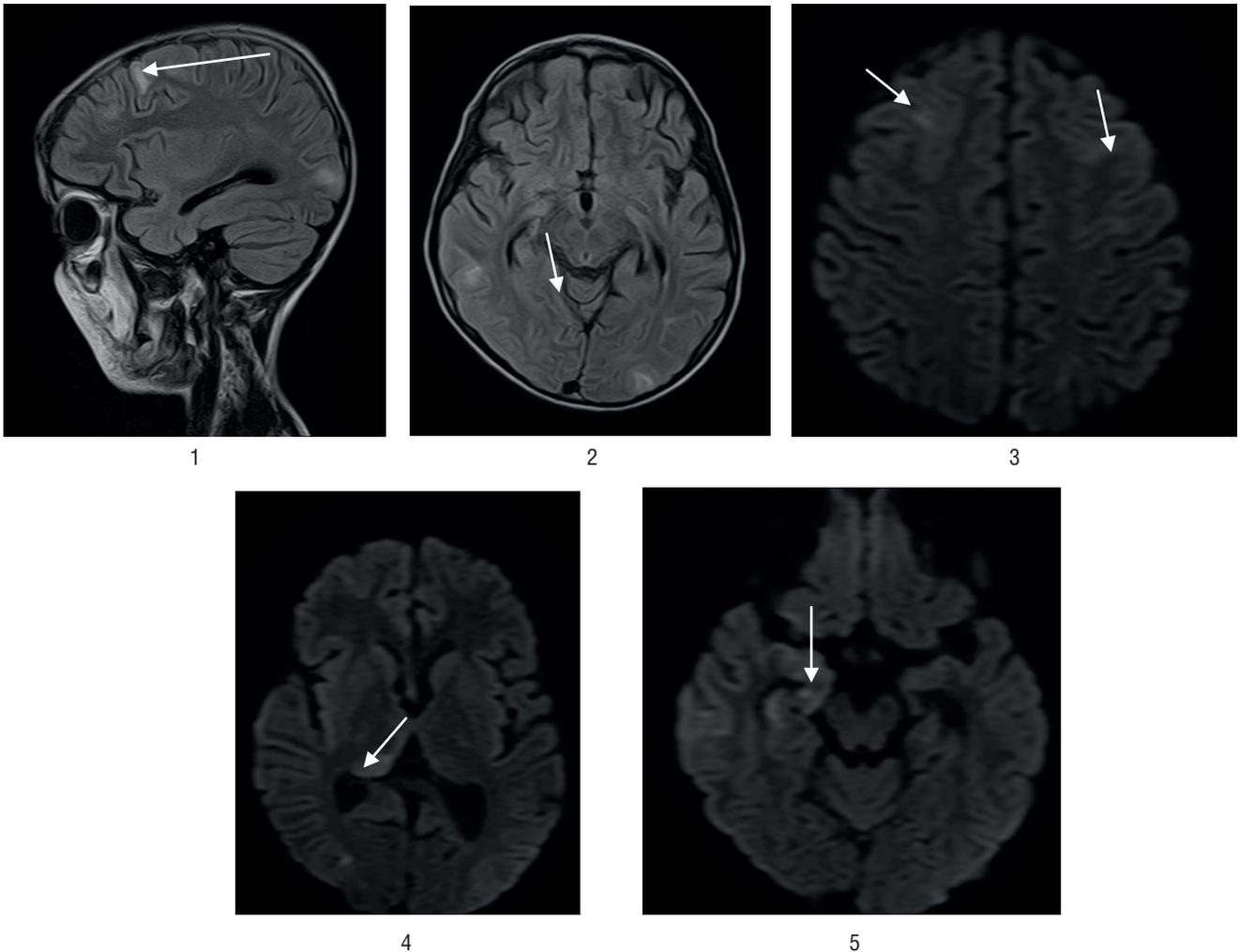


Рисунок 5. МРТ головного мозга. 14-е сутки полихимиотерапии.

МРТ-изображения в сагиттальной (1) и аксиальных (2-5) проекциях в режимах FLAIR (1,2) и DWI (b 1000) (снимки 3-5). Отмечаются очаги повышенной интенсивности МР-сигнала (в этих режимах) в субкортикальных отделах белого вещества полушарий большого мозга лобных, теменно-затылочных областей, правой височной доле, а также таламусе справа.

Figure 5. Brain MRI. Day 14 of polychemotherapy.

The MRI images were taken in the sagittal (1) and axial (2-5) plains in the FLAIR (1, 2) and DWI (b 1000) modes (images 3-5). There are foci of enhanced MR signal in the subcortical areas of the white matter in both hemispheres on the frontal, parietal-occipital, and the right temporal zones, as well as in the thalamus on the right.

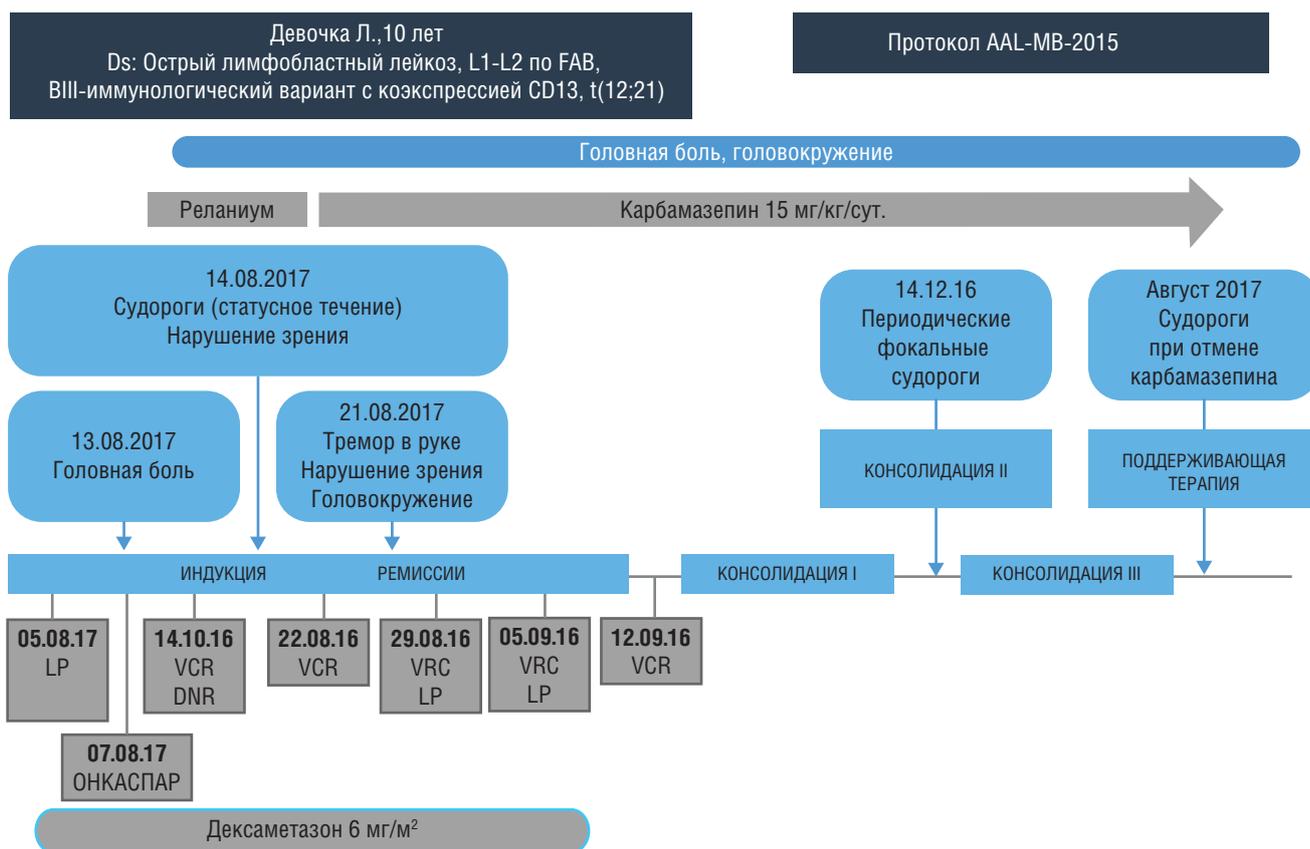


Рисунок 6. Соотнесение полихимиотерапии и неврологической симптоматики пациента №1.

LP: MTX, ARA-C, DEXA.

Консолидация: 6 недель приема 6-MP; MTX №6; L-asp №6; LP №3; Реиндукция: DEXA, VCR №2, LP.

Поддерживающая терапия: 6 недель приема 6-MP + MTX №6 – №4; Реиндукция: DEXA, VCR №2, LP – №3 (см. табл. 3).

Figure 6. Correlation between polychemotherapy and neurological symptoms in patient No. 1.

LP: MTX, ARA-C, DEXA.

Consolidation: 6 weeks on 6-MR; MTX-6; L-asp-6; LP-3; Re-induction: DEXA, VCR-2, LP.

Supportive therapy: 6 weeks on 6-MR + MTX -6 – 4; Re-induction: DEXA, VCR-2, LP-3 (see Table 3).

