

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №3

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 646-54-05, эл. почта: info@irbis-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. Громот**

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. Маждидова** (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	
Сорокина Н. Д., Перцов С. С., Селицкий Г. В. <i>Высококачественная биоэлектрическая активность головного мозга в диагностике эпилепсии</i>	6
Федин А. И., Старых Е. В., Баранова О. А., Чеканов А. В., Торшин Д. В. <i>Влияние эпилепсии в молодом возрасте на состояние сосудистого эндотелия</i>	14
Заваденко А. Н., Медведев М. И., Дегтярева М. Г., Рогаткин С. О., Заваденко Н. Н. <i>Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста</i>	19
Китаева В.Е., Котов А. С. <i>Эффективность лечения пациентов с длительным течением медиальной височной эпилепсии</i>	31
Ларькин В. И., Стельмах Н. С. <i>Особенности течения эпилепсии у больных с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции с низким ликворо-краниальным индексом</i>	38
Одинцова Г. В., Александров М. В., Улитин А. Ю., Колотева А. В. <i>Влияние длительности заболевания на течение эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля</i>	44
Клинический случай	
Мионов М. Б., Чебаненко Н. В., Быченко В. Г., Рублева Ю. В., Бурд С. Г., Красильщикова Т. М. <i>Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ на примере клинических случаев дизиготных близнецов</i>	52
Обзор литературы	
Белоусова Е. Д., Школьникова М. А. <i>Внезапная смерть и генетические эпилептические энцефалопатии: роль нейрокардиальных генов</i>	63
Резолюция	
Резолюция по итогам Форума экспертов по применению перампанела в условиях повседневной клинической практики в России	71
Леонид Ростиславович Зенков: воспоминания коллег	
Карлов В.А. <i>Эволюция Л.Р. Зенкова. Л.Р. Зенков и эпилепсия как модель для изучения функциональной организации ЦНС</i>	79
Памяти Леонида Ростиславовича Зенкова (10.09.1938-26.02.2012)	87

Руководитель проекта – Е. В. Дижевская
Шеф-редактор – Е. Н. Стойнова
Выпускающий редактор – Н. А. Рамос

Издатель: ООО «Ирбис»
Член Ассоциации
Научных Редакторов
и Издателей (АНРИ)
Тел. (495) 649-54-95

Зарегистрирован в Государственном Комитете РФ по печати
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-34885
Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов.
Передача материалов номера без письменного разрешения редакции запрещена.

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

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

www.epilepsia.su;
e-mail: info@irbis-1.ru
Адрес редакции:
125190, Москва,
Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66

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

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.su>. 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**Member 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.ru

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

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	
Sorokina N. D., Pertsov S. S., Selitsky G. V. <i>High-frequency bioelectrical activity of the brain in the diagnosis of epilepsy</i>	6
Fedin A. I., Starykh E. V., Baranova O. A., Chekanov A. V., Torshin D. V. <i>Characteristics of vascular endothelium in young patients with epilepsy</i>	14
Zavadenko A. N., Medvedev M. I., Degtyareva M. G., Rogatkin S. O., Zavadenko N. N. <i>Causes of neonatal seizures in infants of different gestational age</i>	19
Kitaeva V. E., Kotov A. S. <i>Treatment of patients with prolonged course of medial temporal epilepsy</i>	31
Larkin V. I., Stelmakh N. S. <i>Course of epilepsy in patients with clinical manifestations of cranio-cerebral imbalance and a low scf-cranial index</i>	38
Odintsova G. V., Aleksandrov M. V., Ulitin A. Yu., Koloteva A. V. <i>Duration of epilepsy and severity of the disease in neurosurgical patients</i>	44
Case study	
Mironov M. B., Chebanenko N. V., Bychenko V. G., Rubleva Yu. V., Burd S. G., Krasilshikova T. M. <i>Comorbidity of infantile cerebral palsy and benign epileptiform EEG discharges of childhood in dizygotic twins</i>	52
Review article	
Belousova E. D., Shkolnikova M. A. <i>Sudden unexpected death in genetic epileptic encephalopathies: a role of neurocardiac genes</i>	63
Resolution	
Resolution of the Expert Forum on the use of perampanel in routine clinical practice in Russia	71
Leonid Rostislavovich Zenkov: colleagues' reflections	
Karlov V. A. <i>Evolution of L.R. Zenkov. Epilepsy as a model for studying the CNS function</i>	79
In memory of Leonid Rostislavovich Zenkov (10.09.1938-26.02.2012)	87

Project-manager – E.V. Digevskaya

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, Russia

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

The certificate on registration ПИ № ФС77-34885

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

Post-graduate students can publish their articles free
of charge.

The editor accepts no responsibility for the content
of the advertising materials.

The opinions of the authors are nor necessarily shared
by the editors.

Дорогие коллеги!

В 3-м номере журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» представляем научные статьи, обзоры по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению эпилепсий и эпилептических синдромов.

В рубрике «Оригинальные статьи» представлены возможности гамма-ритма как гамма-диапазона (стандартная ЭЭГ), так и высокочастотных (100-1000 Гц) и сверх частотных осцилляций (более 1000 Гц), которые являются высокоинформативными маркерами эпилептического очага (*Сорокина Н.Д. и соавт.*). Проанализированы особенности ассоциированности высокочастотной активности с эпилептиформной активностью, ее роли в запуске эпилептического приступа. Изучение высокочастотной биоэлектрической активности головного мозга представляет интерес для совершенствования метода электроэнцефалографической дифференциальной диагностики эпилепсии.

В статье *Федина А.И. и соавт.* проведена оценка изменения сосудов головного мозга у пациентов молодого возраста с фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсией. Полученные авторами данные свидетельствуют об изменении функции эндотелия при эпилепсии у пациентов молодого возраста.

Результаты анализа пациентов с медиальной височной эпилепсии (МВЭ), показали, что в 48,4% случаев лекарственная терапия неэффективна, особенно в случаях раннего дебюта и при выявлении эпилептогенного очага в медиальной височной области, по результатам ЭЭГ/МРТ исследований (*Китаева В.Е., Котов А.С.*). При неэффективности лекарственной терапии предлагается направлять больных на дообследование и решение вопроса о хирургическом лечении.

Ретроспективный анализ когорты прооперированных пациентов с эпилепсией (*Одинцова Г.В. и соавт.*) показал, что 77% из них страдали эпилепсией до поступления в нейрохирургический стационар уже более 10 лет, а 41% – более 20 лет. Преобладала височная локализация у 71% и экстратемпоральная – у 29% пациентов соответственно. У всех больных приступы возникали чаще одного раза в месяц, причем более чем у 80% – не реже раза в неделю. У 58% наблюдалась тенденция к тяжелому течению приступов со вторичной генерализацией, более чем в 30% – тенденция к серийному течению приступов. В 40% случаев регистрировалась билатеральная эпилептическая активность на ЭЭГ. Полученные данные могут быть полезными для определения оптимальных сроков хирургического лечения.

При обследовании детей с неонатальными судорогами (НС) следует учитывать вероятность генетических заболеваний, прежде всего при отсутствии очевидных причин раннего поражения ЦНС (*Заваденко А.Н. и соавт.*). В настоящее время, согласно данным исследования, возрастают возможности таргетной терапии при эпилептических синдромах генетической природы. Рас-



сматриваются перспективы применения леветирацетама у детей с НС и ранними формами эпилепсии.

Синдром внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP – Sudden unexpected death in epilepsy) является одной из основных причин летальности при этом заболевании (*Белоусова Е.Д., Школьников М.А.*). Особенно высок риск SUDEP при генетических эпилептических энцефалопатиях (ЭЭ), что объясняется существованием «нейрокардиальных» генов, одновременно вызывающих и эпилепсию, и жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма. Выявленные у пациентов в межприступном периоде нарушения ритма сердца должны мониторироваться и, при необходимости, лечиться медикаментозно или интервенционно. Вероятно, что такое наблюдение и своевременная терапия могут существенно повлиять на прогноз и выживание пациентов с генетическими эпилептическими энцефалопатиями.

Представляем материалы заседания Форума экспертов (Москва, 21.07.2018) по выработке единой концепции применения перампанела в повседневной клинической практике в России.

Две статьи номера в рубрике «Леонид Ростиславович Зенков: воспоминания коллег» посвящены воспоминаниям и научному вкладу неординарного человека и крупного ученого, выдающегося отечественного эпилептолога, невролога, клинического нейрофизиолога, члена Редакционной коллегии журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» Л. Р. Зенкова (к 80-летию со дня рождения).

С наилучшими пожеланиями,

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

Создано новое лекарство против эпилепсии

Через несколько лет люди с резистентной к лекарствам эпилепсией смогут принимать новый препарат для подавления судорог только при необходимости, то есть примерно так, как сегодня люди с головной болью пьют обезболивающие. Во всем мире примерно 50 млн человек страдает эпилепсией. Из них только 70% хорошо отвечают на противосудорожные препараты (ПЭП). После 2-5 лет успешного лечения препараты могут быть отменены у 70% детей и 60% взрослых без последующих обострений. При этом миллионы больных, которые не отвечают на медикаментозную терапию, в ряде случаев должны пройти хирургическое лечение.

Исследователи из Университетского колледжа Лондона в Великобритании уверены, что новый противосудорожный препарат, который может приниматься «по необходимости», станет настоящим спасением для этих 30% больных, не отвечающих на стандартный набор препаратов. Новое лечение, которое пока проверяли только на грызунах, делает нервные клетки более чувствительными к определенным веществам в мозге, которые в норме неактивны. Ведущий автор исследования, разработчик новой терапии профессор Дмитрий Куллманн из Института Неврологии Университетского колледжа Лондона, поясняет механизм работы своего препарата: «Сначала мы вводим модифицированный вирус в область мозга, откуда начинается судорожная активность. Вирус дает инструкции мозговым клеткам производить протеин, который активируется веществом CNO (клозапин-N-оксидом). Это вещество можно принимать в виде таблеток. Активированный протеин подавляет избыточную возбудимость ответственных за судороги клеток,

но только в присутствии CNO». Сегодня тяжелые эпилептические приступы лечат препаратами, которые подавляют возбудимость всех клеток мозга, а это приводит к серьезным побочным эффектам. Если необходимая больному доза очень высокая, то больных приходится госпитализировать. «Если бы могли перенести наш новый метод в клиническую практику, что мы надеемся сделать в течение следующего десятилетия, мы смогли бы лечить таких пациентов таблетками CNO «по необходимости», предварительно сделав одну-единственную инъекцию вируса на все время», – говорит профессор Куллманн. Многие люди с лекарственно-резистентной эпилепсией испытывают эпизоды малых приступов. Профессор предусматривает прием нового препарата и в этих ситуациях, а также в тех случаях, когда больной чувствует приближающийся тяжелый приступ. К факторам, которые повышают риск судорожной активности у этой группы больных, относят болезнь, недосыпание, некоторые периоды менструального цикла и др. В этих ситуациях прием CNO также желателен, чтобы предотвратить развитие событий по худшему сценарию. Команда ученых работает над альтернативными методами доставки препарата. Одним из них будет инъекция, которая позволит быстро и эффективно купировать уже начавшийся приступ. Также ведутся работы над автоматической системой доставки препарата, при которой CNO будет вводиться по тому же принципу, что и в инсулиновых помпах для диабетиков. Профессор Куллманн утверждает, что «новый метод полностью обратим», поэтому любые побочные эффекты, которые могут наблюдаться при приеме лекар-

ства, пройдут после его отмены. Профессор также ответил на вопросы по поводу возможных побочных эффектов, связанных с введением в организм пациентов модифицированного вируса. Он сказал: «Модифицированный вирус был обезврежен, поэтому он не способен производить новые вирусы и распространяться. Инъекция представляет собой короткую хирургическую процедуру, в ходе которой в черепе больного просверливается маленькое отверстие, сквозь оболочку мозга вводится игла и лекарство доставляется прямо в проблемную зону. Эта операция намного проще и безопаснее, чем то, что обычно ожидает пациентов с лекарственно-резистентной эпилепсией – им иногда приходится удалять несколько кубических сантиметров мозговой ткани». Другое преимущество CNO в том, что это вещество имеет короткий период жизни (всего несколько часов) и воздействует только на обработанные вирусом участки мозговой ткани. Это позволяет избежать проблем в других зонах мозга, характерных для иных противосудорожных препаратов, а также предотвращает перманентные нарушения в результате более инвазивного лечения. «Препараты короткого действия редко используются при эпилепсии. Тем не менее, поскольку они влияют на весь мозг и играют ограниченную роль, их используют только как препараты второго ряда для срочного купирования приступов в условиях больницы. Ограничения препаратов короткого действия включают потенциально опасное угнетение дыхания. Наш подход позволяет избежать таких осложнений» – подытожил профессор Д. Куллманн.

По материалам *Medbe.ru*

Нервные клетки все-таки восстанавливаются

В новом исследовании американские нейробиологи доказали, что даже в преклонном возрасте в человеческом мозге образуются тысячи новых нейронов; правда они могут работать хуже, чем те, что сформировались в детстве.

Изучение нейрогенеза (образования новых нервных клеток – нейронов) – относительно новое направление исследований. За последние годы ученые доказали, что новые нейроны на протяжении всей жизни образуются в мозге многих млекопитающих, однако по вопросу о нейрогенезе у человека консенсуса в научном сообществе до сих пор нет. Новые методы визуализации (такие, как конфокальная микроскопия) позволили доказать, что, по крайней мере, до полового созревания новые нейроны образуются в человеческом гиппокампе – области мозга, участвующей в формировании эмоций и памяти. Эти данные могут помочь в разработке лекарств от нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, полагают ученые.

Маура Болдрини и ее коллеги, нейробиологи из Колумбийского университета (США), взяли образцы ткани из гиппокампа здоровых при жизни 28 человек, умерших не более чем за несколько часов до того. Возраст этих людей на момент смерти составлял от 14

до 79 лет. Ученые установили, с какой скоростью в организме покойных при жизни образовывались новые клетки крови и нейроны зубчатой фасции гиппокампа – части мозга, где происходит нейрогенез.

«Согласно данным исследований, проведенных на мышах, в зубчатой фасции есть плюрипотентные «материнские» стволовые клетки, количество которых, по некоторым данным, ограничено. Развитие «дочерних» клеток, образовавшихся в результате деления «материнских», может пойти по пути образования нейронов». Чем старше человек, тем меньше в зубчатой фасции клеток, вырабатывающих вещества, которые связаны со способностью мозга к перестройке существующих нейронных связей и образованию новых (нейропластичность). «Новые нейроны, появляющиеся во взрослом возрасте, возможно, образуют меньше связей друг с другом и другими нейронами, или реже мигрируют в другие отделы мозга», – заключают ученые. Потеря нейропластичности может объяснить эмоциональную уязвимость, появляющуюся у некоторых людей в зрелом возрасте, но новые клетки мозга, в т.ч. нейроны, все-таки способны противостоять ухудшению когнитивных навыков, считают авторы новой работы.

По материалам *Popmech.ru*

Новая эпоха в лечении эпилепсии: ученые обнаружили терапевтически релевантный генетический дефект при тяжело поддающейся лечению эпилепсии

Генетические мутации играют все большую роль в различных областях медицины. Ученым из Университетской клиники Тюбинген (УКТ) и Института Херти клинических исследований мозга удалось показать возможность варьирования терапии при мутациях определенного гена, вызывающих эпилепсию. Это касается, прежде всего, новорожденных и грудничков, страдающих тяжелыми эпилептическими припадками. Но это может быть полезно и пациентам других возрастных групп. Международная команда под руководством нейрорадиолога Вольфа и профессора Хольгера Лерхе, руководителя лечебной части отделения неврологии и эпилептологии УКТ, выяснила, что характер мутаций гена натриевых каналов SCN2A, являющихся одной из причин детской эпилепсии, очень важен в выборе стратегии лечения. Анализируя эпилепсию у более чем 70 детей

с мутациями SCN2A и их лечение различными противосудорожными препаратами, ученые установили, что эпилепсия у примерно половины больных детей развилась в течение первых трех месяцев их жизни, у остальных – позже, вплоть до восьмилетнего возраста. Ранняя эпилепсия хорошо купировалась так называемыми блокаторами натриевых каналов. При позднем ее развитии эти препараты либо не помогали, либо даже оказывали негативное воздействие. Если лечебный эффект достигался быстро и припадки прекращались, то последующее развитие детей было в целом более благоприятным. С помощью функционального анализа влияния отдельных мутаций удалось выяснить лежащий в основе этого феномена механизм. Оказалось, что мутации гена SCN2A могут приводить как к гиперфункции, так и к гипофункции натриевых каналов. Гиперфункция, на-

блюдаемая лишь при раннем развитии эпилепсии, существенно смягчается блокаторами натриевых каналов. Гипофункция, характерная для позднего развития болезни, напротив, усиливается. Терапевтический эффект в случае мутаций SCN2A легко предсказывается, поскольку зависит от срока развития эпилепсии и ее характера. «Это особенно важно для младенцев с тяжелыми и частыми припадками, которые нуждаются в своевременном и правильном лечении», – говорит Вольф. Поскольку эпилепсия, обусловленная геном SCN2A, часто продолжается и в зрелом возрасте, данные результаты важны и для взрослых больных, которым, например, может помочь только отмена соответствующих препаратов. По словам Лерхе, генетика открывает новую эру в лечении больных эпилепсией.

По материалам *Medizin.uniteuebingen.de*

Высокочастотная биоэлектрическая активность головного мозга в диагностике эпилепсии

Сорокина Н. Д.¹, Перцов С. С.^{1,2}, Селицкий Г. В.¹

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

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина» (ул. Балтийская, д. 8, Москва 125315, Россия)

Резюме

Современные исследования гамма-ритма свидетельствуют о том, что гамма-активность включает в себя как гамма-диапазон (стандартная ЭЭГ), так и высокочастотные (100-1000 Гц) и сверхчастотные осцилляции (более 1000 Гц), регистрируемые электрокортикографией. В обзоре литературы последних лет показано, что высокочастотные осцилляции (80-500 Гц) являются высокоинформативными маркерами эпилептического очага. Авторами проанализированы результаты исследований особенностей ассоциированности высокочастотной активности с эпилептиформной активностью, ее роли в запуске эпилептического приступа, частого совпадения с областью запуска эпилептического припадка. Дальнейшее изучение высокочастотной биоэлектрической активности головного мозга представляет интерес для исследователей и клиницистов с целью совершенствования электроэнцефалографической дифференциальной диагностики при эпилепсии.

Ключевые слова

Гамма-ритм, гамма-осцилляции, высокочастотная активность, эпилептический очаг, область запуска эпилептического припадка.