мира. При обследовании выявлено объемное образование брюшной полости, плеврит справа. Ребенок был переведен в отделение онкогематологии МДГКБ для дообследования и лечения.

При поступлении состояние ребенка – тяжелое. Кахексия, кожные покровы с восковидным оттенком, увеличение всех групп лимфатических узлов. Одышка при движении, в легких – дыхание жесткое, ослаблено в медиальных и отсутствует в нижних отделах справа, там же – притупление перкуторного звука. Живот увеличен в объеме, в мезогастральной области при пальпации болезненность, плотное объемное образование размерами около 12×10 см. В неврологическом статусе общемозговой, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики нет. Проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование. По данным компьютерной томографии с контрастным усилением выявлено объемное образование в брюшной полости и забрюшинном пространстве от брюшного отдела аорты до малого

таза, размерами 101×119×285 мм, гидроторакс, асцит. Выполнена пункция костного мозга, плевральная пункция. По результатам обследования выставлен диагноз: «лимфома Беркитта, IV стадия». Начата ПХТ по протоколу NHL-BFM-2004.

К 6-м суткам лечения отмечался выраженный интоксикационный синдром, явления острой почечной недостаточности на фоне синдрома острого лизиса опухоли, электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия), фиксировались эпизоды повышения артериального давления. Проводилась коррекция электролитных нарушений, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, форсированный диурез. К моменту развития судорог объем опухолевой массы сократился в два раза. Электролитные показатели нормализовались. На 11-е сутки терапии – ухудшение состояния: нарушение сознания в виде заторможенности, нарушения речи, головокружения, гиперсаливации, тахикардии. В динамике отмечено появление пароксизмальных состояний в виде оглушенности,

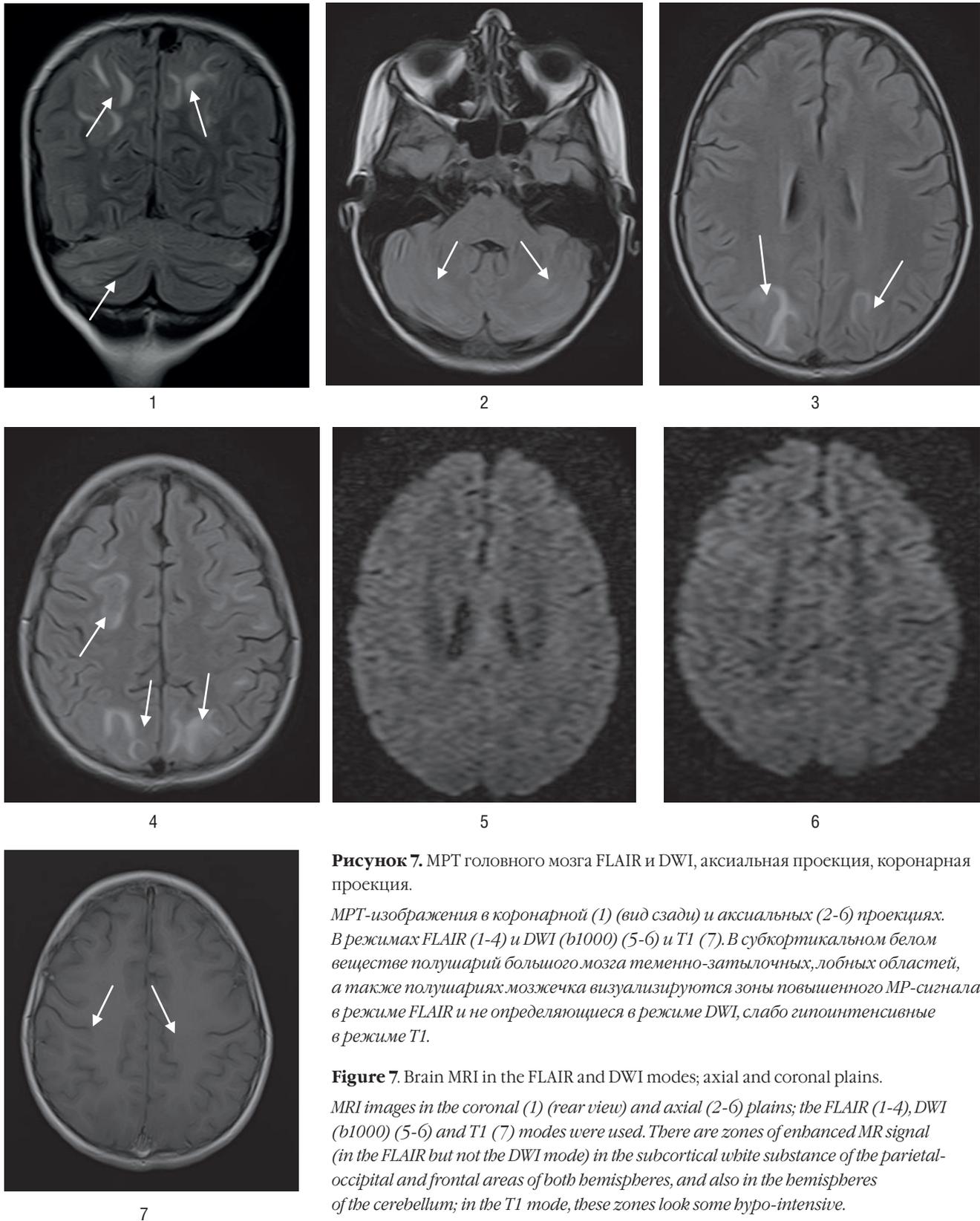


Рисунок 7. МРТ головного мозга FLAIR и DWI, аксиальная проекция, коронарная проекция.

МРТ-изображения в коронарной (1) (вид сзади) и аксиальных (2-6) проекциях. В режимах FLAIR (1-4) и DWI (b1000) (5-6) и T1 (7). В субкортикальном белом веществе полушарий большого мозга теменно-затылочных, лобных областей, а также полушариях мозжечка визуализируются зоны повышенного МР-сигнала в режиме FLAIR и не определяющиеся в режиме DWI, слабо гипоинтенсивные в режиме T1.

Figure 7. Brain MRI in the FLAIR and DWI modes; axial and coronal plains.

MRI images in the coronal (1) (rear view) and axial (2-6) plains; the FLAIR (1-4), DWI (b1000) (5-6) and T1 (7) modes were used. There are zones of enhanced MR signal (in the FLAIR but not the DWI mode) in the subcortical white substance of the parietal-occipital and frontal areas of both hemispheres, and also in the hemispheres of the cerebellum; in the T1 mode, these zones look some hypo-intensive.

миоклоний правого века, ороалиментарных автоматизмов, с присоединением поворота головы и глаз влево. Артериальное давление (АД) – 140/89 мм рт. ст., тахикардия – 134 уд. в мин. В неврологическом статусе: «правосторонняя гемианопсия»? Сглажена правая носогубная складка. Реакция на звук снижена. Девиация

языка влево, миоклонии языка. Пробу по Барре выполняет на счет 10, в конце пробы незначительно опускает левые конечности. Мышечный тонус повышен в правых конечностях. Сухожильные рефлексы с рук средней живости, D≥S; с ног – снижены, симметрично. Спонтанный рефлекс Бабинского справа. Брюшные рефлексы –

отсутствуют, подошвенный рефлекс – снижен с двух сторон. Пароксизмальное состояние купировано введением раствора диазепама. Выполнено ЭЭГ – зарегистрирована продолженная эпилептиформная активность в правой лобно-центрально-височной области. У мальчика сохранялась флюктуация сознания, оролимментарные и амбулаторные автоматизмы. МРТ головного мозга (27.10.2016, фаза циторедукции, 14-е сутки от начала ПХТ) выявлены очаговые субкортикальные изменения белого вещества размерами до 6×13мм, а также аналогичные зоны в правом таламусе до 5×12,5 мм в FLAIR и DWI. С учетом клинической картины, результатов ЭЭГ и МРТ начата терапия вальпроевой кислотой внутривенно, с последующим переходом на пероральный прием. На фоне терапии восстановилось сознание, приступы не повторялись. Но в момент возникновения судорог электролитные нарушения были компенсированы.

По данным нейровизуализации МР-изменения могут быть связаны как с электролитными нарушениями (учитывая эпизод гипонатриемии по типу осмотической демиелинизации – экстрапонтинного миелинолиза, для которой характерно вовлечение юкстакортикального белого вещества, подушек таламуса, височной (гиппокампальной) области), так с энцефалопатией (MELAS-подобное состояние (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) энцефалопатией с инсультоподобными эпизодами и судорогами, что менее вероятно, учитывая клиническую картину и электролитные нарушения).

Диагноз: «лимфома Беркита, IV стадия. Симптоматическая эпилепсия».