Статья поступила: 09.07.2018 г.; в доработанном виде: 14.08.2018 г.; принята к печати: 11.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Сорокина Н. Д., Перцов С. С., Селицкий Г. В. Высокочастотная биоэлектрическая активность головного мозга в диагностике эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 006-013. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.006-013.

High-frequency bioelectrical activity of the brain in the diagnosis of epilepsy

Sorokina N. D.¹, Pertsov S. S.^{1,2}, Selitsky G. V.¹

¹ 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)

² P. K. Anokhin Scientific Research Institute of Normal Physiology (8 Baltijskaya Str., Moscow 125315, Russia)

Summary

Recent studies show that the brain gamma activity includes both the gamma rhythm (standard EEG) and high frequency (100-1000 Hz) as well as super-high (>1000 Hz) frequency oscillations, as recorded by electrocorticography. As reported in the literature, the high-frequency oscillations (80-500 Hz) are highly informative markers of an epileptic focus. In this review, we analyze features of high-frequency activity associated with the epileptiform activity, and its relation to the

seizure onset range. Further study of high-frequency bioelectric activity of the brain is of interest to researchers and clinicians, and may improve the EEG differential diagnosis of epilepsy.

Key words

Gamma rhythm, gamma oscillations, high-frequency activity, epileptic focus, seizure onset.

Received: 09.07.2018; **in the revised form:** 14.08.2018; **accepted:** 11.09.2018.

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

Sorokina N.D., Pertsov S.S., Selitsky G.V. High-frequency bioelectrical activity of the brain in the diagnosis of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (3): 006-013. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.006-013 (in Russian).

Corresponding author

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

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

Эпилепсия – одно из самых распространенных хронических неврологических заболеваний человека. Согласно определению ILAE и Международного бюро по эпилепсии, эпилепсия – это болезнь, включающая различные расстройства и состояния [1]. Так, «эпилепсией считают заболевание головного мозга, отвечающее следующим критериям: 1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома» [1,2].

ILAE в 2017 г. была представлена Классификация эпилепсии ILAE 2017 г., которая является первой подробной Классификацией эпилепсии после Классификации ILAE 1989 г. Три уровня классификации включают: тип приступов, тип эпилепсии и эпилептический синдром. Так, третий уровень – это диагностика синдрома эпилепсии, который представляет собой группу признаков, включающих типы приступов, ЭЭГ и данные нейровизуализационных методов. Включают особенности интеллектуальной и психической дисфункции, специфические данные инструментальных методов исследования (ЭЭГ и нейровизуализации) [1,3].

В настоящее время исследования биоэлектрической активности головного мозга при эпилепсии включают целый спектр различных цифровых методов (ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг, компьютерное картирование ЭЭГ, видео-ЭЭГ-полисомнография; Холтеровское ЭЭГ; пре- и пост-хирургический видео-ЭЭГ/ЭКоГ-мониторинг) играют важную роль в диагностике характера патологической активности и биоэлектрических характеристик приступов, локализации эпилептогенного очага и последующем контроле лечения пациентов с эпилепсией.

Кроме скальповой ЭЭГ, в настоящее время все шире используется кортикография. Электрокортикография (ЭКоГ) – метод прямой регистрации биоэлектрической активности коры головного мозга с использованием глубоких и субдуральных электродов. В настоящее время в нейрохирургии пре- и пост-хирургическая ЭКоГ является основным методом нейрофизиологического мониторинга при хирургическом лечении фармакорезистентной эпилепсии и эпилептического синдрома, осложняющего течение других заболеваний головного мозга: дисплазий, новообразований и др. Регистрация предоперационной ЭКоГ позволяет определить локализацию и протяженность эпилептогенной зоны в коре, подлежащую хирургическому удалению, а постоперационной ЭКоГ – результат хирургической операции [4,5].

Одной из инновационных методик исследования является магнитоэнцефалография (МЭГ), которая позволяет с высокой точностью локализовать источники нейронной активности в пространстве и времени. МЭГ используют для локализации очагов эпилептической активности, в частности, перед проведением операций.

Одним из ритмов ЭЭГ является гамма-ритм. Если анализу дельта-, тета-, альфа- и бета-ритма посвящено огромное число работ, то высокочастотные составляющие (гамма-ритм) биоэлектрической активности головного мозга стали предметом активных исследований в последние 10-15 лет.

Гамма-диапазон биоэлектрической активности головного мозга относится к нейрональной активности (30-300 Hz), которая регистрируется на стандартной ЭЭГ в частотном диапазоне от 30 до 100 Hz. Высокочастотные осцилляции – это изменения электрических потенциалов на ЭЭГ частотой более 80 Гц. Относительно недавно было выяснено, что эти высокочастотные осцилляции играют важную роль в генерации эпилептической активности. При этом

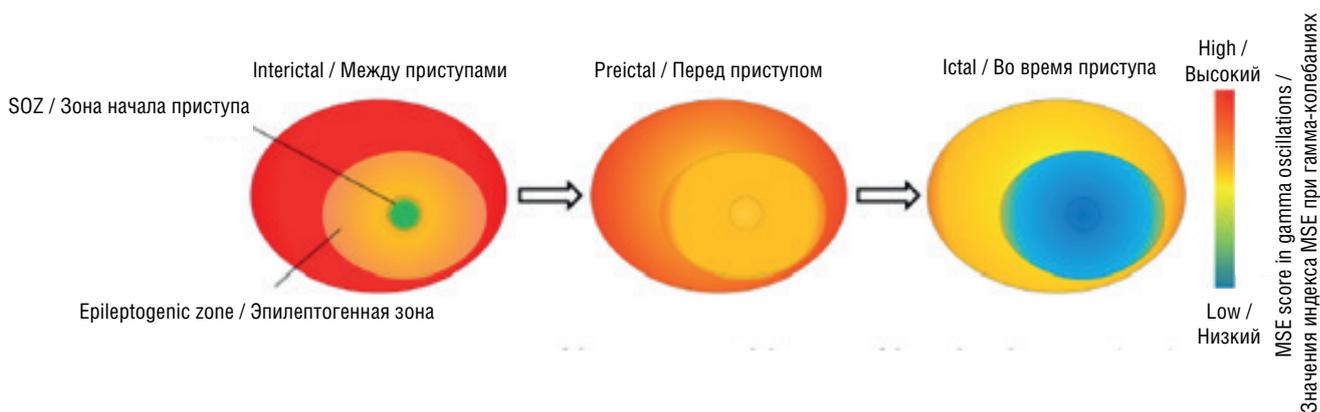


Рисунок 1. Схематическое представление пространственно-временной динамики показателя MSE в межприступном, предприступном периоде и во время эпилептического приступа [12].

Figure 1. Schematic representation of spatio-temporal MSE changes in the interictal, preictal, and ictal period [12].

высокочастотные осцилляции (100–300 Hz) изучаются преимущественно с использованием магнитоэнцефалографии (МЭГ) или электрокортикографии (ЭКОГ). Синонимы гамма-активности – высокочастотная активность, гамма-осцилляции, гамма-ритм. Гамма-активность включает в себя следующие поддиапазоны: (30–100 Гц) – гамма-диапазон, регистрируемый на ЭЭГ; (80–250 Гц) – осцилляции; (250–600 Гц) – быстрые осцилляции [4]. В настоящее время данная классификация расширена за счет добавления сверхчастотных осцилляций (более 1000 Гц) [6].

Активность выше 80 Гц регистрируется внутрикорковыми электродами в мозге в эксперименте на животных, а также у пациентов с эпилепсией перед нейрохирургическими операциями. Гамма-активность характеризуется отчетливой частотой, наличием морфологического субстрата и патофизиологических механизмов, имеет клиническое значение [6].

Биоэлектрическая активность гамма-диапазона, регистрируемая в неокортексе, гиппокампе, таламусе и других структурах головного мозга, имеет функциональное значение в памяти, обучении и других когнитивных процессах. Нейронные теории механизмов генерации и модуляции гамма-ритма изложены в ряде обзоров [7–9].

Предполагается, что высокочастотные осцилляции (80–500 Гц) являются высокоинформативными маркерами эпилептического очага [10]. Высокочастотная активность (ВЧА) включает в себя осцилляции с частотой 80–250 Гц, а также быстрые осцилляции – 250–500 Гц, регистрируемые внутрикорковыми электродами. Такая активность может быть выявлена в области «запуска» эпилептического припадка (ОЗЭП). Рассматривается вопрос о взаимосвязи между ВЧА и ОЗЭП, как результате структурно-морфологических изменений ткани головного мозга. В исследованиях на пациентах с разными типами изменений в тканях ЦНС (медиальной височной атрофией, фокальной корковой дисплазией и узелковой гетеротопией) показано, что

ВЧА достоверно чаще совпадает с ОЗЭП, чем с очагом поражения вещества мозга. Таким образом, ВЧА отражает изменения возбудимости ткани мозга вне очага поражения. Эти данные представляются наиболее важными в случае несовпадения результатов МРТ и ЭЭГ у пациентов с симптоматической эпилепсией [10]. В другой работе подтверждается необходимость таких исследований [11].

Гамма-активность (30–70 Гц) в ЭЭГ при эпилепсии может быть связана с эпилептиформной синхронизацией интернейронов [12]. Данный процесс является результатом изменения регулярных ритмических гамма-осцилляций. Это заключение сделано на основе результатов многошкального анализа энтропии (multiscale entropy analysis, MSE) в межприступный период, перед и во время эпилептического приступа у пациентов с корковой дисплазией. Значения MSE были максимальны в ОЗЭП; во время припадка наблюдалось снижение MSE-индекса и появление высокорегулярных гамма-осцилляций, распространяющихся на всю эпилептогенную зону (рис. 1). Пространственно-временные изменения регулярности гамма-осцилляций составляют важное проявление фокального генеза, связанного с динамикой синхронизации интернейронов в частоте гамма-ритма [12].

В ряде других работ обнаружено повышение мощности спонтанного или вызванного гамма-ритма перед эпилептическим припадком, что позволяет считать высокочастотные осцилляции триггером эпилептической активности [13–15].

- Дана классификация соотношения ВЧА и спайков:
- 1) ВЧА вместе со спайками и на ЭЭГ видны пульсации на спайке на неотфильтрованной ЭЭГ;
 - 2) ВЧА вместе со спайком, но не видны на спайке ЭЭГ;
 - 3) только ВЧА без генерации спайка [13,16].

Нейронные механизмы генерации ВЧА неясны. Авторы предполагают в генезе патологической ВЧА редукцию суммационных синхронных тормозных пост-

синаптических потенциалов, которые опосредуют торможение интернейронов [17]. Быстрые пульсации группы нейронов в виде «залпов стрельбы» быстро передаются через щелевые контракты аксонов [18].

ГАМК-ергические нейроны играют важную роль в генерации высокочастотных осцилляций, их локальной синхронизации [19,20] и изменении частоты [21]. Следует отметить, что сетевые реципрокные взаимодействия с глутаматергическими нейронами определяют амплитуду и длительность осцилляций, а глутаматергические афферентные и эфферентные проекции нейронного ансамбля контролируют их глобальную синхронизацию [22].

Формированию эпилептической активности мозга (пик-медленная волна, острая волна, генерализованные билатерально-синхронные пик-волновые вспышки и др.) предшествует генерализация активности гамма-ритма. Кроме этого, парциальному или генерализованному эпилептическому припадку, наблюдающемуся одновременно с появлением эпилептиформных признаков в ЭЭГ, также соответствует повышение спектральной мощности гамма-ритма. Повышение гамма-активности может быть связано с активацией «модулирующей системы мозга» (стволово-таламокортикальной). Возрастание корковой фокальной и генерализованной синхронной гамма-активности, играющей роль в генерации эпилептогенной активности головного мозга, проходит при одновременном разряде в обширной нейронной сети [23]. Обнаружено, что корковые интернейроны могут самостоятельно генерировать синхронную гамма-активность при активации метаболитных глутаматных рецепторов [24-26]. Участие метаболитных рецепторов и значение синхронной гамма-активности в генезе эпилепсии показано в экспериментах на животных [24,27].

Для изучения генерализованной абсанс-эпилепсии используются крысы линии WAG (Wistar Albino Glaxo, Великобритания), у которых приступы эпилепсии формируются спонтанно и не сопровождаются моторными расстройствами. Авторы регистрировали пик-волновые разряды на ЭЭГ и исследовали процессы синхронизации таламо-кортикальной сети при инициации пик-волновых разрядов с расчетом функции когерентности. Увеличение когерентности между соматосенсорной корой и лобными областями было обнаружено, включая гамма полосу (до 60 Гц). Полученные данные синхронизации области эпилептического очага в соматосенсорной коре с близлежащими областями неокортекса могут рассматриваться в процессах инициации пик-волновой активности [28,29].

В клинических исследованиях показано, что синхронизация гамма-ритма выше у больных с частыми и тяжелыми эпилептическими припадками; при этом генерализация гамма-синхронности объясняется непрерывным облегчением синаптических связей возобновляющейся эпилептической активности [30].

В другой работе демонстрируется роль высокочастотной корковой гамма-активности в развитии фебрильных судорог и гипсаритмии у детей [31].

Некоторые особенности ЭЭГ во время чтения, решения арифметических и пространственных задач выявлены в наблюдениях на пациентах с симптоматической эпилепсией [32]. Обнаружено, что спектральная мощность гамма-ритма в процессе когнитивной деятельности возрастает в большей степени при эпилепсии с фокальными припадками, чем с генерализованными. Полученные данные свидетельствуют о том, что высокочастотная активность имеет меньшее значение в реализации когнитивных функций, провоцирующих развитие повторяющихся генерализованных припадков. Рассматривается участие гамма-активности в механизмах эпилепсии, индуцированной чтением или счетом.

ЭКоГ с использованием внутрикоровых электродов дает возможность изучать особенности гамма-активности в процессе решения когнитивных задач у больных с эпилепсией перед нейрохирургической операцией [33]. В частности, проведен сравнительный анализ событийно-связанных потенциалов ЭКоГ и событийно-связанной ЭЭГ, активности гамма-диапазона при выполнении визуальных тестов у пациентов с некурабельной височной эпилепсией. Оказалось, что в целом корковая активность в гамма-диапазоне у этих лиц выше, чем у здоровых добровольцев. Во время решения задач регистрировали позитивную волну P300 событийно-связанного потенциала в височных областях. P300 имеет отношение к различным когнитивным операциям – оценке значимости стимула, степенью уверенности в правильности принятого решения, обращению к памяти. Таким образом, событийно-связанный потенциал P300 в гамма-диапазоне (40 Гц) может отражать специфические характеристики когнитивных процессов в нормальном и эпилептическом мозге [34].

В недавних исследованиях межприступная высокочастотная активность выявлена при эпилепсии с генерализованными припадками [35]. Быстрые осцилляции зарегистрированы при абсансной эпилепсии с помощью МЭГ [36], а также при Вест-синдроме посредством скальповой ЭЭГ [37].

При эпилептических абсансах источник эпилептической активности выявляется в таламокортикальной петле; глутаматергические (неспецифические) пирамидные нейроны связаны, таким образом, с ГАМК-ергическими нейронами ретикулярных ядер зрительного бугра [38]. Гамма-активность возрастает, когда метаболитные глутаматные рецепторы активируют ГАМК-ергические интернейроны с частотой около 40 Гц [39]. В то же время при идиопатической генерализованной эпилепсии эпилептический очаг определяется в медиобазальных отделах головного мозга, а гамма-активность в этом случае является результатом функционального взаимодействия разных структур ЦНС [39].

С использованием регистрации интракраниальной ЭЭГ авторы обнаружили быстрые осцилляции гамма-активности и пульсации в диапазоне 30-100 Гц, которые предшествуют в определенных пространственных областях эпилептиформным спайковым разрядам (ЭСР). Их назвали гамма-ЭСР. Эти области строго связаны с областью запуска эпилептического припадка (ОЗЭП). Гамма-осцилляции имели большую длительность и более высокую частоту, когда регистрировали с микроэлектродами, чем клиническими макроэлектродами в поверхностной ЭЭГ. В то же время гамма-активность не выявлялась перед ЭСР в других пространственных областях, которые не связаны с областью запуска эпилептического приступа. Таким образом, гамма-осцилляции в диапазоне 30-100 Гц и 100-600 Гц не связаны с ЭСР, а с ОЗЭП. Обсуждается роль гамма-активности в ЭСР, как результат работы патологических нейронных сетей, продуцирующих ЭСР [40].

Показано, что у пациентов с мезиальной височной эпилепсией, в отличие от физиологических волн, патологические всплески – «fast ripples» (пульсации) – группируются преимущественно в частотном диапазоне 250-600 Гц (сверхвысокочастотная активность). Площадь участка, генерирующего такие импульсы, занимает несколько сотен микрон, а площадь электродов, используемых в ЭКоГ – несколько квадратных миллиметров. Использование классических глубоких электродов площадью около 4 мм² в связи с этим не позволяет достоверно выделить и проанализировать источник как патологической, так и физиологической сверхвысокочастотной активности [41].

При использовании электродов 1,3 мм² с полиуретановым стержнем с контактом с платиновым/иридиевым клиническим макроэлектродом в сочетании с субдуральными электродами площадью около 4 мм², точность регистрации ВЧА возрастает [42].

С учетом того, что ВЧА формируется в нейронной сети определенного вида, авторы проводили автоматическую регистрацию высокочастотной активности с помощью методики определения радиальной базисной функции детектора нейронной сети (radial basis function neural network detector) у пациентов перед нейрохирургической операцией. Использовали статический анализ Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни и Спирмена.

ВЧА в области запуска эпилептического припадка отличалась от всех других областей в цикле сон-бодрствование. Частота ВЧА значительно возрастает во время сна, причем особенно в теменных областях, включая ролландическую. Значимых различий в росте частоты ВЧА во сне и бодрствовании для лобных областей выявлено не было. Это является дополнительной диагностикой к определению модулирующей роли гамма-активности в цикле сон-бодрствование при эпилепсии и вносит вклад в понимание роли ВЧА как биомаркера при эпилепсии [43]. Косвенно этот

факт подтверждают данные о том, что снижение эффективности лечения эпилепсии связано с увеличением индекса ВЧА [44]. Ряд современных работ подтверждают роль гамма-осцилляций в запуске эпилептиформных спайковых разрядов. Причем гамма-осцилляции в области эпилептиформных спайковых разрядов связаны с областью запуска эпилептического припадка [45-47].