Клиническое наблюдение №2. Девочка Л., 9 лет. Жалобы на субфебрильную лихорадку. Получала симптоматическое лечение по месту жительства в течение 20 дней без значительного положительного эффекта. В связи с неэффективностью проводимой терапии была госпитализирована в инфекционное отделение ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой с диагнозом ОРВИ, герпесвирусная инфекция (герпес 6-го типа). В гемограмме выявлена панцитопения, проведена пункционная биопсия костного мозга (бластные клетки – 98%). С диагнозом «острый лейкоз» переведена в отделение онкогематологии МГДКБ. При поступлении – состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, геморрагический синдром представлен экхимозами, петехиями на туловище и конечностях. Увеличение всех групп лимфатических узлов, увеличение печени, селезенки. В неврологическом статусе: сознание ясное, общемозговой, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики нет. После проведения лабораторно-инструментальных исследований ребенку выставлен диагноз: «острый лимфобластный лейкоз, L1-L2 по FAB, VIII-иммунологический вариант с коэкспрессией CD13, t (12;21)». Начато лечение по протоколу ALL-MB-2015 для пациентов группы 12;21 SRG.

На 8-е сутки лечения отмечалась головная боль, на 9-е сутки – возникло пароксизмальное состояние в виде затруднения дыхания, головной боли, нарушения зрения (фотопсии), клоний левой половины лица, горизонтального нистагма; нарушения сознания до оглушения. Данное состояние было купировано введением диазепама, но через 30 мин. повторился судорожный приступ с девиацией головы и глаз влево, горизонтальным нистагмом. Приступ купирован в отделении реанимации севораном. В терапию добавлен карбамазепин. У девочки отмечались нарастающие по интенсивности головные боли. По результатам МРТ головного мозга (17.08.2016 12-е сутки ПХТ, фаза – индукция) в кортикальных отделах полушарий мозга с обеих сторон, преимущественно в височно-теменно-затылочных областях, а также в кортикальных отделах полушарий мозжечка выявляются небольшие разнокалиберные очаги, гиперинтенсивные в режимах FLAIR и DWI. На ЭЭГ зарегистрировано диффузное снижение амплитуды биоэлектрической активности коры головного мозга, дезорганизации основного ритма с преобладанием асинхронной дельта-активности, типичной эпилептической активности не зарегистрировано.

На фоне терапии карбамазепином 400 мг/сут. судорожные приступы купировались. По данным МРТ головного мозга в динамике через 2 мес. изменения регрессировали. Состояние расценено как синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES). Через год при попытке отмены противоэпилептической терапии возобновились фокальные судороги – окулотонические без нарушения сознания. Противосудорожная терапия продолжена (получает карбамазепин пролонгированный 400 мг/сут.). На данной терапии приступы купировались.

Диагноз: «острый лимфобластный лейкоз, L1-L2 по FAB, VIII-иммунологический вариант с коэкспрессией CD13, t (12;21). Симптоматическая эпилепсия».

Обсуждение

Данные о частоте развития эпилепсии в ранние и отдаленные сроки у детей с лимфопролиферативными заболеваниями значительно разнятся. Этиология судорог у педиатрических пациентов с гемобластомами при проведении полихимиотерапии может быть разнообразной: дисметаболические, инфекционные, токсические, ишемические, постгеморрагические. Важнейшей задачей врача является своевременная и корректная трактовка возникающих жалоб, неврологического дефицита и пароксизмальных состояний. Тактика невролога во многом зависит от причин, вызвавших пароксизмальные состояния.

Диагностика пароксизмов и установление их генеза часто затруднительна вследствие минимальной и неспецифической симптоматики. Нарушение сознания различной степени, выраженный церебрастенический и болевой синдромы осложняют трактовку жалоб, часто маскируя эпилептические приступы.

В литературе, посвященной изменениям уровня сознания пациентов с ОЛЛ, встречаются описания бессудорожного эпилептического статуса, как одной из причин нарушения сознания.

В приведенных клинических наблюдениях показано, что в первом случае ЭЭГ-исследование было проведено только на 3-е сутки от момента возникновения нарушения сознания и появления клоний с автоматизмами, которые трактовались как болевая реакция на ПХТ. Начатая противосудорожная терапия привела к нормализации сознания и купированию приступов.

Во втором наблюдении приступы также возникли на фоне активной ПХТ, с исчезновением приступов при добавлении в терапию карбамазепина. Поскольку судороги рассматривались в рамках PRES, то через год была предпринята попытка отмены антиконвульсантов, что привело к срыву ремиссии. Это ставит перед клиницистами еще один сложный вопрос о продолжительности противосудорожной терапии у пациентов с ОЛЛ, судороги у которых были спровоцированными.

Когнитивные проблемы, возникающие при химиотерапии, также могут затруднять трактовку пароксизмальных состояний из-за ограничения коммуникативных возможностей ребенка. В дифференциальной диагностике пароксизмов важная роль отводится ЭЭГ. В настоящее время не существует утвержденных алгоритмов по назначению и продолжительности противосудорожной терапии, рекомендаций по препаратам первой очереди выбора при проведении ПХТ. Для купирования впервые развившегося судорожного приступа рекомендованы бензодиазепины [5].

Токсическое действие химиопрепаратов, их комбинаций, а также антибактериальная и антимикотическая терапия, синдром острого лизиса опухоли, острая почечная недостаточность, электролитные нарушения, последствия лучевой терапии могут приводить к раз-

витию судорожных состояний как на ранних этапах лечения, так и в отсроченный период. В большинстве случаев судороги, возникшие на фоне ПХТ, не требуют постановки диагноза эпилепсии. Иногда же эпилептические приступы, появившиеся в острый период, являются дебютом эпилепсии, требующей назначения длительной антиконвульсантной терапии.

Знание врачом-неврологом особенностей течения лимфопрлиферативных заболеваний, протоколов их лечения, учета токсичности химиопрепаратов и их сочетаний, а также сроков возникновения неврологических нарушений, в зависимости от этапа терапии, позволит врачу своевременно и правильно трактовать появившиеся жалобы, рационально проводить неврологическую сопроводительную терапию и предупредить развитие фармакорезистентной эпилепсии.

Необходимо дальнейшее изучение проблемы возникновения эпилептических приступов у детей, проходящих лечение по поводу ОЛЛ, с выделением наиболее критичных периодов по появлению приступов, формированию оптимального алгоритма обследования для уточнения их этиологии с целью исключения избыточной терапии (противосудорожной). При необходимости назначения антиконвульсантов неврологи должны учитывать преморбидный фон, возраст ребенка, получаемые препараты (ПХТ), данные МРТ и ЭЭГ, а также особенности фармакокинетики и фармакодинамики рекомендуемых противосудорожных препаратов.

Проводимая на базе Центра детской онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» работа по соотношению сроков возникновения эпилептических приступов с фазами ПХТ позволит выявить «критические» периоды, со своевременным проведением ЭЭГ и МРТ головного мозга, дифференцировать состояния, не требующие постановки диагноза эпилепсии и длительного назначения антиконвульсантов.

Литература:

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петров Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М. 2017; 250 с.
- Кузнецова Е. И., Горбачевская Н. Л. Индивидуальный сравнительный анализ ЭЭГ детей с лимфоидными опухолями в оценке нейротоксичности. *Онкопедия-триа*. 2017; 4 (1): 74-81. DOI: 10.15690/opco.v4i1.1687.
- Румянцев А. Г., Масчан А. А., Румянцев Ю. В., Карачунский А. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков. М. 2015. 71 с.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний. Под ред. проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко. М. 2013; 104 с.
- Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самочатова Е. В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М. 2006. 447 с.
- Bhojwani D., Sabin N. D. et al. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (9): 949-959.
- Forster V. J., Frederik W. van Delft, Baird S. F., Mair S., Skinner R., Halsey Ch. Drug interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 78: 1093-1096. DOI 10.1007/s00280-016-3153-0.
- Flott-Rahmel B. et al. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 112-7.
- Aboian M. S., Junna Mi. R., Krecke K. N., Wirrell E. C. Mesial Temporal Sclerosis After Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Pediatric Neurology*. 2009; 41 (3): 226-228.
- Fasano R. E., Bergen D. C. Intractable epilepsy in patients treated for childhood acute lymphocytic leukemia. *Seizure*. 2009; 18 (4): 298-302.
- Rubinstein L. J., Herman M. M., Long T. F., Wilbur J. R. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer*. 1975 Feb; 35 (2): 291-305.
- Slater L. M., Wainer R. A., Serpick A. A. Vincristine neurotoxicity with hyponatremia. *Cancer*. 1969; 23: 122-5.
- Harnicar S., Adel N., Jurcic J. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2009; 15: 175-82.
- Jeng M., Feusner J. Severe vincristine toxicity potentiated by itraconazole therapy in a child with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 21: 329-330.
- Mahapatra M., Kumar R., Choudhry V. P. Seizures as an adverse drug reaction after therapeutic dose of vincristine. *Ann Hematol*. 2007; 86: 153-4.
- Bermúdez M., Fuster J. L., Llinares E., Galera A., Gonzalez C. Itraconazole-related increased vincristine neurotoxicity: case report and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27: 389-92.

References:

1. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrov G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')*] (in Russian)]. Moscow. 2017; 250 s.
2. Kuznecova E. I., Gorbachevskaya N. L. *Onkopediatriya*. 2017; 4 (1): 74-81. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1687.
3. Romyancev A. G., Maschan A. A., Romyanceva Yu. V., Karachunskij A. I. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents [*Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu ostrogo limfoblastnogo lejkoza u detej i podrostkov*] (in Russian)]. Moscow. 2015. 71 s.
4. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. prof. I. V. Poddubnoj, prof. V. G. Savchenko [*Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnyh zabolevanij. Pod rukovodstvom prof. I. V. Poddubnoj, prof. V. G. Savchenko*] (in Russian)]. Moscow. 2013; 104 s.
5. Romyancev A. G., Maschan A. A., Samochatova E. V. Accompanying therapy and infection control in hematological and oncological diseases [*Soprovoditel'naya terapiya i kontrol' infekcij pri gematologicheskikh i onkologicheskikh zabolevaniyah*] (in Russian)]. Moscow. 2006. 447 s.
6. Bhojwani D., Sabin N. D. et al. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (9): 949-959.
7. Forster V. J., Frederik W. van Delft, Baird S. F., Mair S., Skinner R., Halsey Ch. Drug interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 78: 1093-1096. DOI 10.1007/s00280-016-3153-0.
8. Flott-Rahmel B. et al. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 112-7.
9. Aboian M. S., Junna Mi. R., Krecke K. N., Wirrell E. C. Mesial Temporal Sclerosis After Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Pediatric Neurology*. 2009; 41 (3): 226-228.
10. Fasano R. E., Bergen D. C. Intractable epilepsy in patients treated for childhood acute lymphocytic leukemia. *Seizure*. 2009; 18 (4): 298-302.
11. Rubinstein L. J., Herman M. M., Long T. F., Wilbur J. R. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer*. 1975 Feb; 35 (2): 291-305.
12. Slater L. M., Wainer R. A., Serpick A. A. Vincristine neurotoxicity with hyponatremia. *Cancer*. 1969; 23: 122-5.
13. Harnicar S., Adel N., Jurcic J. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2009; 15: 175-82.
14. Jeng M., Feusner J. Severe vincristine toxicity potentiated by itraconazole therapy in a child with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 21: 329-330.
15. Mahapatra M., Kumar R., Choudhry V. P. Seizures as an adverse drug reaction after therapeutic dose of vincristine. *Ann Hematol*. 2007; 86: 153-4.
16. Bermúdez M., Fuster J. L., Llinares E., Galera A., Gonzalez C. Itraconazole-related increased vincristine neurotoxicity: case report and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27: 389-92.

Сведения об авторах:

Щедеркина Инна Олеговна – к.м.н., невролог, руководитель Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». E-mail: schederkina@mail.ru.

Колтунов Игорь Ефимович – д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор, главный врач ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» Тел.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.

Тиганова Ольга Александровна – к.м.н., главный внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения города Москвы, врач гематолог-онколог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», доцент кафедры Госпитальной педиатрии «2 ПФ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.

Кондратчик Константин Леонидович – к.м.н., руководитель центра детской онкологии и гематологии, заведующий отделением онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», доцент кафедры онкологии, гематологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: kondratchik@mail.ru.

Натрусова Наталья Витальевна – невролог, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Тел.: +7 (495) 959-88-00. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.

About the authors:

Schederkina Inna Olegovna – MD, PhD, Neurologist, Head of the Center for the Treatment of Cerebrovascular Diseases in Children and Adolescents, Morozov Children's Clinical Hospital. E-mail: schederkina@mail.ru.

Koltunov Igor Efimovich – MD, Honored Medical Doctor of Russia, Professor, Chief Physician, Morozov Children's Clinical Hospital. Tel.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.

Tiganova Olga Aleksandrovna – MD, PhD, Chief External Oncologist at the Moscow City Department of Healthcare; Hematologist-oncologist, Morozov Children's Clinical Hospital; Associate Professor at the Department of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.

Kondratchik Konstantin Leonidovich – MD, PhD, Head of the Center for Pediatric Oncology and Hematology, Head of the Department of Oncology and Hematology, Morozov Children's Clinical Hospital, Associate Professor at the Department of Oncology, Hematology and Immunology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7 (499) 236-24-02. E-mail: kondratchik@mail.ru.

Natrusova Natalia Vitalevna – MD, Neurologist, Morozov Children's Clinical Hospital. Tel.: +7 (495) 959-88-00. E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru.

Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии?

Бурд С. Г.¹, Лебедева А. В.¹, Рублева Ю. В.¹,
Миронов М. Б.², Красильщикова Т. М.¹

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

² Детский медицинский центр неврологии и педиатрии, Москва
(Проспект Андропова, 13/32, Москва 119021, Россия)

Резюме

В статье представлен литературный обзор применения противозепилептических препаратов при различных формах эпилепсии. Показан сложный диагностический случай юношеской миоклонической эпилепсии и подбора противозепилептической терапии. Результаты данного исследования, а также других авторов показали высокую эффективность и переносимость препаратов вальпроовой кислоты, низкий уровень аггравационного потенциала при всех типах эпилептических приступов.

Ключевые слова

Эпилепсия, противозепилептическая терапия, вальпроаты, Депакин, Депакин-Хроносфера.

Статья поступила: 20.04.2018 г.; в доработанном виде: 22.05.2018 г.; принята к печати: 21.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бурд С. Г., Лебедева А. В., Рублева Ю. В., Миронов М. Б., Красильщикова Т. М. Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии? *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 95-103. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.095-103.

Is there a universal drug for epilepsy?

Burd S. G.¹, Lebedeva A. V.¹, Rubleva Yu. V.¹, Mironov M. B.², Krasilshikova T. M.¹

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

² Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics (13/32 Andropov Avenue, Moscow 101100, Russia)

Summary

The article reviews the use of antiepileptic drugs in various forms of epilepsy. We present a complex case of juvenile myoclonic epilepsy, the diagnostic process and antiepileptic therapy. Our own data and the results of others demonstrated a high efficacy and tolerability of valproate drugs, and a low aggravation potential in all types of epileptic seizures.

Key words

Epilepsy, antiepileptic therapy, valproate, Depakin, Depakin-chronosphere.

Received: 20.04.2018; in the revised form: 22.05.2018; accepted: 21.06.2018.

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

Burd S.G., Lebedeva A.V., Rubleva Yu.V., Mironov M.B., Krasilshikova T.M. Is there a universal drug for epilepsy? *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 95-103. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.095-103. (in Russian).

Corresponding author

Address: 13/32 Andropov Avenue, Moscow 101100, Russia.

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

В фармакотерапии эпилепсии пройден долгий путь, от появления бромидов до новейших антиэпилептических препаратов (АЭП). В настоящее время у неврологов-эпилептологов в арсенале более 24 АЭП [1]. Однако в связи с таким большим выбором противоэпилептических средств неврологи сталкиваются со сложной задачей правильного выбора первого препарата для стартового лечения эпилепсии. Международная противоэпилептическая лига (МПЭЛ, англ. – International League Against Epilepsy, ILAE) в 2013 г. опубликовала новые Рекомендации по выбору АЭП для стартового лечения эпилепсии [2]. Исследования показывают, что у 47% пациентов удается избавиться от эпилептических приступов при правильно подобранном первом препарате в адекватной возрастной дозировке для данной формы эпилепсии [2].

Вместе с тем, при выборе АЭП необходимо учитывать множество факторов, таких как индивидуальные особенности пациента, эмоциональный фон и психические расстройства, коморбидную соматическую патологию, принимаемые лекарственные препараты при сопутствующих заболеваниях и их возможные взаимодействия с противоэпилептическими средствами, биоэтические проблемы и другие аспекты [3].

Следует отметить, что основополагающим принципом в лечении эпилепсии является выбор противоэпилептического препарата строго в соответствии с формой эпилепсии и недопустимость назначения АЭП с высоким риском аггравации приступов [3]. Аггравация – разновидность нежелательных явлений антиэпилептических препаратов, выражающаяся в парадоксальном учащении, утяжелении приступов, и/или появлении новых типов приступов. Однако при первичном обращении к неврологу зачастую не представляется возможным достоверно установить форму эпилепсии (генерализованная, фокальная) и эпилептический синдром. Причинами этому могут быть противоречивые жалобы пациентов, недостаточное обследование, неverifiedированное эпилептогенное поражение головного мозга по данным нейровизуализационного и электроэнцефалографического обследования, стертая клиническая картина.

Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) представляют собой группу генетически детерминированных эпилепсий и проявляются типичными абсансами, миоклоническими приступами и генерализованными тонико-клоническими приступами как изолированно, так и в различных комбинациях. Препаратами первого ряда выбора в лечении идиопатических генерализованных эпилепсий являются вальпроаты (уровень доказательности А при детской абсансной эпилепсии (ДАЭ), уровень доказательности D при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ)), этосуксимид (уровень А при ДАЭ), топирамат (уровень D при ЮМЭ) [2,4]. В настоящее время изучается безопасность и эффективность применения лacosамида и перампанела при ИГЭ [4]. Известно, что карбамазепин может вызывать учащение эпилептических приступов и утяжелять течение идиопатической генерализованной эпилепсии, вплоть до развития эпилептического статуса [5,6].