В исследовании [48] проводили регистрацию ЭКоГ с использованием глубоких и субдуральных электродов в различных комбинациях в зависимости от предположительной локализации эпилептогенной зоны. Анализировали высокочастотную активность до 500 Гц. Авторами была предложена классификация паттернов ВЧА: 1) пролонгированная высокочастотная активность; 2) высокочастотные осцилляции, ассоциированные с медленными эпилептиформными волнами; 3) высокочастотные осцилляции, ассоциированные со спайками. В 46,6% наблюдалось полное совпадение по локализации ВЧА и эпилептической активности в диапазоне до 70 Гц, в 33% – периодическое совпадение ВЧА и эпилептической активности также и во времени. Авторы делают вывод о том, что регистрация модулированной высокочастотной активности, ассоциированной со спайками, позволяет дифференцировать на ЭКоГ два типа эпилептических спайков. При лобной локализации эпилептогенной зоны, ВЧА, вероятно, более точно указывает на локализацию генератора патологической активности. В случае затруднения локализации зоны начала иктального паттерна при инвазивном мониторинге анализ ВЧА позволяет выявить область начала приступа [48]. Эти же авторы в другом исследовании [49] с использованием аналогичного оборудования обнаружили, что «высокочастотный компонент биоэлектрической активности головного мозга может отражать процессы эпилептогенеза даже в отсутствие классических паттернов; вторая и третья фазы медленного сна являются оптимальными для анализа высокочастотной активности на экстраоперационной ЭКоГ; на фоне ингаляционного наркоза возможна индукция или ингибирование как ЭА в диапазоне до 70 Гц, так и патологической высокочастотной составляющей; на пострезекционной ЭКоГ обоснована дифференцировка резидуальной эпилептической активности при помощи анализа высокочастотной патологической активности в диапазоне 250-500 Гц» [49].

Заключение

Современные исследования гамма-ритма свидетельствуют о том, что гамма-активность – это своеобразный интегрирующий фактор в организации мозговой деятельности. Имеются данные о связи высокочастотной биоэлектрической активности головного мозга – гамма-ритма – с процессами внимания, слухового и зрительного восприятия, восприятия времени, памяти, обработки семантической

информации, сознания, внутренней речи [8,50-52]. Установлено, что амплитуда и частота этого ритма зависят от функционального состояния человека и вида выполняемой когнитивной задачи [53].

Поскольку частотные параметры гамма-ритма близки к нейронной активности, предполагается, что он отражает активность нейронных сетей. Высказано предположение о том, что на частоте гамма-ритма происходит синхронизация активности и функциональное объединение пространственно удаленных популяций нейронов при осуществлении сознательной деятельности [50].

Выше было показано, что высокочастотные осцилляции (80-500 Гц) являются высокоинформа-

тивными маркерами эпилептического очага [5,10,14]. Оценка количественных параметров нарушений высокочастотной активности при эпилепсии (спектрально-корреляционных показателей, индекса, «ассоциированность» со спайками и т.д.) по сравнению с нормой, а также отличие генерации гамма-ритма в фоновом состоянии и при когнитивных нагрузках при эпилепсии в сравнении с физиологической нормой может представлять особый интерес для исследователей и клиницистов с целью совершенствования электроэнцефалографической дифференциальной диагностики при эпилепсии.

Литература:

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной Противозлептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
2. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475-482.
3. Карлов В.А. Классификация эпилептических приступов и эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (9): 22-23.
4. Tatum W. O. *Epilepsy surgery. A practical approach to neurophysiologic intraoperative monitoring*. W. O. Tatum, F.L. Vale, K. U. Anthony (Eds.). N.Y. 2008; 283-301.
5. Akiyama T., McCoy B., Go C. Y., Ochi A. et al. Focal resection of fast ripples on extraoperative intracranial EEG improves seizure outcome in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 1802-1811.
6. Usui N., Terada K., Baba K. et al. Very high frequency oscillations (over 1000 Hz) in human epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2010; 121: 1825-1831.
7. Hermann C. S., Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*. 2005; 116: 2719-2733.
8. Сорокина Н.Д., Смирнов В.М., Селицкий Г.В. Диагностическое и нейрофизиологическое значение биоэлектрической активности мозга в диапазоне γ -ритма. Функциональная диагностика. 2006; 1: 81-90.
9. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Косицын Н.С. Нейробиологические исследования биоэлектрической активности мозга в диапазоне гамма-ритма у человека. Успехи физиологических наук. 2006; 37 (3): 3-10.
10. Worrell G. A., Gardner A. B., Stead S. M. et al. High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain*. 2008; 131: 928-937.
11. Jacobs J., Levan P., Chatillon C. E. et al. High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type. *Brain*. 2009; 132 (4): 1022-1037.
12. Sato Y., Wong S. M., Iimura Y. et al. Spatiotemporal changes in regularity of gamma oscillations contribute to focal ictogenesis. *Scientific Reports*. 2017; 7: 9362.
13. Jacobs J., Staba R., Asano E. et al. High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Progress in Neurobiology*. 2012; 98 (3): 302-315.
14. Fraitacher B., Bartolomei F., Kobayashi K., Cimbalko J. et al. High-frequency oscillations: The state of clinical research. *Epilepsia*. 2017; 58 (8): 1316-1329.
15. Traub R. D., Whittington M. A., Buhl E. H. et al. A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia*. 2001; 42: 153-170.
16. Urrestarazu E., Chandler R., Dubeau F., Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain*. 2007; 130: 2354-66.
17. Staba R. J., Stead M., Worrell G. A. Electrophysiological biomarkers of epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2014; 11: 334-346.
18. Simon A., Traub R. D., Vladimirov N., Jenkins A. et al. Gap junction networks can generate both ripple-like and fast ripple-like oscillations. *Eur. J. Neurosci*. 2014; 39: 46-60.
19. Bartos M., Vida I., Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature reviews. Neuroscience*. 2007; 8 (1): 45-56.
20. Vinck M., Womelsdorf T., Fries P. *Gamma-Band Synchronization. Principles of Neural Coding*. CRC Press. 2013.
21. Spencer K. M., Niznikiewicz M. A., Nestor P. G. et al. Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC Neuroscience*. 2009; 10 (85): 1-13.
22. Mann E. O., Mody I. Control of hippocampal gamma oscillation frequency by tonic inhibition and excitation of interneurons. *Nature Neuroscience*. 2010; 13 (2): 205-212.
23. Whittington M. A., Cunningham M. O., LeBeau F. E. et al. Multiple origins of the cortical gamma rhythm. *Developmental Neurobiology*. 2011; 71: 92-106.
24. Towers S. K., Gloveli T., Traub R. D. et al. Alpha 5 subunit-containing GABA_A receptors affect the dynamic range of mouse hippocampal kainate-induced gamma frequency oscillations in vitro. *The Journal of Physiology*. 2004; 559 (3): 721-728.
25. Wendling F., Bartolomei F., Bellanger J. et al. Epileptic fast intracerebral EEG activity: evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain*. 2003; 126 (6): 1449-1459.
26. Worrell G. A., Stephen L. P., Cranston D. et al. High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. *Brain*. 2004; 127: 1496-1506.
27. Medvedev A. V., Murro A. M., Meador K. J. Abnormal interictal gamma activity may manifest a seizure onset zone in temporal lobe. *Epilepsy International Journal of Neural Systems*. 2011; 21 (2): 103-114.
28. Sitnikova E. The Role of Somatosensory Cortex in Absence Epilepsy (Studies in Genetic Rat Model). *Brain Research Journal*. 2009; 2 (4): 281-296.
29. Ситникова Е.Ю., Грубов В.В., Храмов А.Е., Короновский А.А. Возрастные изменения частотной временной структуры сонных веретен на ЭЭГ у крыс с генетической предрасположенностью к абсанс эпилепсии (линия WAG/Rij). Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2012; 62 (6): 733-744.
30. Ozerdem A., Guntekin B., Atagun I., Basar E. Brain oscillations in bipolar disorder in search of new biomarkers. *Clinical Neurophysiology*. 2013; 62: 207-221.
31. Frost J. D., Hrachovy R. A. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2005; 22: 25-36.
32. Kobayashi K., Oka M., Akiyama T. et al. Very fast rhythmic activity on scalp EEG

- associated with epileptic spasms. *Epilepsia*. 2004; 45: 488-496.
33. Benedek K, Berenyi A., Gombkoto P. et al. Neocortical gamma oscillations in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57 (5): 796-804.
 34. Willoughby T. O., Fitzgibbon S. P., Pope K. J. et al. Mental tasks induce gamma EEG with reduced responsiveness in primary generalized epilepsies. 2003; *Epilepsia*. 44 (1): 1406-1412.
 35. Benedek K., Berenyi A., Gombkoto P. et al. Neocortical gamma oscillations in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57 (5): 796-804.
 36. Tenney J. R., Fujiwara H., Horn P. S. et al. Low- and high-frequency oscillations reveal distinct absence seizure networks. *Annals of Neurology*. 2014; 76: 558-567.
 37. Kobayashi K., Akiyama T., Oka M., Endoh F., Yoshinaga H. A storm of fast (40-150 Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome. *Annals of Neurology*. 2015; 77: 58-67.
 38. Andrade-Valenca L. P., Dubeau F., Mari F., Zelmann R., Gotman J. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*. 2011; 77: 524-531.
 39. Klink N., Fauscher B., Zijlmans M., Gotman J. Relationships between interictal epileptic spikes and ripples in surface EEG. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127: 143-149.
 40. Ren L., Kucewicz M. T., Cimbalkin J. et al. Gamma oscillations precede interictal epileptiform spikes in the seizure onset zone. *Neurology*. 2015; 84: 602-608.
 41. Engel J. Jr., Bragin A., Staba R., Mody I. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia*. 2009; 50: 598-604.
 42. Matsumoto A., Brinkmann B. H., Stead S. M. et al. Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *J. Neurophysiol*. 2013; 110: 1958-1964.
 43. Dümpelmann M., Jacobs J., Schulze-Bonhage A. Temporal and spatial characteristics of high frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56 (2): 197-206.
 44. Zijlmans M., Jacobs J., Zelmann R. et al. High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. *Neurology*. 2009; 72 (11): 979-86.
 45. Melani F., Zelmann R., Dubeau F. et al. Occurrence of scalp-fast oscillations among patients with different spiking rate and their role as epileptogenicity marker. *Epilepsy Res*. 2013; 106 (3): 345-356.
 46. Goldenholz D. M., Seyal M., Bateman L. M. et al. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*. 2012; 78 (3): 224-225.
 47. Jin B., So N. K., Wang S. Advances of Intracranial Electroencephalography in Localizing the Epileptogenic Zone. *Neuroscience Bulletin*. 2016; 32 (5): 493-500.
 48. Архипова Н. Б., Александров М. В., Улитин А. Ю. Классификация патологической высокочастотной активности для анализа иктальной и интериктальной электрокортикографии у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2018; X: 18-19.
 49. Архипова Н. Б., Александров М. В., Улитин А. Ю. Информативность анализа широкополосного интра- и экстраоперационного электрокортикографического мониторинга. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2018; X: 19-20.
 50. Полунина А. Г. Показатели электроэнцефалограммы при оценке когнитивных функций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2012; 7 (112): 74-82.
 51. Бушов Ю. В., Светлик М. В., Крутенкова Е. П. Высокочастотная электрическая активность мозга и восприятие времени. *Томск*. 2009.
 52. Basar E. A review of gamma oscillations in healthy subjects and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*. 2013; 90: 99-117.
 53. Posada A., Hugues E., Frank N. et al. Augmentation of induced visual gamma activity by increased task complexity. *European Journal of Neuroscience*. 2003; 18 (8): 2351-2356.

References:

1. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. *Epilepsy and paroxysmal conditions [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya (in Russian)]*. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
2. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475-482.
3. Karlov V. A. S. S. *Korsakov Journal of neurology and psychiatry [Zhurnal neurologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova (in Russian)]*. 2017; 117 (9): 22-23.
4. Tatum W. O. *Epilepsy surgery. A practical approach to neurophysiologic intraoperative monitoring*. W. O. Tatum, F.L. Vale, K. U. Anthony (Eds.). N.Y. 2008; 283-301.
5. Akiyama T., McCoy B., Go C. Y., Ochi A, et al. Focal resection of fast ripples on extraoperative intracranial EEG improves seizure outcome in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 1802-1811.
6. Usui N., Terada K., Baba K. et al. Very high frequency oscillations (over 1000 Hz) in human epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2010; 121: 1825-1831.
7. Hermann C. S., Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*. 2005; 116: 2719-2733.
8. Sorokina N. D., Smirnov V. M., Selitsky G. V. *Functional diagnostics [Funktional'naya diagnostika (in Russian)]*. 2006; 1: 81-90.
9. Sorokina N. D., Selitsky G. V., Kositsyn N. S. *Successes of physiological Sciences [Uspehi fiziologicheskikh nauk (in Russian)]*. 2006; 37 (3): 3-10.
10. Worrell G. A., Gardner A. B., Stead S. M. et al. High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain*. 2008; 131: 928-937.
11. Jacobs J., Levan P., Chatillon C. E. et al. High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type. *Brain*. 2009; 132 (4): 1022-1037.
12. Sato Y., Wong S. M., Jimura Y. et al. Spatiotemporal changes in regularity of gamma oscillations contribute to focal ictogenesis. *Scientific Reports*. 2017; 7: 9362.
13. Jacobs J., Staba R., Asano E. et al. High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Progress in Neurobiology*. 2012; 98 (3): 302-315.
14. Fauscher B., Bartolomei F., Kobayashi K., Cimbalkin J. et al. High-frequency oscillations: The state of clinical research. *Epilepsia*. 2017; 58 (8): 1316-1329.
15. Traub R. D., Whittington M. A., Buhl E. H. et al. A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia*. 2001; 42: 153-170.
16. Urrestarazu E., Chander R., Dubeau F., Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain*. 2007; 130: 2354-66.
17. Staba R. J., Stead M., Worrell G. A. Electrophysiological biomarkers of epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2014; 11: 334-346.
18. Simon A., Traub R. D., Vladimirov N., Jenkins A. et al. Gap junction networks can generate both ripple-like and fast ripple-like oscillations. *Eur. J. Neurosci*. 2014; 39: 46-60.
19. Bartos M., Vida I., Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature reviews. Neuroscience*. 2007; 8 (1): 45-56.
20. Vinck M., Womelsdorf T., Fries P. Gamma-Band Synchronization. *Principles of Neural Coding*. CRC Press. 2013.
21. Spencer K. M., Niznikiewicz M. A., Nestor P. G. et al. Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC Neuroscience*. 2009; 10 (85): 1-13.
22. Mann E. O., Mody I. Control of hippocampal gamma oscillation frequency by tonic inhibition and excitation of interneurons. *Nature Neuroscience*. 2010; 13 (2): 205-212.
23. Whittington M. A., Cunningham M. O., LeBeau F. E. et al. Multiple origins of the cortical gamma rhythm. *Developmental Neurobiology*. 2011; 71: 92-106.

24. Towers S. K., Gloveli T., Traub R. D. et al. Alpha 5 subunit-containing GABAA receptors affect the dynamic range of mouse hippocampal kainate-induced gamma frequency oscillations in vitro. *The Journal of Physiology*. 2004; 559 (3): 721-728.
25. Wendling F., Bartolomei F., Bellanger J. et al. Epileptic fast intracerebral EEG activity: evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain*. 2003; 126 (6): 1449-1459.
26. Worrell G. A., Stephen L. P., Cranstoun D. et al. High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. *Brain*. 2004; 127: 1496-1506.
27. Medvedev A. V., Murro A. M., Meador K. J. Abnormal interictal gamma activity may manifest a seizure onset zone in temporal lobe. *Epilepsy International Journal of Neural Systems*. 2011; 21 (2): 103-114.
28. Sitnikova E. The Role of Somatosensory Cortex in Absence Epilepsy (Studies in Genetic Rat Model). *Brain Research Journal*. 2009; 2 (4): 281-296.
29. Sitnikova E. Yu., Grubov V. V., Hramov A. E., Koronovskij A. A. I. P. Pavlov *Journal of higher nervous activity [Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I. P. Pavlova (in Russian)]*. 2012; 62 (6): 733-744.
30. Ozerdem A., Guntekin B., Atagun I., Basar E. Brain oscillations in bipolar disorder in search of new biomarkers. *Clinical Neurophysiology*. 2013; 62: 207-221.
31. Frost J. D., Hrachovy R. A. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2005; 22: 25-36.
32. Kobayashi K., Oka M., Akiyama T. et al. Very fast rhythmic activity on scalp EEG associated with epileptic spasms. *Epilepsia*. 2004; 45: 488-496.
33. Benedek K., Berenyi A., Gombkoto P. et al. Neocortical gamma oscillations in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57 (5): 796-804.
34. Willoughby T. O., Fitzgibbon S. P., Pope K. J. et al. Mental tasks induce gamma EEG with reduced responsiveness in primary generalized epilepsies. 2003; *Epilepsia*. 44 (1): 1406-1412.
35. Benedek K., Berenyi A., Gombkoto P. et al. Neocortical gamma oscillations in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57 (5): 796-804.
36. Tenney J. R., Fujiwara H., Horn P. S. et al. Low- and high-frequency oscillations reveal distinct absence seizure networks. *Annals of Neurology*. 2014; 76: 558-567.
37. Kobayashi K., Akiyama T., Oka M., Endoh F., Yoshinaga H. A storm of fast (40-150Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome. *Annals of Neurology*. 2015; 77: 58-67.
38. Andrade-Valencia L. P., Dubeau F., Mari F., Zelmann R., Gotman J. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*. 2011; 77: 524-531.
39. Klink N., Frauscher B., Zijlmans M., Gotman J. Relationships between interictal epileptic spikes and ripples in surface EEG. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127: 143-149.
40. Ren L., Kucewicz M. T., Cimbalko J. et al. Gamma oscillations precede interictal epileptiform spikes in the seizure onset zone. *Neurology*. 2015; 84: 602-608.
41. Engel J. Jr., Bragin A., Staba R., Mody I. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia*. 2009; 50: 598-604.
42. Matsumoto A., Brinkmann B. H., Stead S. M. et al. Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *J. Neurophysiol.* 2013; 110: 1958-1964.
43. Dümpelmann M., Jacobs J., Schulze-Bonhage A. Temporal and spatial characteristics of high frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56 (2): 197-206.
44. Zijlmans M., Jacobs J., Zelmann R. et al. High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. *Neurology*. 2009; 72 (11): 979-86.
45. Melani F., Zelmann R., Dubeau F. et al. Occurrence of scalp-fast oscillations among patients with different spiking rate and their role as epileptogenicity marker. *Epilepsy Res.* 2013; 106 (3): 345-356.
46. Goldenholz D. M., Seyal M., Bateman L. M. et al. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*. 2012; 78 (3): 224-225.
47. Jin B., So N. K., Wang S. Advances of Intracranial Electroencephalography in Localizing the Epileptogenic Zone. *Neuroscience Bulletin*. 2016; 32 (5): 493-500.
48. Arhipova N. B., Aleksandrov M. V., Ulitin A. Yu. A. L. *Polenov Russian neurosurgical journal [Rossijskij neirohirurgicheskij zhurnal imeni professora A. L. Polenova (in Russian)]*. 2018; X: 18-19.
49. Arhipova N. B., Aleksandrov M. V., Ulitin A. Yu. *Polenov Russian neurosurgical journal [Rossijskij neirohirurgicheskij zhurnal imeni professora A. L. Polenova (in Russian)]*. 2018; X: 19-20.
50. Polunina A. G. S. S. *Korsakov Journal of neurology and psychiatry [Zhurnal neurologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova (in Russian)]*. 2012; 7 (112): 74-82.
51. Bushov Yu. V., Svetlik M. V., Krutenkova E. P. High-frequency electrical activity of the brain and perception of time [Vysokochastotnaya ehlektricheskaya aktivnost' mozga i vospriyatie vremeni (in Russian)]. Tomsk. 2009.
52. Basar E. A review of gamma oscillations in healthy subjects and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*. 2013; 90: 99-117.
53. Posada A., Hugues E., Frank N. et al. Augmentation of induced visual gamma activity by increased task complexity. *European Journal of Neuroscience*. 2003; 18 (8): 2351-2356.