В 2004 г. российские исследователи опубликовали результаты наблюдения за 202 пациентами с идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсией у детей и подростков, большинство (78%) из которых получали лечение препаратами вальпроевой кислоты (Депакин-хроно) в монотерапии. Продолжительность наблюдения составила 10 лет. Полная медикаментозная ремиссия наблюдалась в 85% случаях. Доказана высокая эффективность вальпроатов при всех формах генерализованных эпилепсий [7].

Фокальная эпилепсия проявляется различными типами эпилептических приступов, обусловленных локальными разрядами в нейронных сетях и включает в себя фокальные, мультифокальные расстройства, а также приступы, ограниченные одним полушарием [8].

При фокальной эпилепсии могут наблюдаться сенсорные, моторные приступы с нарушением и без нарушения сознания и вторично-генерализованные судорожные приступы (билатеральные тонико-клонические приступы).

Фокальная эпилепсия, в зависимости от этиологических факторов, подразделяется на идиопатическую, симптоматическую (структурную) и криптогенную (с неизвестной этиологией).

Структурная фокальная эпилепсия в своей основе имеет тот или иной структурный дефект головного мозга, приводящий к развитию эпилепсии и подтвержденный данными нейровизуализационных методов исследования. Диагноз структурной фокальной эпилепсии основывается на совпадении клинических проявлений приступов, данных ЭЭГ и выявляемых по результатам нейровизуализации патологических изменений головного мозга [9].

Диагноз криптогенной (с неизвестной этиологией) фокальной эпилепсии подразумевает наличие структурной патологии головного мозга, являющейся причиной развития заболевания. Считается, что криптогенная фокальная эпилепсия является симптоматической (структурной). Однако доступными методами нейровизуализации эпилептогенные патологические изменения головного мозга верифицировать не удается.

Согласно рекомендациям ILAE 2013 г., препаратами первого ряда выбора в лечении структурных фокальных эпилепсий у взрослых являются карбамазепин, фенитоин, леветирацетам и зонисамид (уровень А) и препараты вальпроевой кислоты (уровень В); у детей – окскарбазепин (уровень А); карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, топирамат, вальпроевая кислота и вигабатрин (уровень С) [2]. В Российском Национальном руководстве по неврологии [10] существуют рекомендации по лечению эпилепсии: так, у больного с впервые диагностированной эпилепсией лечение может быть начато как с традиционных (как правило, вальпроевая кислота или карбамазепин), так и с новых противоэпилептических препаратов, зарегистрированных для применения в режиме монотерапии (леветирацетам, топирамат, ламотриджин, зонисамид, окскарбазепин, габапентин). При парциальной эпилепсии (с парциальными приступами без вторичной генерализации или вторично-генерализованной) в качестве исходной монотерапии следует применять вальпроевую кислоту, карбамазепин, топирамат, леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, зонисамид. При генерализованных приступах – первично-генерализованных тонико-клонических, абсансах (особенно в сочетании с генерализованными приступами в рамках синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии), миоклонических – препаратом выбора считают вальпроевую кислоту; эффективен ламотриджин. Карбамазепины, окскарбазепин и фенитоин при абсансах и миоклонических приступах противопоказаны. При простых абсансах препаратами выбора считают вальпроевую кислоту или этосуксимид. При недифференцированных приступах следует применять вальпроевую кислоту [10].

При идиопатической (генетической) фокальной эпилепсии данные нейровизуализационных методов исследования не выявляют структурных эпилептогенных поражений, отсутствуют заболевания, которые могли послужить причиной развития эпилепсии.

В основе развития идиопатическая фокальная эпилепсия имеет наследственную предрасположенность к нарушениям созревания головного мозга. К группе доброкачественных фокальных эпилепсий относятся роландическая эпилепсия (РЭ), доброкачественная затылочная эпилепсия, а также другие, более редкие формы, удовлетворяющие двум основным критериям – благоприятный прогноз заболевания со спонтанной ремиссией в пубертатном возрасте, а также отсутствие нарушений в когнитивной сфере [11]. Кроме того, для идиопатических фокальных эпилепсий характерно наличие специфических изменений ЭЭГ – доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД), которые представляют из себя высокоамплитудный пятиточечный диполь с характерными особенностями – региональный и мультирегиональный, латерализованный и диффузный характер, нестойкость локализации эпилептиформной активности, нарастание индекса во время сна и отсутствие четкой корреляции с клиническими проявлениями эпилепсии [12]. Характерными типами приступов при идиопатической фокальной эпилепсии являются фокальные моторные пароксизмы, реже – вторично-генерализованные судорожные приступы (билатеральные тонико-клонические приступы) [13].

В настоящее время мировое эпилептологическое сообщество склоняется к мнению, что можно воздержаться от назначения длительной антиэпилептической терапии в лечении доброкачественной фокальной эпилепсии с центрально-темпоральными спайками и других идиопатических (генетических) фокальных форм эпилепсии. Доводами к этому утверждению может служить доброкачественное течение заболевания, спонтанное выздоровление с возрастом, отсутствие частых и тяжелых приступов у большинства пациентов. Однако в случаях частых и длительных приступов, приступов, возникающих в дневное время, а также, когда приступы пугают родителей и пациента, следует начинать медикаментозную терапию.

Liu M. J. с коллегами в 2017 г. провели сравнительное исследование эффективности антиэпилептической терапии в лечении РЭ. В обсуждении результатов работы авторы отмечают, что у китайских пациентов в лечении роландической эпилепсии наиболее часто назначаются окскарбазепин (ОХС), вальпроевая кислота (VPA) и леветирацетам (LEV), при этом, по их мнению, отмечено, что ОХС, LEV более эффективны, чем VPA [14].

Представляет интерес публикация коллег из Западно-Китайского госпиталя Синьчуаньского Университета в 2014 г., посвященная сравнительному изучению монотерапевтической эффективности LEV и VPA в когорте детей с первично установленной типичной доброкачественной детской эпилепсией с центротемпоральными спайками. Для терапии назначали низкие дозировки указанных

препаратов. В результатах отмечено, что монотерапия как VPA, так и LEV одинаково эффективна в купировании приступов, но VPA проявляли лучшую эффективность, чем LEV, в отношении блокирования эпилептиформной активности. Ни у одного из пациентов не отмечена отмена терапии из-за нежелательных эффектов, что, вероятно, связано с введением низких доз [15].

Сербские врачи в 2011 г. представили клинические случаи высокоэффективного с отсутствием побочных эффектов применения вальпроевой кислоты с быстрым достижением ремиссии у пациентов с роландической эпилепсией [16].

Hughes J. R. в 2011 г. в своей обширной обзорной статье обращает внимание на риски, связанные с негативными эффектами назначения карбамазепина, который может приводить к развитию эпилептического негативного миоклонуса, абсансам и генерализованной пик-волновой активности на ЭЭГ. В окончании статьи автор приходит к выводу, что если лечение планируется пациентам с роландической эпилепсией, то вальпроевая кислота может считаться препаратом выбора [17].

По мнению японского эпилептолога Oguni H. (2011) вальпроевая кислота, наряду с карбамазепином, может являться препаратом первой линии в лечении роландической эпилепсии [18].

Представляет интерес мнение авторитетных эпилептологов о том, что существуют отличия в предпочтениях врачей в выборе препарата первого выбора в лечении РЭ. Так, в Европе, по их мнению, чаще назначаются вальпроаты, тогда как в США более предпочитают карбамазепины [19].

В исследовании, посвященном изучению роландической эпилепсии, отечественные авторы показали, что при применении карбамазепина возникает необходимость более длительных сроков медикаментозной терапии для достижения ремиссии, по сравнению с вальпроатами [20]. В выводах ученые предлагают вальпроевую кислоту в качестве препарата первого выбора в лечении данного синдрома.

В тяжелых случаях течения доброкачественной затылочной эпилепсии первоописатель данной формы P. Panayiotopoulos с соавт. предлагают препаратами выбора карбамазепин (CBZ) или производные вальпроевой кислоты. При этом отмечается возможность аггравации атонических приступов и абсансов на фоне приема CBZ при данной форме [21].

В настоящее время, согласно новой Международной классификации эпилепсии ILAE 2017 г., также выделяют формы «неуточненной эпилепсии» [22]. Данный термин используется в тех случаях, когда диагноз эпилепсии не вызывает сомнения, но врач не может установить тип эпилепсии (фокальная или генерализованная) вследствие ряда причин – отсутствие или неинформативность данных электроэнцефалографического исследования, недостаточный объем информации о пациенте. Кроме того, следует

учитывать возможность сочетания двух форм эпилепсии у одного пациента.

Проявлениями идиопатических эпилепсий могут быть как генерализованные приступы – типичные абсансы, миоклонические приступы, генерализованные тонико-клонические приступы, так и фокальные – изолированная зрительная аура, вегетативно-висцеральные пароксизмы, фокальные моторные и вторично-генерализованные приступы [13]. Большая разнородность пароксизмов при идиопатической эпилепсии объясняет сложности дифференциальной диагностики с криптогенной и симптоматической эпилепсией в ряде случаев. Ситуация усугубляется в случаях неуточненных форм эпилепсии и неуточненных приступах и при подозрении на сочетание нескольких форм эпилепсии у одного пациента.