Сведения об авторах:

Сорокина Наталья Дмитриевна – д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. Е. Евдокимова» Минздрава России. Тел. +7 (495) 959-16-58. E-mail: 15sonata2015@mail.ru.

Перцов Сергей Сергеевич – член-корр. РАН, д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина»; заведующий кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. Е. Евдокимова» Минздрава России. E-mail: s.pertsov@mail.ru.

Селицкий Геннадий Вацлавович – Заслуженный врач РФ, д.б.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. Е. Евдокимова» Минздрава России. Тел. +7(495)2612843. E-mail: gvselitsky@mail.ru.

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, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7 (495) 959-16-58. E-mail: 15sonata2015@mail.ru.

Pertsov Sergey Sergeevich – MD, PhD, Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director for Research, Head of the Laboratory of Systemic Mechanisms of Emotional Stress, Anokhin Institute of Normal Physiology; Head of the Department of Normal Physiology and Medical Physics, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: s.pertsov@mail.ru.

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

Влияние эпилепсии в молодом возрасте на состояние сосудистого эндотелия

Федин А. И.¹, Старых Е. В.¹, Баранова О. А.¹, Чеканов А. В.¹, Торшин Д. В.²

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

² Государственное бюджетное учреждение «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы» (ул. Велозаводская, д. 1/1, Москва 115280, Россия)

Резюме

Цель – изучение состояния сосудистой стенки на различных этапах и при различном течении эпилепсии у пациентов молодого возраста. **Материалы и методы.** 62 пациентам молодого возраста с фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсией проведена оценка изменения сосудов с использованием фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим аппаратно-программным комплексом «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия). Больные с эпилепсией были распределены на три группы: пациенты после единичных (первых) эпилептических приступов, с ремиссией приступов и эпилептических приступов, резистентных к лечению. **Результаты.** Во всех группах в исследуемых сосудах не было выявлено структурных изменений, в то же время при выполнении окклюзионной пробы обнаружены изменения функционального состояния крупных мышечных артерий во всех группах больных эпилепсией и сосудов микроциркуляторного русла у пациентов после единичных эпилептических приступов и резистентных к лечению. Наибольшие изменения функционального состояния мелких резистивных артерий и артериол наблюдаются у пациентов после единичных эпилептических приступов. **Заключение.** Полученные данные могут свидетельствовать об изменении функции эндотелия при эпилепсии у пациентов молодого возраста.

Ключевые слова

Сосудистый эндотелий, эпилептические приступы, молодые пациенты.

Статья поступила: 15.06.2018 г.; в доработанном виде: 27.07.2018 г.; принята к печати: 12.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Федин А. И., Старых Е. В., Баранова О. А., Чеканов А. В., Торшин Д. В. Влияние эпилепсии в молодом возрасте на состояние сосудистого эндотелия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 014-018. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.014-018.

Characteristics of vascular endothelium in young patients with epilepsy

Fedin A. I.¹, Starykh E. V.¹, Baranova O. A.¹, Chekanov A. V.¹, Torshin D. V.²

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

² City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow City Health Department (1/1 Velozavodskaya Str., Moscow 115280, Russia)

Summary

The objective was to study the state of vascular walls in young patients at various stages and various courses of epilepsy. **Materials and methods.** We examined 62 patients of young age with focal symptomatic and cryptogenic epilepsy for

changes in their blood vessels. Photoplethysmography combined with a non-invasive diagnostic system ("Angioscan Electronics", Russia) were used. The patients were divided into 3 groups: 1) patients after a single (first) epileptic seizure; 2) patients with remission; 3) patients with treatment-resistant seizures. **Results.** We found no structural changes in their blood vessels. However, the occlusion test showed changes in the functional state of large muscle arteries in all groups of epileptic patients. In addition, changes in microcirculatory beds were detected in patients after a single seizure and in those resistant to treatment. Patients after single epileptic seizures showed the largest changes in small resistance arteries and arterioles. **Conclusion.** The results suggest that functional characteristics of vascular endothelium change in young patients suffering from epilepsy.

Key words

Vascular endothelium, epileptic seizures, young patients.

Received: 15.06.2018; **in the revised form:** 27.07.2018; **accepted:** 12.09.2018.

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

Fedin A. I., Starykh E. V., Baranova O. A., Chekanov A. V., Torshin D. V. Characteristics of vascular endothelium in young patients with epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (3): 014-018. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.014-018 (in Russian).

Corresponding author

Address: 1/1 Velozavodskaya Str., Moscow 115280, Russia.

E-mail address: torshin.dmitrii@rambler.ru (Torshin D. V.).

Введение

Среди патогенетических механизмов различных заболеваний первоочередное значение отводится дисфункции сосудистого эндотелия [1-5]. Процессы, характеризующие дисфункцию сосудистого эндотелия, воспаление и оксидативный стресс, сопровождают повреждение тканей и способствуют, с одной стороны, усилению разрушения тканей, с другой – выполняют роль защитного механизма [6]. Установлено взаимообуславливающее влияние патологического процесса и эндотелиального повреждения друг на друга [7,8].

Существующие в настоящее время экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о взаимосвязи эпилепсии и эндотелиальной дисфункции [9-12]. Установлено, что эпилептические приступы приводят к длительной потере вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга [13].

Приступ-индуцированное отщепление эндотелия от сосудов головного мозга приводит к устойчивой потере сосудами мозга эндотелий-зависимой вазодилататорной функции в отдаленном после приступа периоде. Полученные данные однозначно указывают на устойчивую постиктальную общую дисфункцию церебральных сосудов, которая может приводить к нарушению ауторегуляции и неадекватному кровоснабжению головного мозга, потенциально усугубляя долгосрочный повреждающий эффект приступов на функцию мозга.

Взаимообусловленные изменения позволяют рассматривать эндотелиальную дисфункцию, патогенетически значимую при эпилепсии, дальнейшее изучение которой актуально для данного заболевания. В настоящее время роль дисфункции сосудистого эндотелия при эпилепсии изучена недостаточно.

Цель исследования – изучение состояния сосудистого эндотелия при эпилепсии в молодом возрасте.

Материалы и методы

В исследование было включено 62 пациента с фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсией и 20 пациентов контрольной группы (практически здоровые лица) в возрасте 19-44 лет. Больные с эпилепсией были распределены на три группы: пациенты после единичных (первых) приступов, с ремиссией приступов и резистентной эпилепсией. Возрастные особенности включенных в исследование пациентов представлены в **таблице 1**.

В 1-й группе больных регистрировались впервые в жизни развившиеся приступы общим количеством не более пяти, причем в это число входили приступы, наблюдавшиеся и по два-три в течение одного дня. В 2-ю группу больных входили пациенты с отсутствием приступов в течение года и более с возможным сохранением эпилептической активности на ЭЭГ. 3-ю группу пациентов составляли пациенты, у которых не удалось добиться прекращения приступов, несмотря на использование адекватной как моно-, так и политерапии. Частота вторично-генерализованных

Таблица 1. Распределение обследованных больных по возрасту.**Table 1.** Distribution of the examined patients by age.

Группа пациентов / Group	Количество пациентов / Number of patients	Средний возраст пациентов (лет) / Mean age (yrs)
1-я группа / group 1	19	29
2-я группа / group 2	21	37
3-я группа / group 3	22	33
Контрольная / Control group	20	32,5

приступов в данной группе больных составляла от четырех в год до одного-двух в неделю, парциальных – от двух в неделю до пяти в день.

Пациентам всех трех групп проводилось исследование состояния сосудистого эндотелия с помощью диагностического комплекса «АнгиоСкан-01» (ООО «Ангиоскан-Электроникс», Россия), основанного на использовании метода фотоплетизмографии. Изучение контурного анализа пульсовой волны позволяет судить о структурном состоянии крупных артерий (индекс жесткости – SI) и тонусе мелких мышечных артерий (индекс отражения – RI). Функциональные изменения крупных (сдвиг фаз) и мелких сосудов (индекс окклюзии) определяются при проведении окклюзионной пробы, в ходе которой синтезированный монооксид азота (NO) воздействует на гладкие мышцы артериальной стенки.

Анализ данных проводился с помощью программы «STATISTICA» (StatSoft, США) с использованием критериев Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса ANOVA. Рассчитывались медиана (Me), верхний квартиль (UQ), нижний квартиль (LQ). Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристики структурно-функциональных особенностей сосудов у пациентов различных групп представлены в **таблице 2**. В контрольной группе они не отличались от референсных значений. У пациентов с эпилепсией изучение показателей контурного анализа «АнгиоСкана 01» не выявило различий во всех трех группах. Индекс жесткости крупных проводящих артерий SI составлял 7,3 м/с [LQ=6,6; UQ=7,9] у пациентов после единичных (первых) приступов; 7,4 м/с [LQ=6,9; UQ=7,7] у пациентов с ремиссией приступов и 7,4 м/с [LQ=7,1; UQ=7,8] при резистентной эпилепсии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что жесткость сосудистой стенки крупных резистивных артерий не отличается от нормальных значений (референсные пределы SI колеблются в пределах от 5 до 8 м/сек.).

Индекс отражения в мелких резистивных артериях также существенно не различался по группам и не превышал нормальных значений, составляя 23,4% у пациентов 1-й группы, 26,9% – 2-й и 26,2% – 3-й групп. Достоверных отличий по центральному

Таблица 2. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у пациентов с эпилепсией молодого возраста.**Table 2.** Structural and functional characteristics of the vascular wall in young patients with epilepsy.

Показатель / Index	Группы / Groups			
	Контрольная / Control	1-я группа / group 1	2-я группа / group 2	3-я группа / group 3
	<i>Me [LQ; UQ]</i>			
SI, м/с	6,7 [6,3; 7,0]	7,3 [6,6; 7,9]	7,4 [6,9; 7,7]	7,4 [7,1; 7,8]
RI, %	22,5 [15,5; 26,3]	23,4 [18,8; 29,4]	26,9 [23,8; 34,7]	26,2 [19,4; 39,8]
Spa, мм рт. ст.	114 [109,5; 120,5]	112 [107; 119]	118 [109; 119]	115,5 [109; 120]
Индекс окклюзии / Occlusion index	2,6 [2,1; 3,0]	1,7 [1,4; 2,8] *	2,0 [1,6; 2,6]	1,9 [1,6; 2,7] *
Сдвиг фаз, мс / Phase shift, ms	12 [11,1; 13,1]	6,4 [4,2; 9,4] **	4,7 [3,6; 8,5] **	7,5 [6,3; 10,5] **; #

Примечание. SI – индекс жесткости; RI – индекс отражения; Spa – центральное систолическое давление, Me – медиана, LQ – 25% квартиль, UQ – 75% квартиль.

* Достоверность различий с контролем, $p < 0,05$; ** достоверность различий с контролем, $p < 0,001$; # достоверность различий между 2-й и 3-й группами, $p < 0,05$.

Note. SI – stiffness index (m/s); RI – reflection index; Spa – central systolic pressure (mm Hg), Me – median, LQ – 25% quartile, UQ – 75% quartile

* Significance of the differences vs control, $p < 0,05$;

** Significance of the differences vs control, $p < 0,001$;

Significance of the differences between the 2nd and 3rd groups, $p < 0,05$

систолическому давлению между пациентами с эпилепсией выявлено не было.

Проведение окклюзионной пробы выявило определенные отличия как между группами больных с эпилепсией, так и по сравнению с контролем. При анализе индекса окклюзии значения данного показателя находились в рамках референсных значений для контрольной группы и пациентов 2-й группы с ремиссией приступов, составляя 2,6 [2,1; 3,0] и 2,0 [1,6; 2,6] соответственно. Значения индекса окклюзии у пациентов двух других групп равнялись 1,7 [1,4; 2,8] и 1,85 [1,6; 2,7], что может наблюдаться при нарушении функции эндотелия в мелких резистивных артериях. Достоверные отличия наблюдались по сравнению с контрольной группой у пациентов 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$).

Значения сдвига фаз, отражающего вазомоторный отклик в крупных проводящих артериях, во всех трех группах больных с эпилепсией оказались ниже 10 мс, что свидетельствует о дисфункции эндотелия в крупных мышечных артериях (рис. 1). Сдвиг фаз в трех группах больных с эпилепсией равнялся 6,4 мс [4,2; 9,4]; 4,7 мс [3,6; 8,5]; 7,5 мс [6,3; 10,5] соответственно, что существенно отличалось от показателей контрольной группы ($p < 0,001$). Получены также достоверные отличия между группами пациентов с ремиссией приступов и резистентными к лечению ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с эпилепсией молодого возраста на разных стадиях эпилепсии и при различном течении вязко-эластические характеристики крупных артерий и аорты, как и тонус мелких мышечных артерий, не страдают. Выполнение окклюзионной пробы выявило изменения функционального состояния крупных мышечных артерий во всех группах больных эпилепсией и сосудов микроциркуляторного русла у пациентов после единичных приступов и резистентных к лечению. У пациентов в стадии ремиссии изменения в сосудах микроциркуляторного русла отсутствовали. Наибольшие изменения функционального состояния мелких резистивных артерий и артериол наблюдаются у пациентов после единичных эпилептических приступов. Данный факт может быть объяснен тем,

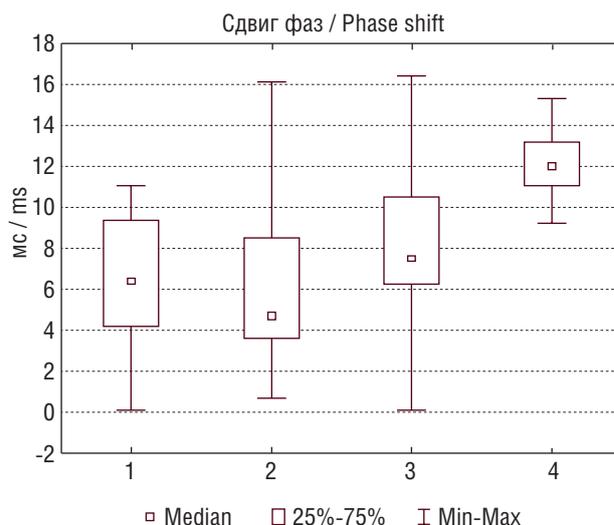


Рисунок 1. Значения сдвига фаз у пациентов у обследованных групп пациентов.

Примечание. 1 – первая группа; 2 – вторая группа; 3 – третья группа; 4 – контрольная группа.

Figure 1. Phase shifts in the examined patients.

Note. 1 – group 1; 2 – group 2; 3 – group 3; 4 – control group.

что эпилептические приступы, особенно первые, являются стрессом для организма, который сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы с увеличением уровня кортизола [14-16].

При этом наблюдается нарастание эндотелиальной дисфункции [17], которая является одним из ведущих патогенетических звеньев в формировании стресс-ассоциированных сосудистых заболеваний [18].

Учитывая тот факт, что в исследование были включены пациенты только молодого возраста, минимизируется факт ухудшения реактивности гладкомышечных клеток за счет склеротических изменений сосудов и полученные данные могут свидетельствовать об изменении функции сосудистого эндотелия, связанных с имеющейся эпилепсией.

Литература:

- Федин А. И., Старых Е. П., Парфенов А. С. и др. Корреляции показателя мозгового кровотока и функций сосудистого эндотелия при атеросклерозе церебральных артерий. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2012; 4: 27-31.
- Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation. 2001; 104: 191-196.
- Yang Z., Ming X.F. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. Clinical medicine and research. 2006; 4 (1): 53-65.
- Versari D., Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. Diabetes Care. 2009; 32: 314-321.
- Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? Circulation. 2004; 109 (II): 27-33.
- Талаева Т. В., Шишкин В. В., Вавилова Л. Л. Роль воспаления и оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии. Буковинский медицинский вестник. 2013; 17 (1): 156-163.
- Новикова Н. А. Дисфункция эндотелия – новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях. Врач. 2005; 8: 51-53.
- Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., et al. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. Hypertension. 1997; 30 (6): 1606-1612.
- Carratu P., Pourcyrous M., Fedinec A., Leffler C. W., Parfenova H. Endogenous heme oxygenase prevents impairment of cerebral vascular functions caused by seizures. Am.

- J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2003; 285: 1148-1157.
10. Parfenova H., Carratu P., Tcheranova D., Fedinec A., Pourcyrou M., Leffler C. W. Epileptic seizures cause extended postictal cerebral vascular dysfunction that is prevented by HO-1 overexpression. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288: 2843-2850.
 11. Cornford E.M. Epilepsy and the blood brain barrier: endothelial cell responses to seizures. *Adv. Neurol.* 1999; 79: 845-862.
 12. Oby E. Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47: 1761-1774.
 13. Parfenova H., Leffler C. W., Tcheranova D., et al. Epileptic seizures increase circulating endothelial cells in peripheral blood as early indicators of cerebral vascular damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 298: 1687-1698.
 14. Порядин Г. В. Стресс и патология. М. 2009; 24.
 15. Goncharova N. D. Stress Responsiveness of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Age-Related Features of the Vasopressinergic Regulation I N. D. Goncharova II *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2013; 4: 26-33.
 16. Hankin B. L., Badanes L. S., Watamura S. E. Hypothalamic pituitary adrenal axis dysregulation in dysphoric children and adolescents: Cortisol reactivity to psychosocial stress from preschool through middle adolescence. *Biological psychiatry.* 2010; 68 (5): 484-490.
 17. Бoleвич С. Б., Войнов В. А. Молекулярные механизмы в патологии человека. М. 2012; 208 с.
 18. Чубуков, Ж. А. Фактор виллебранда и дисфункция эндотелия при стрессе (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии.* 2012; 2 (32): 40-45.