Вместе с тем, следуя рекомендациям ILAE при возникновении двух и более неспровоцированных эпилептических приступов, особенно в случаях частых приступов, невролог становится перед проблемой по назначению стартовой противоэпилептической терапии.

В связи с этим актуальным становится вопрос о выборе первого антиэпилептического препарата для лечения эпилепсии.

В практической деятельности неврологов широкого профиля в РФ в большинстве случаев (до 70–90%) наиболее назначаемыми препаратами являются блокаторы натриевых каналов (карбамазепин) – препараты с узким спектром действия и высоким аггравационным потенциалом в отношении генерализованных приступов [3]. Мишенью воздействия карбамазепина являются фокальные и билатеральные тонико-клонические приступы (вторично генерализованные) [2], однако, при ошибочной дифференциальной диагностике с генерализованными приступами (абсансами, эпилептическом миоклонусе, генерализованными судорожными приступами) применение блокаторов натриевых каналов приводит к утяжелению течения эпилепсии и аггравации приступов [5,6].

Genton P. с соавт. (2000) проводили наблюдение за 28 пациентами с ювенильной миоклонической эпилепсией, которым в результате ошибочной дифференциальной диагностики с фокальной эпилепсией был назначен карбамазепин. У 19 (68%) из них отмечалось учащение эпилептических приступов, включая развитие эпилептического статуса у двух пациентов. У 4 (14%) отмечалась положительная динамика, из них в двух случаях в комбинированной терапии карбамазепина с вальпроатами, и вальпроатов с фенобарбиталом [5].

Группа французских ученых в ретроспективном анализе выявили 14 пациентов в возрасте 15–46 лет с зарегистрированным эпилептическим статусом в анамнезе, которым ошибочно диагностировали криптогенную фокальную эпилепсию [6]. Все боль-

ные данной группы получали лечение карбамазепином, из них семеро в режиме монотерапии, семеро – в политерапии в сочетании с фенитоином (PHT), вигабатрином (VGB) или габапентином (GBP). При дальнейшем обследовании у всех пациентов диагностирована идиопатическая эпилепсия, из них в шести случаях – юношеская абсансная эпилепсия, в четырех – юношеская миоклоническая эпилепсия, в двух – эпилепсия с grand mal при пробуждении (EGMA), и детская абсансная эпилепсия – у двух пациентов. У всех исследуемых данной группы отмечалось аггравация приступов после назначения карбамазепина и полный контроль над приступами после отмены карбамазепина и коррекции противоэпилептической терапии.

У пациентов пожилого возраста необходимо учитывать влияние карбамазепина на кардиальную функцию и возможное усугубление имеющихся нарушений сердечного ритма и проводимости [23,24]. Также следует принимать во внимание потенциальные фармакокинетические взаимодействия между противоэпилептическими препаратами с механизмом действия блокады натриевых каналов и лекарственными препаратами, назначенными в связи с сопутствующей соматической патологией у лиц пожилого возраста.

Bruun E. с соавт. (2017) провели исследование по выявлению частоты возможных клинически значимых межлекарственных взаимодействий (класса C и D) у 529 пожилых пациентов (старше 65 лет) с недавно диагностированной эпилепсией и стартовым назначением одного из трех наиболее часто применяемых противоэпилептических препаратов в монотерапии у данной группы исследуемых – карбамазепина, окскарбазепина, вальпроевой кислоты [25]. Кроме того, проанализированы данные у 1081 пациента старше 65 лет, кому выписывался противоэпилептический препарат в режиме монотерапии. Учитывалась сопутствующая соматическая патология (артериальная гипертензия, дислиппротеинемия, коронарная недостаточность, ишемический инсульт). Отмечен факт полипрагмазии у 27% исследуемых пациентов (одновременный прием более 10 препаратов). При стартовой терапии карбамазепином у 52 пациентов (32%) было одно взаимодействие класса C или класса D, а у 51 (31%) выявлено два или более взаимодействия C или D. Только у 2% исследуемых со стартовой терапией препаратами вальпроевой кислоты возникло взаимодействие класса C. При использовании окскарбазепина в качестве базового препарата не зарегистрировано взаимодействия класса C или класса D. Наибольший риск клинически значимых фармакокинетических взаимодействий (класс C и D) показал карбамазепин с препаратами из группы дигидропиридиновых кальциевых блокаторов, статинов, варфарина и психотропными препаратами (рисперидоном) и диазепамом. Таким образом, назначе-

ние карбамазепина нежелательно при приеме вышеуказанных лекарственных препаратов.

Следует отметить, что зачастую поводом для обращения к epileптологу является впервые возникший генерализованный судорожный приступ, при этом миоклонии и абсансы остаются нераспознанными, так как пациент и родственники пациентов могут не уделять им внимания или относить данные состояния к неэпилептическим. И только при дальнейшем детальном дообследовании с проведением видео-ЭЭГ-мониторинга удается установить эпилептический генез пароксизмальных состояний.

В связи с этим в случаях сомнения в форме эпилепсии при подозрении сочетания структурных фокальных и генерализованных форм эпилепсии, при отсутствии адекватной электро-клинической и нейровизуализационной картины, а также при неклассифицируемых приступах, лечение следует назначать с препаратов с широким спектром действия с наименьшим риском аггравации, к которым относятся вальпроаты [3].

Препараты вальпроевой кислоты эффективны при всех типах приступов, обладают широким спектром действия и не вызывают аггравации генерализованных приступов. Механизм действия вальпроатов связан с увеличением содержания в головном мозге тормозного нейромедиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), преимущественно путем ингибирования фермента ГАМК-трансферазы, метаболизирующего ГАМК. Вальпроаты ингибируют цитохром P450 и повышают уровень АЭП, которые метаболизируются через эту систему (в частности карбамазепина и ламотриджина). Одним из представителей препаратов вальпроевой кислоты является Депакин производства французской фармацевтической компании Sanofi. Депакин доступен в различных формах – таблетированной, в форме гранул, в форме сиропа для приема внутрь.

Клинический пример 1.

Пациент И., 18 лет, при первичном обращении к неврологу epileптологу предъявлял жалобы на приступы с потерей сознания, судорогами, прикусом языка, преимущественно утром после пробуждения, провоцирующиеся депривацией сна с нерегулярной частотой – от 1-2 раз в месяц до нескольких раз в неделю.

Анамнез: роды от 2-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные, по шкале Апгар – 8-9 баллов. Наследственность по эпилепсии отягощена – у двоюродной сестры эпилепсия. Фебрильные судороги, ЧМТ, нейроинфекции в анамнезе отрицает.

Дебют эпилепсии – в 17 лет, когда возник первый генерализованный судорожный приступ утром после пробуждения; второй приступ – через 2 недели. По СМП госпитализирован в стационар, на ЭЭГ эпилептиформной активности не выявлено. Проведено КТ головного мозга – патологических изменений не выявлено. Диагностирована криптогенная фокаль-

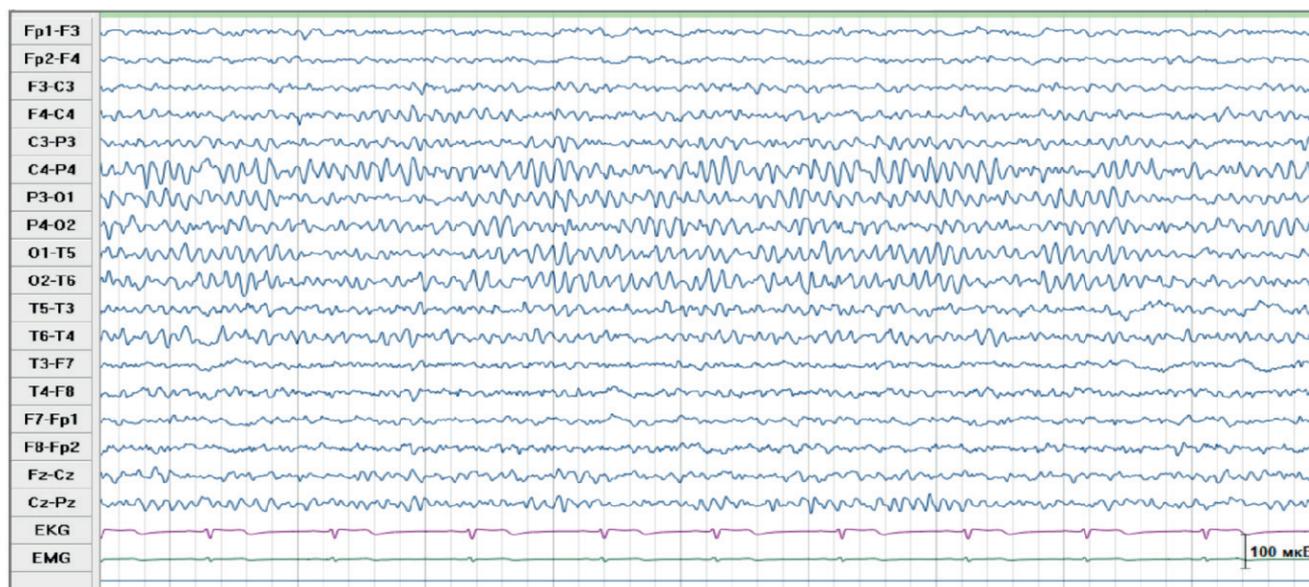


Рисунок 1. В состоянии пассивного бодрствования регистрируется альфа-ритм частотой 10 Гц. Эпилептиформной активности не выявлено.

Figure 1. In the passive waking state, an alpha rhythm with a frequency of 10 Hz is recorded. No epileptiform activity was detected.

ная эпилепсия, назначен карбамазепин в дозе 200 мг 3 раза в день. После выписки из стационара отмечалось учащение генерализованных судорожных приступов до нескольких раз в неделю.

Пациент обратился к неврологу-эпилептологу по месту жительства для коррекции терапии. При осмотре – соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе: очаговой неврологической

симптоматики не выявлено. При проведении рутинного ЭЭГ-исследования эпилептиформных изменений не выявлено (**рис. 1**).

При проведении ночного видео-ЭЭГ-мониторинга:

В состоянии бодрствования регистрируется эпилептиформная активности в виде спайков, острых волн, комплексов пик-, полипик-волна, острая-медленная волна, представленная короткими диффузными

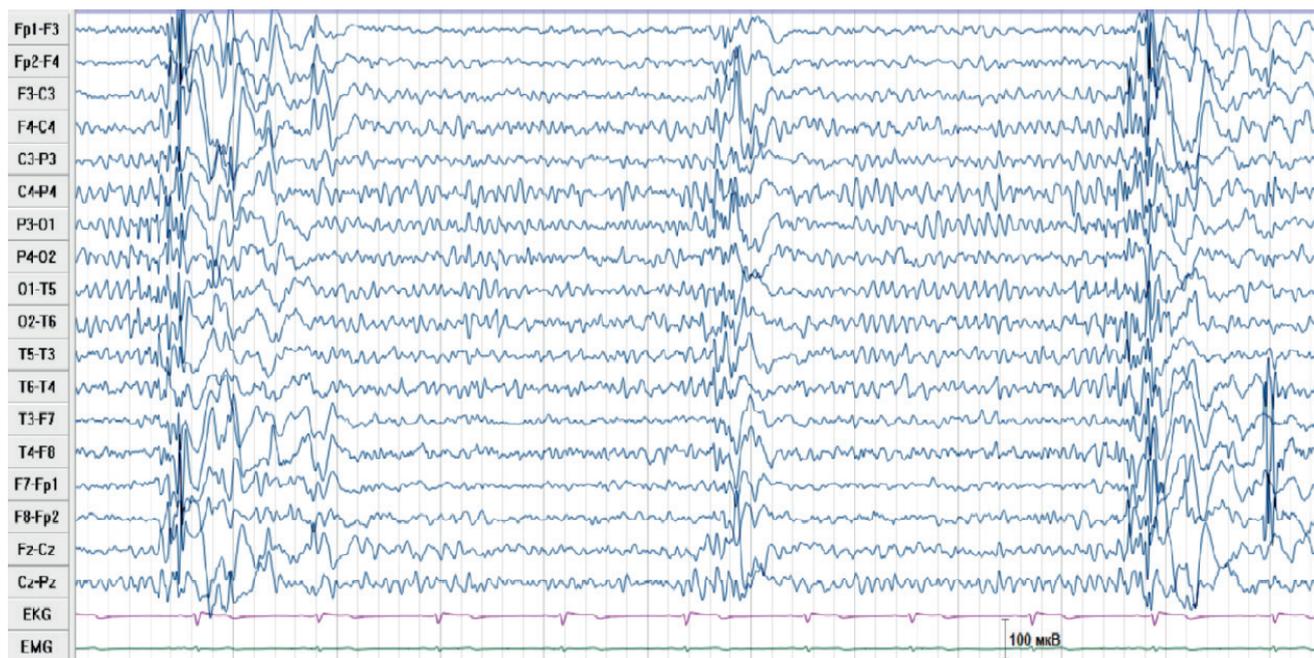


Рисунок 2. В состоянии бодрствования регистрируются диффузные разряды комплексов пик-, полипик-волна.

Figure 2. In the waking state, diffuse discharges of the spike- and polyspike-wave complexes are recorded.

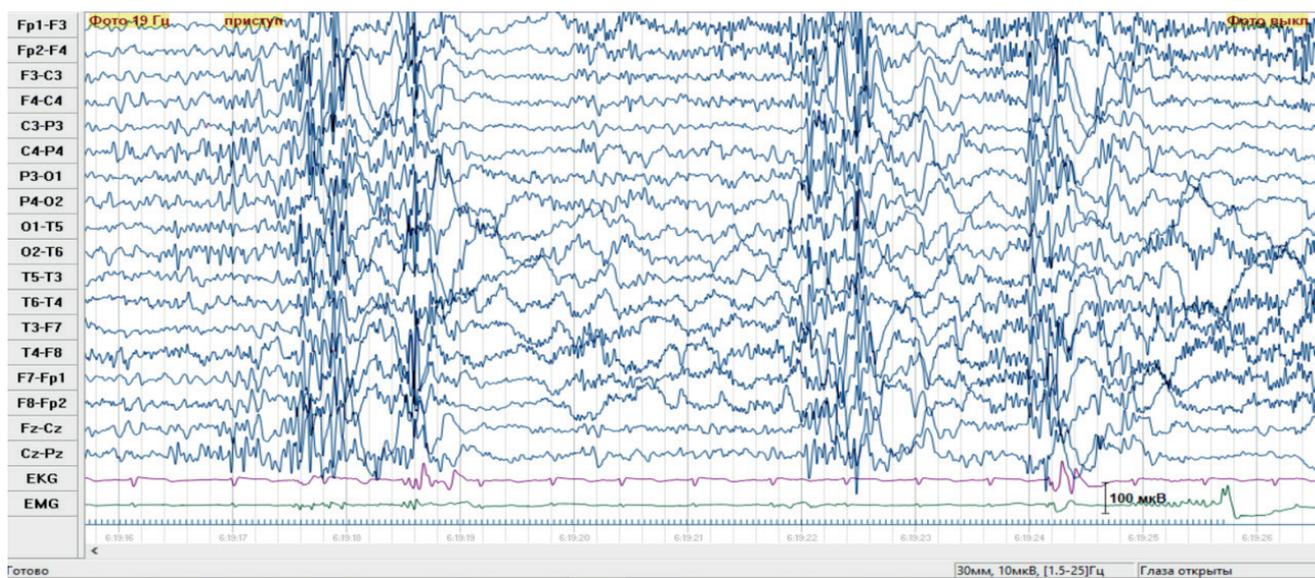


Рисунок 3. В ходе записи утреннего бодрствования зарегистрированы миоклонические приступы, сопровождавшиеся на ЭЭГ появлением диффузных разрядов комплексов пик-, полипик-волна, острая-медленная волна.

Figure 3. During the morning waking, myoclonic seizures and EEG-recorded diffuse discharges of the spike-, polyspike-wave, and acute-slow wave complexes were detected.

ми разрядами различной степени билатеральной синхронизации, амплитудой до 300 мкВ, отмечается региональное начало в задних отделах и амплитудное преобладание в лобно-центральных областях (**рис. 2**).

В ходе записи утреннего бодрствования зарегистрированы эпизоды в виде внезапных коротких аритмичных вздрагиваний туловища и конечностей (больше выраженных в верхних конечностях).

На ЭЭГ в данный момент отмечалось появление диффузных разрядов спайков, острых волн, комплексов пик-, полипик-волна, острая-медленная волна, амплитудой до 300 мкВ.

С учетом клинико-электроэнцефалографических коррелятов данное событие можно расценить в рамках эпилептического миоклонуса (**рис. 3**).

На основании полученных данных выставлен диагноз: «идиопатическая генерализованная эпилепсия. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)».

При детальном расспросе выяснено, что миоклонические приступы в виде внезапных вздрагиваний в руках, туловище пациент впервые стал отмечать в возрасте 15 лет. Однако поводом для обращения к специалисту и начала противоэпилептической терапии стало появление генерализованных судорожных приступов более чем через 2 года от начала возникновения миоклонических приступов.

Была проведена отмена карбамазепина и назначена вальпроевая кислота в гранулах (Депакин-Хроносфера) в дозе 1000 мг в сут., вследствие чего был достигнут частичный эффект в виде урежения частоты генерализованных судорожных приступов до 1 раза в 2 месяца. После увеличения дозы Депакина-Хроносферы до 1500 мг в сут. отмечалось купирование приступов при удовлетворительной переносимости терапии.