References:

1. Fedin A. I., Starykh E. P., Parfenov A. S. et al. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* (in Russian). 2012; 4: 27-31.
2. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001; 104: 191-196.
3. Yang Z., Ming X. F. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clinical medicine and research.* 2006; 4 (1): 53-65.
4. Versari D. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2009; 32: 314-321.
5. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004; 109 (II): 27-33.
6. Talaeva T. V., SHishkin V. V., Vavilova L. L. *Bukovinskiy meditsinskiy vestnik* (in Russian). 2013; 17 (1): 156-163.
7. Novikova N. A. *Vrach* (in Russian). 2005; 8: 51-53.
8. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L., et al. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension.* 1997; 30 (6): 1606-1612.
9. Carratu P., Pourcyrou M., Fedinec A., Leffler C. W., Parfenova H. Endogenous heme oxygenase prevents impairment of cerebral vascular functions caused by seizures. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285: 1148-1157.
10. Parfenova H., Carratu P., Tcheranova D., Fedinec A., Pourcyrou M., Leffler C. W. Epileptic seizures cause extended postictal cerebral vascular dysfunction that is prevented by HO-1 overexpression. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288: 2843-2850.
11. Cornford E.M. Epilepsy and the blood brain barrier: endothelial cell responses to seizures. *Adv. Neurol.* 1999; 79: 845-862.
12. Oby E. Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47: 1761-1774.
13. Parfenova H., Leffler C. W., Tcheranova D., et al. Epileptic seizures increase circulating endothelial cells in peripheral blood as early indicators of cerebral vascular damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 298: 1687-1698.
14. Poryadin G. V. Stress and pathology [*Stress i patologiya* (in Russian)]. Moscow. 2009; 24.
15. Goncharova N. D. Stress Responsiveness of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Age-Related Features of the Vasopressinergic Regulation I N. D. Goncharova II *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2013; 4: 26-33.
16. Hankin B. L., Badanes L. S., Watamura S. E. Hypothalamic pituitary adrenal axis dysregulation in dysphoric children and adolescents: Cortisol reactivity to psychosocial stress from preschool through middle adolescence. *Biological psychiatry.* 2010; 68 (5): 484-490.
17. Bolevich S. B., Voynov V. A. Molecular mechanisms in human pathology [*Molekulyarnye mekhanizmy v patologii cheloveka* (in Russian)]. Moscow. 2012; 208 s.
18. Chubukov, Zh. A. *Problemy zdorov'ya i ekologii* (in Russian). 2012; 2 (32): 40-45.

Сведения об авторах:

Федин Анатолий Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Тел.: 8(495) 370-00-11. E-mail: fedin.anatoly@gmail.com.

Старых Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: starykh_elena@mail.ru.

Баранова Ольга Александровна – к.б.н., заведующая учебной лабораторией, кафедра неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: oabaranova@yandex.ru.

Чеканов Андрей Васильевич – к.б.н., заведующий учебной лабораторией, кафедра неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: avchekanov@mail.ru.

Торшин Дмитрий Владимирович – врач-невролог первого неврологического отделения, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы». E-mail: torshin.dmitrii@rambler.ru.

About the authors:

Fedin Anatoly Ivanovich – MD, PhD, Professor and Head, Department of Neurology, Faculty of Advanced Medical Studies, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. Tel.: +7(495)370-00-11. E-mail: fedin.anatoly@gmail.com.

Starykh Elena Vladimirovna – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Medical Studies, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: starykh_elena@mail.ru.

Baranova Olga Alexandrovna – PhD (Biology), Head of Laboratory, Department of Neurology, Faculty of Advanced Medical Studies, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. E-mail: oabaranova@yandex.ru.

Chekanov Andrey Vasilyevich – PhD (Biology), Head of Laboratory, Department of Neurology, Faculty of Advanced Medical Studies, Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow. E-mail: avchekanov@mail.ru.

Torshin Dmitry Vladimirovich – MD, Neurologist, Clinical Hospital № 13, City of Moscow. E-mail: torshin.dmitrii@rambler.ru.

Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста

Заваденко А. Н., Медведев М. И., Дегтярева М. Г.,
Рогаткин С. О., Заваденко Н. Н.

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

Резюме

Цель – определить основные этиологические факторы и клинические особенности неонатальных судорог (НС) в группах новорожденных детей различного гестационного возраста (ГВ). **Материалы и методы.** Ведущие этиологические факторы НС изучались у 165 новорожденных различного ГВ. Дети, перенесшие НС, были распределены на 4 группы: I – 84 глубоко недоношенных с ГВ 28 нед. и менее, II – 52 ребенка с ГВ 29–32 нед., III – 12 детей с ГВ 33–36 нед., IV – 17 доношенных новорожденных с ГВ 37–41 нед. **Результаты.** По данным комплексного клинико-инструментального обследования 165 пациентов определены следующие причины НС: церебральная гипоксия-ишемия – у 72,1% пациентов; пери-интравентрикулярные кровоизлияния (ПИВК) III/IV степени – 6,1%; внутриутробные инфекции – 9,7%; инфекции ЦНС (бактериальные менингиты и вирусные менингоэнцефалиты) – 9,7%; церебральные дисгенезии – 1,2%; наследственные обменные и дегенеративные заболевания – 1,2% детей. При этом ПИВК III-IV ст. отмечались только у недоношенных детей с ГВ до 32 нед. У доношенных новорожденных возрастала роль нейроинфекций (23,5%). **Заключение.** При обследовании детей с НС следует учитывать вероятность генетических заболеваний, прежде всего при отсутствии очевидных причин раннего поражения ЦНС. Это важно потому, что в настоящее время возрастают возможности таргетной терапии при эпилептических синдромах генетической природы. Рассматриваются перспективы применения леветирацетама у детей с НС и ранними формами эпилепсии.

Ключевые слова

Неонатальные судороги, этиология, доношенные новорожденные, недоношенные новорожденные, эпилепсия, эпилептические энцефалопатии, леветирацетам.

Статья поступила: 18.07.2018 г.; в доработанном виде: 24.08.2018 г.; принята к печати: 27.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Заваденко А. Н., Медведев М. И., Дегтярева М. Г., Рогаткин С. О., Заваденко Н. Н. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 019-030. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030.

Etiologies of neonatal seizures in infants of different gestational age

Zavadenko A. N., Medvedev M. I., Degtyareva M. G., Rogatkin S. O., Zavadenko N. N.

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

Summary

Aim: To determine main etiologies and clinical features of neonatal seizures (NS) in groups of newborns of different gestational age (GA). **Materials and Methods.** Main etiologies of NS were evaluated in 165 newborns divided into four

groups: I – 84 early preterm newborns with GA of 28 weeks or less, II – 52 newborns with 29-32 weeks GA, III – 12 newborns with 33-36 weeks GA, and IV – 17 term infants with GA between 37 and 41 wks. **Results.** In the above 165 infants, the following causes of NS were found: perinatal hypoxia-ischemia – 72.1% of cases, grade III-IV intracranial hemorrhage – 6.1%, congenital infections in 9.7%, CNS infections (bacterial meningitis and viral meningoencephalitis) – 9.7%, cerebral dysgenesis – 1.2%, and inborn errors of metabolism and neurodegenerative diseases accounted for 1.2%. Intracranial hemorrhage (grade III-IV) was detected in newborns with GA less than 32 wks only. The etiological role of CNS infections was higher in term newborns (23.5%) than in the other groups. **Conclusion.** In examining newborns with NS, genetic mechanisms should be taken into consideration, especially when no indications of early brain damage are apparent. This approach is important today as targeted therapies of gene-associated epileptic syndromes are becoming feasible. In the present article, the use of levetiracetam in infants with NS and early onset epilepsy is discussed.

Key words

Neonatal seizures, etiology, preterm newborns, term newborns, epilepsy, epileptic encephalopathies, levetiracetam.

Received: 18.07.2018; in the revised form: 24.08.2018; accepted: 27.09.2018.

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

Zavadenko A. N., Medvedev M. I., Degtyareva M. G., Rogatkin S. O., Zavadenko N. N. Causes of neonatal seizures in infants of different gestational age. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (3): 019-030. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: aleks.zavadenko@gmail.com (Zavadenko A. N.).

Введение

Судороги новорожденных, или неонатальные судороги (НС) находятся в центре внимания как детских неврологов, так и специалистов перинатальной медицины [1,2]. Риск развития судорог у детей первого месяца жизни выше, чем в любом другом возрастном периоде. При этом риск НС тем выше, чем меньше гестационный возраст (ГВ) и ниже масса тела ребенка при рождении [2,3]. В целом НС встречаются у 3-5 из 1000 новорожденных, но среди доношенных детей у 2-3 на 1000, а недоношенных – у 10-15 на 1000 [4].

НС, в отличие от приступов у детей более старших возрастных групп, имеют особые клинические и электроэнцефалографические характеристики, этиологические факторы и подходы к терапии. Подавляющее большинство НС являются острыми симптоматическими вследствие церебрального повреждения или дисфункции, и их возникновение нередко служит ранним маркером основного заболевания, которое может потребовать специфической терапии [3].

Значительная частота судорог у новорожденных и младенцев обусловлена морфо-функциональными особенностями головного мозга, определяющими высокую степень судорожной реактивности. Высокая подверженность приступам незрелого мозга новорожденных может быть связана с преобладанием возбуждающей нейротрансмиссии, задержкой становления ингибирования, деполяризирующими/возбуждающими эффектами ГАМК, ионным дисбалан-

сом, разрывом межклеточных связей, незавершенным синаптогенезом и миелинизацией [3,5]. НС могут вызываться не только различными изменениями и повреждениями головного мозга, но и другими причинами, в т.ч. метаболическими, инфекционными, токсическими [6]. В ряде случаев НС являются первым проявлением эпилепсии.

Этиология НС – ключевой фактор, определяющий прогноз. Катамнестические исследования детей с острыми симптоматическими НС показывают, что частота развития тяжелой патологии, включая церебральные параличи, эпилепсию, нарушения психоречевого и интеллектуального развития или их сочетание, оказывается во много раз выше, чем в группах новорожденных без судорог [2,3,7]. По данным мета-анализа 44 исследований, проведенных с 1954 по 2013 г., эпилепсия развилась у 17,9% пациентов с НС, из них уже на первом году жизни – у 68,5% [8]. В ходе динамического наблюдения эпилепсия в качестве единственного заболевания отмечалась у 19,3% пациентов, а у 80,7% сопровождалась другими неврологическими нарушениями: снижением интеллекта – у 18%, церебральным параличом – у 6,1%, одновременно интеллектуальными расстройствами и церебральным параличом – у 44,8% [8].

Цель исследования – определить ведущие этиологические факторы НС у новорожденных детей различного гестационного возраста (ГВ); выявить клинические особенности НС у новорожденных детей в зависимости от ГВ.

Материалы и методы

Обследовано 165 детей, перенесших НС, рожденных на сроке гестации 22–41 нед., с массой тела при рождении – от 450 до 4040 г, медиана и интерквартильный интервал – Me [LQ-UQ] 1196 [900; 1570], длиной тела – от 22 до 57 см, Me [LQ; UQ] 36 [33; 40], окружностью головы – от 20 до 37 см, Me [LQ; UQ] 27 [25; 30], окружностью груди – от 19 до 36 см, Me [LQ; UQ] 24 [22; 27]. Мальчиков было 88 (53,3%), девочек 77 (46,7%), детей из двоен 31 (18,8%), из троен – 5 (3,0%), из четверни – 4 (2,4%).

Общая продолжительность динамического наблюдения за детьми составила от двух до пяти лет. Критерием включения в исследование было наличие клинических НС в первые 28 дней жизни для доношенных новорожденных и до 44-й недели постконцептуального возраста для недоношенных. В исследование включались только пациенты с четко верифицированными НС, наблюдавшимися непосредственно во время клинического осмотра новорожденных и/или регистрации видео-ЭЭГ-мониторинга, либо после НС, подробно описанных неврологом в истории болезни.

Критерием исключения было наличие транзиторных метаболических нарушений: гипогликемии, гипокальциемии, гипомагниемии, гипер- и гипонатриемии. Пиридоксин-зависимые приступы исключались по отсутствию реакции на введение пиридоксина.

В качестве основного группирующего признака был принят ГВ детей. Сформированы четыре группы сравнения: группу I составили 84 глубоко недоношенных новорожденных с ГВ 28 нед. и менее, группу II – 52 ребенка с ГВ 29–32 нед., группу III – 12 детей с ГВ 33–36 нед. и группу IV – 17 доношенных новорожденных с ГВ 37–41 нед. Распределение детей в группах сравнения по полу, массе и длине тела, окружности головы при рождении, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин. после рождения, длительности проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), тяжести перинатального поражения (ПП) ЦНС представлено в **таблице 1**. Группы сравнения имели статистически значимые отличия по основным антропометрическим показателям при рождении, обусловленные ГВ.

В стационаре всем детям проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, включавшее анализ анамнестических сведений, оценку соматического статуса, исследование неврологического статуса с применением методов количественных шкал, видео-ЭЭГ-мониторинг, методы нейровизуализации. Тяжесть поражения ЦНС оценивали согласно Классификации перинатальных поражений ЦНС Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [9].

Методы нейровизуализации. Для объективизации клинических признаков ПП ЦНС и оценки динамики выявленных структурных церебральных повреждений выполнялась нейросонография, по показаниям – КТ, МРТ. Степень ишемических и геморрагических по-

вреждений оценивали в соответствии с Классификацией перинатальных поражений ЦНС [9].

Нейрофизиологические методы. Проводилась компьютерная многоканальная ЭЭГ в режиме мониторинга дневного сна с визуальной экспертной оценкой биоэлектрической активности (24-канальный электроэнцефалограф с опцией видеозаписи «Neurotravel», «Ates Medica Device», Италия), в скорректированном возрасте (СВ) 36–40 нед. и 44–46 нед. от зачатия, и 6 мес.; продолжительность регистрации – не менее 45 мин. Экспертную оценку соответствия общего ЭЭГ-паттерна возрасту от зачатия и степени его отклонения от нормативных показателей в СВ 36–40 и 44–46 нед. проводили с применением «Типологической классификации ЭЭГ-паттернов сна» [10], дополненной характеристиками онтогенетических маркеров созревания БЭА [11].

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США). Использовали методы непараметрической статистики, различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

По данным комплексного клинико-инструментального обследования детей всей выборки ($n=165$), в качестве ведущих в этиологии НС (**табл. 2**) определены следующие шесть факторов:

1. Перинатальная церебральная гипоксия-ишемия (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) – у 119 (72,1%) пациентов;
2. Пери-интравентрикулярные кровоизлияния (ПИВК) III/IV степени у 10 (6,1%);
3. Внутриутробные инфекции – у 16 (9,7%);
4. Инфекции ЦНС (бактериальные менингиты и вирусные менингоэнцефалиты) – у 16 (9,7%);
5. Церебральные дисгенезии – у 2 (1,2%);
6. Наследственные обменные и дегенеративные заболевания – у 2 (1,2%) детей.

Распределение этиологических факторов НС в группах сравнения различалось в зависимости от ГВ обследованных пациентов.

У детей с ГВ менее 32 недель (I и II группы) основная роль в качестве причины НС принадлежала перинатальной церебральной гипоксии-ишемии, в 70,2 и 80,8% случаев соответственно. ПИВК III/IV степени отмечались только в I и II группах пациентов – в 6,0 и 9,6% случаев соответственно.

У более зрелых детей (III и IV группы) церебральная гипоксия-ишемия также была лидирующей причиной НС, в III группе на ее долю приходилось 58,3%, в IV группе – 64,7%. Частота ее была ниже в сравнении с I и II группами, однако различия не достигали степени статистической значимости. У доношенных пациентов IV группы статистически значимо чаще (23,5%) по сравнению с пациентами I и II групп встречались инфекции ЦНС.

Таблица 1. Характеристика групп обследованных пациентов.

Table 1. Groups of newborns and their characteristics.

Показатель / Parameter		I группа ГВ ≤28 нед. / Group I, GA ≤28 wks, n=84		II группа ГВ 29-32 нед. / Group II, GA ≤29-32 wks, n=52		III группа ГВ 33-36 нед. / Group III, GA ≤33-36 wks, n=12		IV группа ГВ 37-41 нед. / Group IV, GA ≤37-41 wks, n=17	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Пол / Sex	М / Ж М / F	42/42	50/50	29/23	56/44	7/5	58/42	10/7	59/41
Масса, г / Weight, g	Диапазон / Range	450-1580		690-1950		1370-2730		2590-4040	
	Me [LQ; UQ]	930 [820;1090]		1420 [1200; 1580]		2160 [1630; 2370]		3600 [3280; 3700]	
Длина, см / Length, cm	Диапазон / Range	22-42		30-46		39-47		48-57	
	Me [LQ; UQ]	33 [32; 35,5]		39 [37; 40]		44,5 [41; 46]		52 [51; 53]	
Окружность головы, см / Head circumfe- rence, cm	Диапазон / Range	20-33		25-32		28-34		33-37	
	Me [LQ; UQ]	25 [23; 26]		28 [27; 29]		31 [30; 33]		35 [34; 36]	
Оценка по шкале Апгар, 1 мин. / Apgar score, 1 min	Диапазон / Range	1-7		3-7		3-8		1-8	
	Me [LQ; UQ]	5 [4; 5]		6 [4; 6]		7 [5; 7]		7 [3,5; 7]	
Оценка по шкале Апгар, 5 мин. / Apgar score, 5 min	Диапазон / Range	3-7		4-8		6-8		2-9	
	Me [LQ; UQ]	6 [5; 7]		7 [6; 7]		7 [6; 8]		8 [6; 8]	
Длительность ИВЛ, сут. / Mechanical ventilation, days	Диапазон / Range	0-79		0-55		0-27		0-104	
	Me [LQ; UQ]	31 [8; 45]		18 [9; 29]		9,5 [4; 12]		4 [1; 8,5]	
ПП ЦНС средней степени тяжести / Perinatal CNS damage (moderate)		34	40	24	46	6	50	5	29
ПП ЦНС тяжелой степени / Perinatal CNS damage (severe)		50	60	28	54	6	50	12	71

Примечание. ГВ – гестационный возраст; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ПП – перинатальное поражение.

Note. GA – gestational age.

Внутриутробные инфекции с более высокой частотой выявлены в I и III группах детей (13,1 и 16,7%), чем во II и IV группах (3,9 и 5,9%).

Редкими причинами НС в наших наблюдениях оказались церебральные дисгенезии (1,2%), наследственные обменные и дегенеративные заболевания нервной системы (1,2%).

Анализ семиологии НС, по данным медицинской документации и данным видео-ЭЭГ-мониторинга, показал, что у 38,8% обследованных пациентов (n=64) наблюдалось сочетание различных типов НС – полиморфные НС (табл. 3). Атипичные (стертые, фрагментарные) судороги в виде моторных, глазодвигательных феноменов или эпилептические неонатальные апноэ диагностировали в 29,1% (n=48) случаев. В 16,9% (n=28) были зарегистрированы клонические приступы; реже отмечались судороги миоклонического (12,1%, n=20) и тонического (3,0%,

n=5) характера. В структуре полиморфных НС наличие фокального компонента встречалось достаточно редко – в 9,1% (n=15) случаев. Приступы полиморфного характера преобладали во всех четырех группах.

У детей с ГВ менее 33 нед. (группы I и II) с большей частотой был диагностирован атипичный и миоклонический характер НС по сравнению с более зрелыми новорожденными (III и IV группы), для которых были характерны клонические и тонические НС. Фокальные клонические приступы отмечены в 21,4% случаев, главным образом – среди детей с ГВ более 32 нед. Мультифокальные клонические НС зафиксированы в 78,6% случаев, преимущественно среди детей с ГВ 32 нед. и менее. НС тонического характера во всех случаях носили генерализованный характер и встречались наиболее редко, чаще регистрировались у детей более старшего ГВ: в 33,3 и 23,5% у детей III и IV

Таблица 2. Этиология неонатальных судорог в группах обследованных пациентов.

Table 2. Etiology of neonatal seizures in the groups of newborns.

Этиологические факторы / Etiology	I группа ГВ ≤28 нед. / Group I, GA ≤28 wks, n=84		II группа ГВ 29-32 нед. / Group II, GA ≤29-32 wks, n=52		III группа ГВ 33-36 нед. / Group III, GA ≤33-36 wks, n=12		IV группа ГВ 37-41 нед. / Group IV, GA ≤37-41 wks, n=17		Всего / Total n=165	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Церебральная гипоксия-ишемия / Cerebral hypoxia-ischemia	59	70,2	42	80,8	7	58,3	11	64,7	119	72,1
ПИБК III/IV степени / Peri-intraventricular hemorrhage (Grade III/IV)	5	6,0	5	9,6	0	0	0	0	10	6,1
Внутриутробные инфекции / Intrauterine infections	11	13,1	2	3,9	2	16,7	1	5,9	16	9,7
Инфекции ЦНС – бактериальные менингиты;	9	10,7	2	3,9	1	8,3	4	23,5	16	9,7
– вирусные менингоэнцефалиты / CNS infections – bacterial meningitis;	6	7,1	1	1,9	0	0	0	0	7	4,2
viral meningoencephalitis	3	3,6	1	1,9	1	8,3	4	23,5* (p ⁴⁻¹ , p ⁴⁻²)	9	5,5
Церебральные дисгенезии – порэнцефалия – микрополигирия и микроцефалия / Cerebral dysgenesis: Porencephaly Micropolygyria and Microcephaly	0	0	1 1 0	1,9 1,9 0	1 0 1	8,3 0 8,3	0	0	2	1,2
Наследственные обменные и дегенеративные заболевания – гликогеноз Ib типа – синдром Айкариди-Гутерье / Inherited metabolic and neurodegenerative diseases: Glycogenosis Ib type Aicardi-Goutieres syndrome	0	0	0	0	1 0 1	8,3 0 8,3	1 1 0	5,9 5,9 0	2	1,2

*p<0,05.

групп по сравнению с 16,7 и 11,5% – I и II групп соответственно. Фокальный компонент полиморфных приступов в виде тонической девиации глазных яблок, в некоторых случаях совместно с отведением головы в сторону, имел место значительно чаще у детей с большим ГВ ($\chi^2(df=3)=9,66, p=0,020$).

Важно отметить, что клинический тип приступов не имел статистически значимой взаимосвязи с характером и этиологией структурного повреждения мозга.

Возраст дебюта НС в 37,8% (n=59) случаев приходился на первые 24 ч жизни. На протяжении 24-72 ч жизни частота возникновения приступов снижалась до 24,2% (n=40). На протяжении периода от 72 ч до конца 1-й нед. жизни НС возникали в 3 раза реже по сравнению с 1-ми сутками и регистрировались в 12,7% (n=21) случаев. В дальнейшем на протяжении

периода от 7 дней жизни до СВ 44 нед. отмечено увеличение частоты встречаемости НС до 27,9% (n=46). По времени дебюта НС различия между группами не достигали статистической значимости.

К концу 1-й недели жизни во всех группах отмечалось значительное снижение случаев НС. В период от 7 дней до СВ 44 нед. увеличение частоты регистрации НС возрастало во всех группах, наиболее значимый рост отмечался у детей II (32,7%, n=17) и IV группы (29,4%, n=5) по сравнению с группами I (23,8%, n=20) и III (16,7%, n=2).

Обсуждение

По данным литературы [1-3,6], причины НС охватывают широкий круг неврологических расстройств. В клинической практике установление этиологии НС имеет ключевое значение в отношении выбора лече-

Таблица 3. Клинические типы неонатальных судорог (НС) у детей обследованных групп.

Table 3. Clinical types of neonatal seizures (NS) in newborns of the examined groups.

Характер НС / Type of NS	I группа ГВ ≤28 нед. / Group I, GA ≤28 wks, n=84		II группа ГВ 29-32 нед. / Group II, GA ≤29-32 wks, n=52		III группа ГВ 33-36 нед. / Group III, GA ≤33-36 wks, n=12		IV группа ГВ 37-41 нед. / Group IV, GA ≤37-41 wks, n=17		Всего / Total n=165	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Атипичные / Atypical	23	27,4	20	38,5	2	16,7	3	17,7	48	29,1
Клонические / Clonic	14	16,7	6	11,5	4	33,3	4	23,5	28	16,9
Миоклонические / Myoclonic	15	17,9	5	9,6	–	–	–	–	20	12,1
Тонические / Tonic	1	1,2	1	1,9	2	16,7	1	5,9	5	3,0
Полиморфные (сочетание различных типов НС) / Polymorphic (combination of different NS types)	31	36,9	20	38,5	4	33,3	9	52,9	64	38,8
С фокальным компонентом / With a focal element	5	6,0* p ¹⁻³ p ¹⁻⁴	3	5,8* p ²⁻³ p ²⁻⁴	3	25,0	4	23,5	15	9,1

*p<0,05.

ния и оценки прогноза. Так, НС, обусловленные транзиторными метаболическими нарушениями периода новорожденности (гипокальциемия и гипогликемия), купируются путем коррекции метаболических изменений и обычно ассоциированы с благоприятными исходами в отношении психомоторного развития и риска эпилепсии. С другой стороны, НС, связанные со структурными изменениями ЦНС, трудно поддаются контролю и имеют неблагоприятный прогноз.

В нашу выборку не были включены дети с НС, обусловленными транзиторными метаболическими нарушениями (гипогликемии, гипокальциемии, гипомгнемии, гипер- и гипонатриемии), и пиридоксин-зависимые приступы. В результате комплексного клиничко-инструментального обследования у наблюдавшихся нами 165 пациентов были определены следующие причины НС: церебральная гипоксия-ишемия (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) – у 72,1% пациентов; ПИВК III/IV степени – у 6,1%; внутриутробные инфекции – у 9,7%; инфекции ЦНС (бактериальные менингиты и вирусные менингоэнцефалиты) – у 9,7%; церебральные дисгенезии – у 1,2%; наследственные обменные и дегенеративные заболевания – у 1,2% детей.

Результаты наших наблюдений совпадают с данными литературы о ведущей роли церебральной гипоксии-ишемии (или перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии) среди причин НС [2,3,6]. Нестабильность функционирования системы ауторегуляции мозгового кровотока и ее морфофункциональная незрелость у недоношенных новорожденных сопровождается высокой частотой гипоксически-ишемических и геморрагических поражений ЦНС в течение первой недели постнатальной

жизни. Именно в этот период у недоношенных детей возникает до 85% всех ПП ЦНС [3].

Относительно редкими причинами НС в наших наблюдениях оказались церебральные дисгенезии (1,2%), наследственные обменные и дегенеративные заболевания нервной системы (1,2%). Считается, что до 5-6% случаев НС возникают на фоне кортикальных мальформаций [2], которые чаще всего представлены туберозным склерозом, фокальной кортикальной дисплазией, гемимегалэнцефалией, лиссэнцефалией, субкортикальной ламинарной гетеротопией, перивентрикулярной узловатой гетеротопией, шизэнцефалией и полимикририей. НС при грубых структурных аномалиях мозга могут иметь ранний дебют: наблюдаются внутриутробно или в первые минуты и часы после рождения. Судороги отличаются значительным полиморфизмом. В этих случаях НС предшествуют развитию симптоматической эпилепсии, часто характеризующейся резистентностью к лечению.

Достижением последних лет стало раскрытие генетических механизмов ряда церебральных дисгенезий. При этом показано, что различные клинические состояния могут быть связаны с общей молекулярно-генетической основой. Так, установлено, что мегалэнцефалия и сопутствующие ей синдромы, гемимегалэнцефалия, фокальная кортикальная дисплазия типа IIb и комплекс туберозного склероза представляют собой близкие патологические состояния, сопровождающиеся избыточным ростом мозговой ткани в результате мутаций, вызывающих изменения на разных этапах внутриклеточного сигнального пути PI3K-AKT-mTOR [5,12]. Эти заболевания могут манифестировать с НС и сопровождаться резистент-

ной к лечению эпилепсией. Между тем результаты генетической диагностики делают возможным применение патогенетической терапии – ингибиторов mTOR (например, эверолимуса).

Проведенное нами клиническое и инструментальное обследование, а также динамическое наблюдение за детьми не выявило указаний на наличие у них таких моногенных заболеваний, как доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия и эпилептические энцефалопатии с дебютом в неонатальном периоде. Тем не менее при обследовании детей с НС следует учитывать вероятность данных состояний, прежде всего при отсутствии очевидных причин раннего поражения ЦНС. Это особенно важно потому, что в настоящее время возрастают возможности таргетной терапии у детей с эпилептическими синдромами генетической природы. В связи с этим важное значение приобретает раннее проведение генетической диагностики [5,13].

Доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия (ДСНЭ) – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью. Прогноз в отношении нервно-психического развития – благоприятный. Приступы в виде серий возникают в первые дни жизни, бывают асимметричными тоническими с переходом в односторонние или асинхронные двусторонние клонии, часто сопровождаются апноэ и десатурацией. Период персистенции приступов – от 3-5 дней до нескольких недель. Определены два генетических локуса ДСНЭ, кодирующих потенциал-зависимые калиевые каналы: KCNQ2 в 20q13.3 и KCNQ3 в 8q24 [14].

Новая проблема, которая обсуждается в отношении генетических эпилепсий и особенно каналопатий, связана с тем, что мутации одних и тех же генов могут детерминировать как доброкачественные, так и тяжелые формы эпилепсии. Типичным примером такого рода служит KCNQ2, с которым связано большинство случаев ДСНЭ. Установлено, что мутации *de novo* KCNQ2 лежат в основе существенного числа случаев ранней эпилептической энцефалопатии [5], характеризующейся тяжелым течением и частыми приступами, сходными по семиологии с таковыми при ДСНЭ. В отличие от ДСНЭ при эпилептической энцефалопатии KCNQ2 клинически отмечаются мышечная гипотония, бедность спонтанных движений, отсутствие фиксации взора, снижение реактивности, на интериктальной ЭЭГ до назначения антиконвульсантов – мультифокальные изменения. По-видимому, *de novo*-мутации KCNQ2 приводят к более значительным изменениям функций калиевых каналов [5]. Если сопоставить эти факты с описанием неблагоприятных исходов в некоторых семьях с ДСНЭ с мутациями KCNQ2 и KCNQ3, а также с недавно уточненными показателями риска развития эпилепсии у пациентов с ДСНЭ, который достигает 25% [15] (что гораздо выше ранее предполагавшихся значений), представляется весьма вероятным, что ДСНЭ и эпи-

лептическая энцефалопатия KCNQ2 входят в фенотипический спектр, который детерминирован генотипом, но одновременно модифицируется генетическим фоном (генами-модификаторами). В отношении патогенетической терапии предлагается применение блокаторов калиевых каналов, в частности карбамазепина и ретигабина [5].

Сходство с симптоматическими НС может иметь дебют неонатальных эпилептических энцефалопатий, к которым относятся синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия), ранняя (неонатальная) миоклоническая энцефалопатия, злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (синдром Коппола-Дюлака). Они могут начинаться с судорог, отмечающихся вскоре после рождения и обычно в первые 10 дней жизни. У этих детей отмечаются выраженные неврологические нарушения, отставание в развитии и резистентные к терапии эпилептические приступы.

В патогенезе ранней (неонатальной) миоклонической энцефалопатии могут играть роль врожденные нейрометаболические нарушения: некетогенная гиперглицинемия, пропионовая ацидурия, D-глициновая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, болезнь Менкеса [6,16]. При дебюте судорог в первые месяцы жизни ребенка (до 3 мес.) основной тип приступов, как правило, – миоклонические, преимущественно возникающие в виде фрагментарного эпилептического миоклонуса. Возможно появление генерализованного миоклонуса, коротких частых, серийных приступов, тонических спазмов. С самого начала заболевания характерно статусное течение приступов. Отмечается выраженное отставание психомоторного развития. При этом методы нейровизуализации обычно не выявляют структурных церебральных дефектов, имеются лишь признаки нарастающей корковой атрофии. На ЭЭГ выявляется паттерн «вспышка-подавление» (с периодами угнетения до 4-12 сек.), особенно выраженный при записи во время сна. Через 3-4 мес. от начала заболевания возможно замещение данного паттерна модифицированной гипсаритмией или мультирегиональными спайками. В абсолютном большинстве случаев наблюдается резистентность приступов к терапии. Заболевание имеет неблагоприятный прогноз, большинство пациентов погибают в возрасте до 2 лет.

Синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с паттерном «вспышка-подавление» на ЭЭГ) дебютирует в возрасте до 3 мес., чаще – на 1-м месяце жизни. Основной тип приступов – тонические спазмы, продолжительностью до 10 сек., обычно возникают в виде серий (до 10-40 спазмов в серию), как в период бодрствования, так и во сне. Общее количество спазмов в сутки достигает 100-400. Могут наблюдаться короткие парциальные приступы, в основном – гемиконвульсивные. По данным Ohtahara S. [17], миоклонических приступов при этом синдроме быть не должно, а если они

имеются, то, вероятнее всего, являются манифестацией ранней миоклонической энцефалопатии. Характерны резистентность приступов к терапии и неблагоприятный прогноз. На ЭЭГ выявляется «супрессивно-взрывной» паттерн («вспышка-подавление»), регистрирующийся как во время бодрствования, так и во сне. К 6 мес. данный паттерн обычно сменяется модифицированными вариантами гипсаритмии, но в ряде случаев, особенно при грубых структурных дефектах мозга, может персистировать достаточно долго.

По описаниям Ohtahara S., данный синдром полиэтиологичен, в большинстве случаев отмечается пренатальное поражение; структурные изменения часто асимметричны и встречаются в 85% случаев [17]. Как установлено в последние годы, в основе синдрома Отахара могут лежать кортикальные мальформации и различные генные мутации. Генетические изменения оказались неоднородными – обнаружено вовлечение гена ARX (фактор транскрипции – кодирует белок, регулирующий деятельность других генов и развитие структур переднего мозга) и гена STXBP1 (синтаксин-связывающий белок, регулирует функцию синаптических везикул), при изменениях которых может развиваться как синдром Отахара, так и другие варианты клинического и эпилептического фенотипа [5,12]. У других пациентов с картиной синдрома Отахара были выявлены мутации KCNQ2, CDKL5, KCNT1 [12].

Получены результаты генетических исследований при злокачественных мигрирующих парциальных приступах младенчества (ЗМПМ) или синдроме Коппола-Дюлака – редкой эпилептической энцефалопатии младенческого возраста, которая характеризуется дебютом в первые 6 мес. жизни, множественными, практически непрерывными электроэнцефалографическими и электроклиническими мигрирующими мультифокальными приступными паттернами с вовлечением различных независимых отделов обеих гемисфер, задержкой психомоторного развития, резистентностью к антиэпилептическим препаратам и тяжелым прогнозом [18]. Наиболее частой причиной служит ЗМПМ мутация *de novo* в гене KCNT1 в локусе 9q34.3 (с усилением функции), кодирующем работу активируемых натрием калиевых каналов [12]. В исследованиях *in vitro* [19], а затем в клинических наблюдениях у пациентов с ЗМПМ [20] продемонстрирована эффективность антиаритмического и противомаларийного препарата хинидин (Quinidine), который значительно уменьшал эффект «усиления функции» при мутации KCNT1 и снижал частоту приступов.

В качестве другого примера индивидуализированной терапии можно привести выраженный позитивный эффект леветирацетама у пациентов с ранней младенческой эпилептической энцефалопатией, обусловленной гетерозиготной мутацией гена STXBP1 в 9q34.11 [21,22,23]. Заболевание проявляется НС

с последующим глубоким отставанием в психомоторном развитии, эпилепсией (в т.ч. синдромом Отахара), экстрапирамидными расстройствами. Так, благодаря леветирацетаму, удалось достичь стойкой клинико-электроэнцефалографической ремиссии эпилепсии с фармакорезистентным течением у мальчика в возрасте 1 месяца с возникшей *de novo* мутацией STXBP1 [22]. Терапевтический эффект леветирацетама у этих пациентов, вероятно, связан с уникальным механизмом действия: связывание с гликопротеином синаптических везикул SV2A и регуляция динамики выброса нейромедиаторов в синаптическую щель приводят к снижению эпилептической активности нейронов. Высокая эффективность леветирацетама подтверждена на выведенной линии эпилептических мышей с мутацией гена STXBP1 [24].

Представляется перспективным дальнейшее изучение молекулярно-генетических механизмов НС и эпилепсий с ранним дебютом. Результаты этих исследований позволяют рассчитывать на индивидуализацию терапевтических подходов. Идентификация специфических генных мутаций может иметь существенное значение для ранней постановки диагноза, выбора оптимальной терапии и исключения ненужных назначений.

Следует отметить, что леветирацетам привлекает к себе значительное внимание, как средство терапии НС (в настоящее время данное показание для препарата официально не зарегистрировано в РФ, он разрешен к применению с возраста 1 мес.). К препаратам первой линии в лечении НС относятся фенобарбитал, фенитоин и бензодиазепины, а леветирацетам включен в число лекарственных средств второй линии [1,2]. Преимуществами леветирацетама считаются низкая частота побочных эффектов, отсутствие межлекарственных взаимодействий и неблагоприятного влияния на дальнейшее развитие ЦНС, а также доступность форм для внутривенного и перорального введения [2]. Кроме того, леветирацетам характеризуется линейной фармакокинетикой, быстрой абсорбцией (в течение 30 мин.), выведением не через печень, отсутствием связывания с протеинами плазмы (< 10%), относительно коротким периодом полужизни. Таким образом, фармакокинетика и профиль безопасности леветирацетама представляются более благоприятными, чем у традиционных средств терапии НС [2,25].

В связи с общей незрелостью ЦНС и высокой частотой патологических факторов, неблагоприятно влияющих на развивающийся мозг, у недоношенных новорожденных значительно увеличена частота НС по сравнению с доношенными детьми. НС являются отражением повреждения ЦНС, которое в 40-60% случаев обусловлено церебральной гипоксией-ишемией [2]. Повторяющиеся НС оказывают выраженное негативное влияние на развивающийся мозг даже без нарушений легочной вентиляции и церебральной

перфузии за счет увеличения метаболических потребностей ЦНС, что приводит к высвобождению возбуждающих аминокислот, в частности глутамата [26]. НС непосредственно не вызывают гибели нейронов, но сопровождаются изменениями нейрогенеза и синаптической организации [27]. Поэтому продолжительные НС сопряжены с неблагоприятным прогнозом и могут приводить к формированию стойких нарушений двигательного и интеллектуального развития.

Важная проблема, которая остается предметом дискуссий, состоит во влиянии на развивающийся мозг как самих НС, так и противоэпилептической терапии. НС – неотложные состояния, требующие быстрого лечения, поскольку судороги вызывают повреждение развивающегося мозга и, как следствие этого, приводят к развитию эпилепсии, нарушений психомоторного развития. Применяемые на современном этапе препараты первой линии в лечении НС (фенобарбитал, фенитоин и бензодиазепины) редко эффективны в предупреждении процессов эпилептогенеза и могут оказывать негативное влияние на познавательную активность детей [25,28]. В экспериментах на животных показано, что леветирацетам обладает свойствами нейропротектора и тормозит нейродегенеративные процессы на моделях гипоксии-ишемии [29] и эпилепсии [30]. Литвинова С. А. и соавт. [31] изучали эффекты леветирацетама (использовался препарат Леветинол) на начальной стадии развития эпилептической системы (ЭС) у крыс с кобальтовой эпилепсией, при этом значительное подавление пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах мозга наблюдалось при введении Леветинола в дозе 200 мг/кг на 6-й день развития ЭС. Наибольшая выраженность противосудорожного эффекта проявлялась в гиппокампограммах, что выражалось в нормализации биоэлектрической активности и появлении регулярного тета-ритма. По данным этих исследований, эффекты Леветинола в большей степени направлены на гиппокампальные очаги эпилептиформной активности и в меньшей степени – на корковые очаги [31].

За последнее десятилетие накоплены многочисленные клинические наблюдения и проведен ряд открытых исследований эффективности леветирацетама в терапии НС различной этиологии при его

назначении после того, как не удалось добиться результатов при применении препаратов первой линии [25,28,32-38]. При этом удавалось снизить частоту НС на 50-80%. Это послужило основанием для проведения нескольких исследований эффективности леветирацетама в качестве препарата первой линии в терапии НС. Han с соавт. [25] продемонстрировали снижение числа НС за 24 ч у 57% (21 из 37) пациентов, среди которых были недоношенные новорожденные. Ramantani с соавт. [28] в проспективном исследовании достигли полного купирования НС у 30 (79%) новорожденных, включая недоношенных, к концу 1-й недели применения леветирацетама.

Леветирацетам в РФ представлен препаратом Леветинол, который производится отечественной компанией Герофарм. Следует подчеркнуть, что Леветинол выпускается в форме раствора для приема внутрь 100 мг/мл во флаконах 300 мл. Это особенно важно для применения препарата у детей первых лет жизни.

Заключение

Проведенное исследование показало, что основная роль в генезе НС принадлежала перинатальным гипоксически-ишемическим (72,1%) и гипоксически-геморрагическим поражениям ЦНС (6,1%), при этом ПИВК III-IV ст. отмечались только у недоношенных детей с ГВ до 32 нед. У доношенных новорожденных возростала роль нейроинфекций (23,5%). Частота редких этиологических факторов НС не зависела от ГВ пациентов. Клиническими особенностями судорог у новорожденных являлись их полиморфизм, преобладание атипичных приступов у детей с меньшим сроком гестации. Частота тонических приступов была наибольшей у детей с ГВ 33 нед. и более. Среди младенцев первых месяцев жизни, перенесших НС, необходимо выделять группу риска по формированию эпилепсии, ранними признаками которой являются фокальность и высокая частота приступов, их более поздний дебют, серийное или статусное течение, а также выявление структурных повреждений головного мозга и неблагоприятных прогностических паттернов при анализе ЭЭГ («вспышка-подавление», «общая депрессия биоэлектрической активности»).

Литература:

1. Гузева В. И., Заваденко А. Н., Медведев М. И., Дегтярева М. Г., Холин А. А. Neonatal seizures: evaluation, treatment and prognosis. In: Fetal and neonatal brain injury. Eds. Stevenson D. K., Benitz W. E., Sunshine Ph., Hintz S. R., Druzin M. L. 5th ed. Cambridge University Press. 2018; 655-681.
3. Abend N. S., Jensen F. E., Inder T. E., Volpe J. J. Neonatal seizures. In: Volpe's Neurology of the newborn. Eds. Volpe J. J., Inder T. E., Darras B. T., de Vries L. S., du Plessis A. J., Neil J. J., Perlman J. M.. Elsevier. 2018; 275-324.
4. Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. Semin Fetal Neonatal Med. 2013; 18 (4): 185-191. DOI: 10.1016/j.siny.2013.05.008
5. Sands T. T., McDonough T. L. Recent Advances in Neonatal Seizures. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016; 16 (10): 92. DOI: 10.1007/s11910-016-0694-x.
6. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ.; под ред. А. А. Скоромца. М. 2013; 1036 с.
7. Pisani F., Spagnoli C. Neonatal seizures: a review of outcomes and outcome predictors. Neuropediatrics. 2016; 47 (1):

- 12-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1567873>.
8. Pisani F., Facini C., Pavlidis E., Spagnoli C., Boylan G. Epilepsy after neonatal seizures: literature review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 19: 6-14. DOI: [10.1016/j.ejpn.2014](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014).
 9. Буркова А. С., Володин Н. Н., Журба Л. Т., Медведев М. И., Рогаткин С. О., Тимонина О. В. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни (методические рекомендации Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины). *Вопросы практической педиатрии*. 2006; 1 (2): 38-70.
 10. Строганова Т. А., Дегтярева М. Г., Володин Н. Н. Электроэнцефалография в неонатологии. *М*. 2005; 277 с.
 11. Дегтярева М. Г., Рогаткин С. О., Ворон О. А., Володин Н. Н. Экспертная оценка ЭЭГ физиологического сна у недоношенных детей различного гестационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС. *Вопросы практической педиатрии*. 2006; 5 (1): 5-13.
 12. Mirzaa G. M., Poduri A. Megalencephaly and hemimegalencephaly: breakthroughs in molecular etiology. *Am J Med Genet C: Semin Med Genet*. 2014; 166C (2): 156-172. DOI: [10.1002/ajmg.c.31401](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31401).
 13. Pisani F., Percesepe A., Spagnoli C. Genetic diagnosis in neonatal-onset epilepsies: back to the future. *European journal of paediatric neurology*. 2018; 22 (2): 354-357. DOI: [10.1016/j.ejpn.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.02.006).
 14. Plouin P., Neubauer B. A. Benign familial and non-familial neonatal seizures. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, A. V. Delgado-Escueta, C. A. Tassinari, P. Thomas, P. Wolf. 5th ed. Montrouge, France: John Libbey & Co. 2012; 77-88.
 15. Grinton B. E., Heron S. E., Pelekanos J. T., Zuberi S. M., Kivity S., Afawi Z., Williams T. C., Casalaz D. M., Yendle S., Linder I., Lev D., Lerman-Sagie T., Malone S., Bassan H., Goldberg-Stern H., Stanley T., Hayman M., Calvert S., Korczyn A. D., Shevell M., Scheffer I. E., Mulley J. C., Berkovic S. F. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015; 56 (7): 1071-1080. DOI: [10.1111/epi.13020](https://doi.org/10.1111/epi.13020).
 16. Холин А. А. Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2010; 54 с.
 17. Ohtahara S., Ohtsuka Y., Oka E. Epileptic encephalopathies in early infancy. *Ind. J. Pediatr*. 1997; 64: 603-612.
 18. Холин А. А. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества или синдром Коппола-Дюлака. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013; 113 (3): 21-27.
 19. Milligan C. J., Li M., Gazina E. V., Heron S. E., Nair U., Trager C., Reid C. A., Venkat A., Younkin D. P., Dlugos D. J., Petrovski S., Goldstein D. B., Dibbens L. M., Scheffer I. E., Berkovic S. F., Petrou S. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol*. 2014; 75 (4): 581-590. DOI: [10.1002/ana.24128](https://doi.org/10.1002/ana.24128).
 20. Bearden D., Strong A., Ehnott J., DiGiovine M., Dlugos D., Goldberg E. M. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol*. 2014; 76 (3): 457-461. DOI: [10.1002/ana.24229](https://doi.org/10.1002/ana.24229).
 21. Stamberger H., Nikanorova M., Willemsen M. H., Accorsi P., Angriman M., Baier H., Benkel-Herrenbrueck I., Benoit V., Budetta M., Caliebe A., Cantalupo G., Capovilla G., Casara G., Courage C., Deprez M., Destrée A., Dilena R., Erasmus C. E., Fannemel M., Fjær R., Giordano L., Helbig K. L., Heyne H. O., Klepper J., Kluger G. J., Lederer D., Lodi M., Maier O., Merckenschlager A., Michelberger N., Minetti C., Muhle H., Phalin J., Ramsey K., Romeo A., Schallner J., Schanze I., Shinawi M., Slegers K., Sterbova K., Syrbe S., Traverso M., Tzschach A., Uldall P., Van Coster R., Verhelst H., Viri M., Winter S., Wolff M., Zenker M., Zoccante L., De Jonghe P., Helbig I., Striano P., Lemke J. R., Møller R. S., Weckhuysen S. STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology*. 2016; 86 (10): 954-962. DOI: [10.1212/WNL.0000000000002457](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002457).
 22. Dilena R., Striano P., Traverso M., Viri M., Cristofori G., Tadini L., Barbieri S., Romeo A., Zara F. Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain Dev*. 2016; 38 (1): 128-131. DOI: [10.1016/j.braindev.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.07.002).
 23. Liu S., Wang L., Cai X. T., Zhou H., Yu D., Wang Z. Therapeutic benefits of ACTH and levetiracetam in STXBP1 encephalopathy with a de novo mutation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (18): e0663. DOI: [10.1097/MD.00000000000010663](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010663).
 24. Kovacevic J., Maroteaux G., Schut D., Loos M., Dubey M., Pitsch J., Rummelink E., Koopmans B., Crowley J., Cornelisse L. N., Sullivan P. F., Schoch S., Toonen R. F., Stiedl O., Verhage M. Protein instability, haploinsufficiency, and cortical hyperexcitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain*. 2018; 141 (5): 1350-1374. DOI: [10.1093/brain/awy046](https://doi.org/10.1093/brain/awy046).
 25. Han J. Y., Moon C. J., Youn Y. A., Sung I. K., Lee I. G. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2018; 18 (1): 131. DOI: [10.1186/s12887-018-1103-1](https://doi.org/10.1186/s12887-018-1103-1).
 26. Thibeault-Eybalin M.-P., Lortie A., Carmant L. Neonatal seizures: do they damage the brain? *Pediatr Neurol*. 2009; 40 (3): 175-180. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.026).
 27. Holmes G. L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol*. 2005; 33 (1): 1-11. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.003](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.003).
 28. Ramantani G., Ikonomidou C., Walter B., Rating D., Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15 (1): 1-7.
 29. Hanon E., Klitgaard H. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure*. 2001; 10 (4): 287-93.
 30. Marini H., Costa C., Passaniti M., Esposito M., Campo G. M., Ientile R., Adamo E. B., Marini R., Calabresi P., Altavilla D. Levetiracetam protects against kainic acid induced toxicity. *Life Sci*. 2004; 74 (10): 1253-1264.
 31. Литвинова С. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Кутепова И. С., Авакян Г. Г., Авакян Г. Н. Особенности действия леветинола на развитие судорожной активности у крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 52-62. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.1.052-062>.
 32. Shoemaker M., Rotenberg J. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol*. 2007; 22 (1): 95-98. <https://doi.org/10.1177/0883073807299973>.
 33. Fürwentsches A., Bussmann C., Ramantani G., Ebinger F., Philipp H., Pöschl J., Schubert S., Rating D., Bast T. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study. *Seizure*. 2010; 19 (3): 185-189. DOI: [10.1016/j.seizure.2010.01.003](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.01.003).
 34. Khan O., Cipriani C., Wright C., Crisp E., Kirmani B. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol*. 2013; 49 (5): 340-343. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.008](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.008).
 35. Rakshashbuvankar A., Rao S., Kohan R., Simmer K., Nagarajan L. Intravenous levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Clin Neurosci*. 2013; 20 (8): 1165-1167. DOI: [10.1016/j.jocn.2012.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.08.014).
 36. Shin J. W., Jung Y. S., Park K., Lee S. M., Eun H. S., Park M. S., Park K. I., Namgung R. Experience and pharmacokinetics of Levetiracetam in Korean neonates with neonatal seizures. *Korean journal of pediatrics*. 2017; 60 (2): 50-54. DOI: [10.3345/kjp.2017.60.2.50](https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.2.50).
 37. Venkatesan C., Young S., Schapiro M., Thomas C. Levetiracetam for the treatment of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Child Neurol*. 2017; 32 (2): 210-214. DOI: [10.1177/0883073816678102](https://doi.org/10.1177/0883073816678102).
 38. Neiningner M. P., Ullmann M., Dahse A. J., Syrbe S., Bernhard M. K., Frontini R., Kiess W., Merckenschlager A., Thome U., Bertsche T. et al. Use of Levetiracetam in neonates in clinical practice: a retrospective study at a German university hospital. *Neuropediatrics*. 2015; 46 (5): 329-334. DOI: [10.1055/s-0035-1558969](https://doi.org/10.1055/s-0035-1558969).

References:

- Guzeva V. I., Zavadenko A. N., Medvedev M. I., Degtyareva M. G., Holin A. A. Neonatal seizures. In: Federal Guideline for Pediatric Neurology. Ed. V. I. Guzeva [Neonatal'nye sudorogi. V kn.: Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii. Pod red. V. I. Guzevoy (in russian)]. Moscow. 2016; 155-168.
- Baumer F. M., Wusthoff C. J. Neonatal seizures: evaluation, treatment and prognosis. In: Fetal and neonatal brain injury. Eds. Stevenson D. K., Benitz W. E., Sunshine Ph., Hintz S. R., Druzin M. L. 5th ed. Cambridge University Press. 2018; 655-681.
- Abend N. S., Jensen F. E., Inder T. E., Volpe J. J. Neonatal seizures. In: Volpe's Neurology of the newborn. Eds. Volpe J. J., Inder T. E., Darras B. T., de Vries L. S., du Plessis A. J., Neil J. J., Perlman J. M.. Elsevier. 2018; 275-324.
- Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013; 18 (4): 185-191. DOI: 10.1016/j.siny.2013.05.008
- Sands T. T., McDonough T. L. Recent Advances in Neonatal Seizures. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16 (10): 92. DOI: 10.1007/s11910-016-0694-x.
- Aykardi ZH., Baks M., Gillberg K. Diseases of the nervous system in children. Trans. from the English; Ed. A. A. Skorotets [Zabolevaniya nervnoy sistemy u detey. Per. s angl.; pod red. A. A. Skoromtsa (in russian)]. Moscow. 2013; 1036 s.
- Pisani F., Spagnoli C. Neonatal seizures: a review of outcomes and outcome predictors. *Neuropediatrics.* 2016; 47 (1): 12-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1567873>.
- Pisani F., Facini C., Pavlidis E., Spagnoli C., Boylan G. Epilepsy after neonatal seizures: literature review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19: 6-14. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.
- Burkova A. S., Volodin N. N., ZHurma L. T., Medvedev M. I., Rogatkin S. O., Timonina O. V. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2006; 1 (2): 38-70.
- Stroganova T. A., Degtyareva M. G., Volodin N. N. Electroencephalography in neonatology [Elektroentsefalografiya v neonatologii (in russian)]. Moscow. 2005; 277 s.
- Degtyareva M. G., Rogatkin S. O., Voron O. A., Volodin N. N. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2006; 5 (1): 5-13.
- Mirzaa G. M., Poduri A. Megalencephaly and hemimegalencephaly: breakthroughs in molecular etiology. *Am J Med Genet C: Semin Med Genet.* 2014; 166C (2): 156-172. DOI: 10.1002/ajmg.c.31401.
- Pisani F., Percesepe A., Spagnoli C. Genetic diagnosis in neonatal-onset epilepsies: back to the future. *European journal of paediatric neurology.* 2018; 22 (2): 354-357. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.02.006.
- Plouin P., Neubauer B. A. Benign familial and non-familial neonatal seizures. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, A. V. Delgado-Escueta, C. A. Tassinari, P. Thomas, P. Wolf. 5th ed. Montrouge, France: John Libbey & Co. 2012; 77-88.
- Grinton B. E., Heron S. E., Pelekanos J. T., Zuberi S. M., Kivity S., Afawi Z., Williams T. C., Casalaz D. M., Yendle S., Linder I., Lev D., Lerman-Sagie T., Malone S., Bassan H., Goldberg-Stern H., Stanley T., Hayman M., Calvert S., Korczyn A. D., Shevell M., Scheffer I. E., Mulley J. C., Berkovic S. F. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia.* 2015; 56 (7): 1071-1080. DOI: 10.1111/epi.13020.
- Holin A. A. Epileptic status in infancy and early childhood. MD diss. [Epilepticheskiy status v mladencheskom i rannem detskom vozraste. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk (in russian)]. Moscow. 2010; 54 s.
- Ohtahara S., Ohtsuka Y., Oka E. Epileptic encephalopathies in early infancy. *Ind. J. Pediatr.* 1997; 64: 603-612.
- Holin A. A. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova.* 2013; 113 (3): 21-27.
- Milligan C. J., Li M., Gazina E. V., Heron S. E., Nair U., Trager C., Reid C. A., Venkat A., Younkin D. P., Dlugos D. J., Petrovski S., Goldstein D. B., Dibbens L. M., Scheffer I. E., Berkovic S. F., Petrou S. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol.* 2014; 75 (4): 581-590. DOI: 10.1002/ana.24128.
- Bearden D., Strong A., Ehnot J., DiGiovine M., Dlugos D., Goldberg E. M. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol.* 2014; 76 (3): 457-461. DOI: 10.1002/ana.24229.
- Stamberger H., Nikanorova M., Willemsen M. H., Accorsi P., Angriman M., Baier H., Benkel-Herrenbrueck I., Benoit V., Budetta M., Caliebe A., Cantalupo G., Capovilla G., Casara G., Courage C., Deprez M., Destrée A., Dilena R., Erasmus C. E., Fannemel M., Fjær R., Giordano L., Helbig K. L., Heyne H. O., Klepper J., Kluger G. J., Lederer D., Lodi M., Maier O., Merskenschlager A., Michelberger N., Minetti C., Muhle H., Phalin J., Ramsey K., Romeo A., Schallner J., Schanze I., Shinawi M., Sleegers K., Sterbova K., Syrbe S., Traverso M., Tzschach A., Uldall P., Van Coster R., Verhelst H., Viri M., Winter S., Wolff M., Zenker M., Zoccante L., De Jonghe P., Helbig I., Striano P., Lemke J. R., Møller R. S., Weckhuysen S. STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology.* 2016; 86 (10): 954-962. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002457.
- Dilena R., Striano P., Traverso M., Viri M., Cristofori G., Tadini L., Barbieri S., Romeo A., Zara F. Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain Dev.* 2016; 38 (1): 128-131. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.07.002.
- Liu S., Wang L., Cai X. T., Zhou H., Yu D., Wang Z. Therapeutic benefits of ACTH and levetiracetam in STXBP1 encephalopathy with a de novo mutation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (18): e06663. DOI: 10.1097/MD.00000000000010663.
- Kovacevic J., Maroteaux G., Schut D., Loos M., Dubey M., Pitsch J., Rimmelink E., Koopmans B., Crowley J., Cornelisse L. N., Sullivan P. F., Schoch S., Toonen R. F., Stiedl O., Verhage M. Protein instability, haploinsufficiency, and cortical hyperexcitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain.* 2018; 141 (5): 1350-1374. DOI: 10.1093/brain/awy046.
- Han J. Y., Moon C. J., Youn Y. A., Sung I. K., Lee I. G. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatrics.* 2018; 18 (1): 131. DOI: 10.1186/s12887-018-1103-1.
- Thibeault-Eybalin M.-P., Lortie A., Carmant L. Neonatal seizures: do they damage the brain? *Pediatr Neurol.* 2009; 40 (3): 175-180. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.026.
- Holmes G. L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol.* 2005; 33 (1): 1-11. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.003.
- Ramantani G., Ikonomidou C., Walter B., Rating D., Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011; 15 (1): 1-7.
- Hanon E., Klitgaard H. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure.* 2001; 10 (4): 287-93.
- Marini H., Costa C., Passaniti M., Esposito M., Campo G. M., Ientile R., Adamo E. B., Marini R., Calabresi P., Altavilla D. Levetiracetam protects against kainic acid induced toxicity. *Life Sci.* 2004; 74 (10): 1253-1264.
- Litvinova S. A., Voronina T. A., Nerobkova L. N., Kutepova I. S., Avakyan G. G., Avakyan G. N. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10 (1): 52-62. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.1.052-062>.
- Shoemaker M., Rotenberg J. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol.* 2007; 22 (1): 95-98. <https://doi.org/10.1177/0883073807299973>.
- Fürwentsches A., Bussmann C., Ramantani G., Ebinger F., Philipp H., Pöschl J., Schubert S., Rating D., Bast T. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study. *Seizure.* 2010; 19 (3): 185-189. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.01.003.
- Khan O., Cipriani C., Wright C., Crisp E., Kirmani B. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol.* 2013; 49 (5): 340-343. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.008.
- Rakshasbhuvankar A., Rao S., Kohan R., Simmer K., Nagarajan L. Intravenous levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Clin Neurosci.* 2013; 20 (8): 1165-1167. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.08.014.
- Shin J. W., Jung Y. S., Park K., Lee S. M., Eun H. S., Park M. S., Park K. I., Namgung R. Experience and pharmacokinetics of Levetiracetam in

- Korean neonates with neonatal seizures. *Korean journal of pediatrics*. 2017; 60 (2): 50-54. DOI: 10.3345/kjp.2017.60.2.50.
37. Venkatesan C., Young S., Schapiro M., Thomas C. Levetiracetam for the treatment of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Child Neurol*. 2017; 32 (2): 210-214. DOI: 10.1177/0883073816678102.
38. Neininger M. P., Ullmann M., Dahse A. J., Syrbe S., Bernhard M. K., Frontini R., Kiess W., Merckenschlager A., Thome U., Bertsche T. et al. Use of Levetiracetam in neonates in clinical practice: a retrospective study at a German university hospital. *Neuropediatrics*. 2015; 46 (5): 329-334. DOI: 10.1055/s-0035-1558969.

Сведения об авторах:

Заваденко Александра Николаевна – к.м.н., доцент кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Тел.: +7(495)612-78-81. E-mail: aleks.zavadenko@gmail.com.

Медведев Михаил Иванович – д.м.н., профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Дегтярева Мария Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Рогаткин Сергей Олегович – д.м.н., профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

About the authors:

Zavadenko Aleksandra Nikolaevna – MD, PhD, Neurologist, Associate Professor, Department of Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7(495)612-78-81. E-mail: aleks.zavadenko@gmail.com.

Medvedev Mihail Ivanovich – MD, PhD, Professor, Department of Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Degtyareva Mariya Grigor'evna – MD, PhD, Professor, Department of Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Rogatkin Sergey Olegovich – MD, PhD, Professor, Department of Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Zavadenko Nikolay Nikolaevich – MD, PhD, Professor & Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Эффективность лечения пациентов с длительным течением медиальной височной эпилепсии

Китаева В. Е.¹, Котов А. С.²

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

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

Резюме

Цель – оценка эффективности лечения у пациентов с многолетним течением медиальной височной эпилепсии (МВЭ). **Материалы и методы.** Для исследования были отобраны 93 пациента с длительностью анамнеза МВЭ более 10 лет. **Результаты.** Данная форма эпилепсии, как правило, характеризуется фармакорезистентностью, поэтому часто приходится назначать разные препараты, прежде чем найдется подходящий препарат для конкретного пациента (в 12% случаев пациентам назначают до 5-7 препаратов). А иногда и терапия не дает эффекта (48,4% больных). Мы обнаружили, у каких пациентов с большей вероятностью будет форма эпилепсии, невосприимчивая к лечению: у кого МВЭ дебютировала рано; а также у тех, у кого был выявлен эпилептогенный очаг по данным ЭЭГ/МРТ в медиальной височной области. **Заключение.** При неэффективности терапии необходимо направлять больных на прехирургическое обследование, поскольку терапия часто не помогает пациентам с МВЭ и может приводить к побочным эффектам.

Ключевые слова

Медиальная височная эпилепсия, фармакорезистентность, фебрильные приступы, склероз гиппокампа, комплаентность.

Статья поступила: 20.06.2018 г.; в доработанном виде: 26.07.2018 г.; принята к печати: 19.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Китаева В.Е., Котов А.С. Эффективность лечения пациентов с длительным течением медиальной височной эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 031-037. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.031-037.

Treatment of patients with prolonged course of medial temporal epilepsy

Kitaeva V. E.¹, Kotov A. S.²

¹ 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)

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

Summary

Objective. The aim of the study was to evaluate the efficacy of treatment in patients with prolonged duration of medial temporal epilepsy (MTE). **Materials and methods.** We studied cases of 93 patients with history of MTE lasted more than

10 years. **Results.** This form of epilepsy is often characterized by drug resistance; therefore, patients have to try different medications before the effective one is found (in 12% of cases, patients tried 5-7 different medicines). Nevertheless, in 48.4% of patients, pharmacotherapy is ineffective. According to our findings, patients with an early MTE debut and those with an epileptogenic focus (by EEG / MRI data) in the medial temporal zone are most likely to have treatment-resistant epilepsy. **Conclusion.** If the therapy is ineffective, patients should be referred to preoperational examination.

Key words

Medial temporal epilepsy, drug resistance, febrile seizures, hippocampal sclerosis, compliance.

Received: 20.06.2018; **in the revised form:** 26.07.2018; **accepted:** 19.09.2018.

Conflict of interests

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

Authors contributed equally to this article.

For citation

Kitaeva V. E., Kotov A. S. Treatment of patients with prolonged course of medial temporal epilepsy. *Epileptiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (3): 031-037. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.031-037 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: Varvara-kitaeva@mail.ru (Kitaeva V. E.).

Введение

Медиальная височная эпилепсия (МВЭ) является самой распространенной формой эпилепсии у взрослых [1].

Среди наиболее частых повреждений выявляется склероз гиппокампа (СГ) – по данным F. Cendes (2005), у 60-70% пациентов с фармакорезистентной формой МВЭ [1]. Достоверными факторами, ведущими к развитию данной патологии, являются фебрильные приступы [2,3], воспалительные процессы в области гиппокампа и генетическая предрасположенность [4].

Фебрильные приступы (ФП) возникают в раннем детстве при гипертермии. Доказано, что ФП в младенчестве могут инициировать изменения в тканях гиппокампа и вызывать воспаление, что повышает риск возникновения эпилептической активности [3]. Тем не менее, по данным M. Chungath и S. Shorvon (2008), риск развития эпилепсии после ФП составляет 2,0-7,5%, а в анамнезе фармакорезистентных пациентов с МВЭ-СГ они встречаются в 40% случаев [5].

Как возможная причина СГ рассматривается аномальное прорастание мшистых волокон в зубчатую извилину [6,7]. Кроме того, проводилось исследование у пациентов с МВЭ-СГ, в ходе которых в гиппокампе была обнаружена сверхэкспрессия генов, кодирующих рецепторы, запускающих апоптоз клеток (TNFRSF1A, TNFRSF1B) [8]. В другом исследовании анализ хирургически удаленных образцов биопсии у пациентов с МВЭ в одном из исследований выявлял наличие вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6B), особенно в тканях гиппокампа [9]. Все это отражает лишь небольшую часть современных теорий патогенеза медиальной височной эпилепсии.

После ФП в раннем детстве может наступить период мнимого благополучия (латентный период), который зачастую длится более 10 лет, после чего заболевание реализуется уже афебрильными приступами. Однако такая клиническая картина встречается не у всех пациентов с МВЭ. Поэтому взаимосвязь ФП, СГ и МВЭ остается дискуссионной: мало пациентов сообщают о приступах на высокую температуру в детстве, и не у всех детей с такими приступами развивается МВЭ в будущем; также при МВЭ не всегда обнаруживается СГ.

Афебрильные приступы при МВЭ обычно начинаются с ауры: восходящее ощущение в животе, кратковременный страх или тревога, ощущение déjà vu, головокружение или шум [6]. После, как правило, происходит застывание и взгляд в одну точку, могут появиться автоматизмы: двигательные (перебирание предметов, жестикуляция), ороалиментарные (жевание, чмоканье губами) [10]. После приступа обычно отмечается спутанность, дезориентация, нарушения речи.

В качестве лечения применяются антиэпилептические препараты (АЭП), однако значительная часть пациентов с МВЭ оказываются фармакорезистентными (до 30% среди пациентов с МВЭ, по данным J. Sander и S. Shorvon (1996) [11]). По исследованию A. Asadi-Pooya и соавт. (2017), фармакорезистентных пациентов с МВЭ-СГ в США приходится 0,51-0,66 случаев на 1000 [12]. Таким пациентам проводится хирургическое удаление эпилептогенного очага. По данным P. Taylor и соавт. (2018), в течение года после операции полностью свободны от приступов 69% пациентов со склерозом гиппокампа [13].

Цель исследования – оценка эффективности лечения у пациентов с многолетним анамнезом МВЭ.

Таблица 1. Распределение пациентов по длительности заболевания.

Table 1. Patient distribution by duration of the disease.

Длительность заболевания / Duration of illness	Количество пациентов / Number of patients	Среди пациентов с МВЭ / Among patients with MTE, %
10-15 лет / 10-15 yrs	31	33,3
16-20 лет / 16-20 yrs	22	23,7
21-25 лет / 21-25 yrs	12	12,9
26-30 лет / 26-30 yrs	13	14,0
Более 30 лет / >30 yrs	15	16,1

Материалы и методы

В исследование было включено 555 пациентов, обратившихся за специализированной помощью к epileптологу, у которых после обследования была установлена фокальная эпилепсия с дебютом более, чем за 10 лет до момента визита. Критериями исключения были следующие: наличие неэпилептических приступов; противоречивые данные клиники, результатов электроэнцефалографии и нейровизуализации; некомплаентность. Конечными точками считались наличие/отсутствие приступов или снижение частоты приступов на 50% и более по сравнению с исходным на последнем визите.

Исследование включало сбор анамнеза, клинический и неврологический осмотр, ЭЭГ и/или видео-ЭЭГ-мониторинг, МРТ и/или МРТ высокого разрешения. Частота приступов оценивалась по индивидуальному дневнику приступов на каждом визите.

Для проведения обследования использовались мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (при отсутствии противопоказаний и возрастных ограничений) на аппаратах: мультиспиральный рентгеновский компьютерный томограф «Somatom Smile» (Siemens AG, Германия) с шагом сканирования 5-10 мм и магнитно-резонансный томограф «Magnetom-1.5» (Siemens AG, Германия).

Электроэнцефалографические исследования проводились с помощью аппаратно-программного ЭЭГ-комплекса «Энцефалан – ЭЭГА» (Медиком МТД, Россия) по международной системе установки электродов «10-20» не менее 12 канальных отведений и продолжительностью регистрации не менее 15 мин. С помощью данного аппарата проводился также ночной видео-ЭЭГ-мониторинг.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа IBM SPSS Statistics Version 22 (IBM, США). В качестве коэффициента корреляции между переменными, большая часть которых принадлежала порядковой шкале, применялся коэффициент Спирмена.

Результаты и обсуждение

После завершения обследования были отобраны 93 пациента с типичной клинической картиной МВЭ, подтвержденной данными ЭЭГ и/или МРТ головного мозга.

Следует подчеркнуть, что в итоговую группу не вошли 14 пациентов с латеральной височной эпилепсией (с аурой в виде слуховых галлюцинаций или расстройств слуха).

Среди пациентов с медиальной височной эпилепсией были 52 женщины и 41 мужчина, что в целом отражает отсутствие связи с полом.

ФП отмечались в анамнезе лишь у 6 (6,5% пациентов с МВЭ). Таким образом, у 30% пациентов с ФП в нашем исследовании в дальнейшем сформировалась «классическая» МВЭ (всего в исследовании изначально было 20 больных с ФП из 555 обследованных). Поэтому, хотя данные приступы имеются не у всех пациентов с медиальной височной эпилепсией, их наличие должно вызывать особую настороженность у врача.

Длительность течения МВЭ среди включенных в исследование пациентов составляла от 10 до 50 лет (**табл. 1**).

Длительность катамнеза пациентов составляла от нескольких месяцев до 14 лет, но у большинства она была в пределах 5 лет (**табл. 2**).

Склероз гиппокампа был обнаружен у 13 (14,0%) пациентов. Можно предположить, что реальная рас-

Таблица 2. Распределение пациентов по длительности катамнеза.

Table 2. Patient distribution by duration of the follow-up.

Длительность катамнеза / Duration of follow-up	Количество пациентов / Number of patients	Среди пациентов с МВЭ / Among patients with MTE, %
Меньше года / <1 year	18	19,4
1-3 лет / 1-3 yrs	38	41,0
4-6 лет / 4-6 yrs	21	22,6
7-9 лет / 7-9 yrs	6	6,5
10 лет и более / ≥10 yrs	10	11,0

Таблица 3. Распределение пациентов по возрасту дебюта заболевания**Table 3.** Patient distribution by age of the onset of epilepsy.

Возраст дебюта / Age of the debut	Количество пациентов / Number of patients	Среди пациентов с МВЭ / Among patients with MTE, %
0-5 лет / 0-5 yrs	28	30,1
6-10 лет / 6-10 yrs	20	21,5
11-15 лет / 11-15 yrs	14	15,1
16-20 лет / 16-20 yrs	8	8,6
21-25 лет / 21-25 yrs	6	6,5
26-30 лет / 26-30 yrs	6	6,5
31-35 лет / 31-35 yrs	4	4,3
36-40 лет / 36-40 yrs	3	3,2
Старше 40 лет / >40 yrs	4	4,3

пространенность СГ намного выше, а низкая выявляемость связана с ограниченными возможностями нейровизуализации.

Распределение пациентов по возрасту дебюта заболевания представлено в **таблице 3**.

Из данных таблицы 3 видно, что дебют МВЭ в основном приходится на возраст от 0 до 20 лет (у 75,3% пациентов с МВЭ).

Частота приступов у пациентов: у 3 (3,2%) – реже 1 раза в год, у 5 (5,4%) – реже 1 раза в месяц, у 65 (69,9%) – не менее 1 раза в месяц, у 20 (21,5%) – ежедневно. Таким образом, приступы при МВЭ имеют большую частоту, что не может не отражаться на социальной жизни пациентов.

Тяжелые сопутствующие заболевания были отмечены у 25 (26,9%) пациентов с МВЭ.

Эпилепсия у родственников отмечалась лишь у 5 (5,4%) пациентов. Возможно, среди них имеются больные с редкой формой эпилепсии – семейной МВЭ.

Подбор препаратов для лечения пациентов с МВЭ является сложной задачей. В нашем исследовании первый примененный препарат редко сразу давал положительный эффект, сдерживая приступы все последующее время. Распределение больных по количеству опробованных препаратов отображено в **таблице 4**.

Таким образом, только у 19,4% пациентов первое примененное лекарство давало хорошие результаты. Большинству пациентов приходилось менять препараты. Свидетельством фармакорезистентности МВЭ

является то, что нередко больным приходилось назначать 5-7 лекарств.

Исходы