Литература:

- Sankaraneni R., Lachhwani D. Antiepileptic drugs – a review. *Pediatr Ann.* 2015; 44(2): e36-42. DOI: 10.3928/00904481-20150203-10.
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of AED efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizure and syndromes. *Epilepsia.* 2013; 54 (3): 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.
- Резолюция Национального Научного Совета Экспертов в «Определение возможностей повышения уровня ремиссии у пациентов с парциальной формой эпилепсии». *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (3): 73-76.
- Coppola G., Piccorossi A., Operto F.F., Verrotti A. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18 (9): 925-936. DOI: 10.1080/14656566.2017.1328499.
- Genton P., Gelisse P., Thomas P., Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology.* 2000; 55:1106-9. DOI:10.1212/WNL.55.8.1106.
- Thomas P., Valton L., Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain.* 2006; 129:1281-92. DOI:10.1093/brain/awl047.
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Вальпроат натрия (Депакин) в достижении ремиссии у больных идиопатической генерализованной эпилепсией (долгосрочный катамнез). *Неврологический журнал.* 2004; 4: 34-39.
- Engel J. Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia.* 2006; 47 (9): 1558-1568.
- Власов П.Н. Алгоритмы диагностики и терапии эпилепсии у взрослых в поликлинических условиях. *Фарматека.* 2006; (7): 96-104.
- Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. *Неврология. Национальное руководство, 2-е издание, переработанное и дополненное.* М. 2018; с. 414.

11. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. М. 2008; 223 стр.
12. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. 2004; М. 277-288.
13. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Частота встречаемости различных форм идиопатической фокальной эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3: 33-37.
14. Liu M.J., Su X.J., Md X.S., Wu G.F., Zhang Y.Q., Gao L., Wang W., Liao J.X., Wang H., Mai J.N., Gao J.Y., Shu X.M., Huang S.P., Zhang L., Zou L.P. Clinical features of benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes in chinese children. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan; 96 (4): e5623. DOI: 10.1097/MD.00000000000005623.
15. Xiao F., An D., Deng H., Chen S., Ren J., Zhou D. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Seizure*. 2014 Oct; 23 (9): 756-61. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.06.006. Epub 2014 Jun 21.
16. Skrijelj F., Sokić D. Dilemmas in diagnostics and therapy of rolandic epilepsy. *Vojnosanit Pregl*. 2011; 68 (6): 526-8.
17. Hughes J.R. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav*. 2010 Nov; 19 (3): 197-203. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.07.018. Epub 2010 Aug 24.
18. Oguni H. Treatment of benign focal epilepsies in children: when and how should be treated? *Brain Dev*. 2011 Mar; 33 (3): 207-12. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.10.024. Epub 2010 Nov 20.
19. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007 Dec; 9 (4): 353-412. DOI: 10.1684/epd.2007.0144.
20. Хомякова С.П., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Алиханов А.А. Диагностика и лечение роландической эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999; 99 (3): 16-21.
21. Panayiotopoulos C.P., Bureau M., Caraballo R.H., Bernardina B.D., Valeta T. Idiopathic focal epilepsies in childhood. In: Bureau M., Genton P., Dravet C., et al (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 5th with video*. Montrouge, France; John Libbey Eurotext; 2012; 217-254.
22. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г. др. Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической 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.
23. Saetre E., Abdelnoor M., Amlie J. P., Tossebro M., Perucca E., Taubøll E., Anfinson, J. Isojärvi O. G., 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.
24. Svalheim S., Aurlien D., Amlie J.P., Gjerstad L., Taubøll E. Signal-averaged and standard electrocardiography in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012; 25 (4): 543-5.
25. Bruun E., Virta L.J., Kälviäinen R., Keränen T. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017 Aug; 73: 71-76. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.022.

References:

1. Sankaraneni R., Lachhwani D. Antiepileptic drugs – a review. *Pediatr Ann*. 2015; 44(2): e36-42. DOI: 10.3928/00904481-20150203-10.
2. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of AED efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizure and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54 (3): 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.
3. Coppola G., Piccorossi A., Operto F.F., Verrotti A. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18 (9): 925-936. DOI: 10.1080/14656566.2017.1328499.
4. Resolution of the National Scientific Council of Experts in "Determining the possibility of increasing remission in patients with partial epilepsy" *Epilepsy and paroxysmal conditions. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (3): 73-76.
5. Genton P., Gelisse P., Thomas P., Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology*. 2000; 55:1106-9. DOI:10.1212/WNL.55.8.1106.
6. Thomas P., Valton L., Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006; 129:1281-92. DOI:10.1093/brain/awl047.
7. Muhin K.Yu., Petruhin A.S., Mironov M.B. Valproate sodium (Depakin) in achieving remission in patients with idiopathic generalized epilepsy (long-term catamnesis). *The neurological journal / Neurologicheskii zhurnal* (in Russian). 2004; 4: 34-39.
8. Engel J. Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*. 2006; 47 (9): 1558-1568.
9. Vlasov P.N. Algorithms for the diagnosis and treatment of epilepsy in adults in outpatient conditions (in Russian). *Farmateka*. 2006; (7): 96-104.
10. Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. Neurology. National leadership, 2nd edition, revised and supplemented [*Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo, 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe* (in Russian)]. Moscow. 2018; s. 414.
11. Muhin K.Yu., Petruhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Reference guide for doctors [*Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. Spravochnoe rukovodstvo dlya vrachev* (in Russian)]. Moscow. 2008; 223 s.
12. Muhin K.Yu., Petruhin A.S., Gluhova L.Yu. Benign epileptiform disorders of childhood and their specificity. *Epilepsy: atlas of electro-clinical diagnosis [Dobrokachestvennye epileptiformnye narusheniya detskogo vozrasta i ih spetsifichnost'. Epilepsiya: atlas elektro-klinicheskoy diagnostiki* (in Russian)]. 2004; Moscow. 277-288.
13. Muhin K.Yu., Mironov M.B. Frequency of occurrence of various forms of idiopathic focal epilepsy in children. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2011; 3: 33-37.
14. Liu M.J., Su X.J., Md X.S., Wu G.F., Zhang Y.Q., Gao L., Wang W., Liao J.X., Wang H., Mai J.N., Gao J.Y., Shu X.M., Huang S.P., Zhang L., Zou L.P. Clinical features of benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes in chinese children. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan; 96 (4): e5623. DOI: 10.1097/MD.00000000000005623.
15. Xiao F., An D., Deng H., Chen S., Ren J., Zhou D. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Seizure*. 2014 Oct; 23 (9): 756-61.

- DOI: 10.1016/j.seizure.2014.06.006.
Epub 2014 Jun 21.
16. Skrijelj F., Sokić D. Dilemmas in diagnostics and therapy of rolandic epilepsy. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68 (6): 526-8.
17. Hughes J.R. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav.* 2010 Nov; 19 (3): 197-203. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.07.018. Epub 2010 Aug 24.
18. Oguni H. Treatment of benign focal epilepsies in children: when and how should be treated? *Brain Dev.* 2011 Mar; 33 (3): 207-12. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.10.024. Epub 2010 Nov 20.
19. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord.* 2007 Dec; 9 (4): 353-412. DOI: 10.1684/epd.2007.0144.
20. Homyakova S.P., Muhin K.YU., Petruhin A.S., Alihanov A.A. Diagnosis and treatment of Rolandic epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova / Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov* (in Russian). 1999; 99 (3): 16-21.
21. Panayiotopoulos C.P., Bureau M., Caraballo R.H., Bernardina B.D., Valeta T. Idiopathic focal epilepsies in childhood. In: Bureau M., Genton P, Dravet C., et al (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 5 th with video.* Montrouge, France; John Libbey Eurotext; 2012; 217-254.
22. Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G. et al. ILAE Classification of the epilepsies : the 2017 revision and update. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
23. Saetre E., Abdelnoor M., Amlie J. P., Tossebro M., Perucca E., Taubøll E., Anfinson, J., Isojärvi O. G., 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.
24. Svalheim S., Aurlien D., Amlie J.P., Gjerstad L., Taubøll E. Signal-averaged and standard electrocardiography in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2012; 25 (4): 543-5.
25. Bruun E., Virta L.J., Kälviäinen R., Keränen T. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 Aug; 73: 71-76. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.022.

Сведения об авторах:

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

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова; «НИИОЗММ ДЗМ». E-mail: av_lebedeva@mail.ru.

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

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

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

About the authors:

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

Lebedeva Anna Valeryanovna – MD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University; Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department. E-mail: av_lebedeva@mail.ru.

Mironov Mikhail Borisovich – PhD, Head of the Laboratory of Video EEG-Monitoring at the Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics, Prospect Andropova, 13/32, Moscow, Russia, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

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

Krasilshchikova Tatyana Mikhailovna – Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.



ПОЗДРАВЛЯЕМ!

**За заслуги в сфере здравоохранения, развития
медицинской науки и многолетнюю
добросовестную работу наградить**

ОРДЕНОМ ДРУЖБЫ

АВАКЯНА Гагика Норайровича – профессора федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», город Москва

Указ Президента РФ №118 от 26 марта 2018 – Президент России
О награждении государственными наградами Российской Федерации

Редакционная коллегия журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния»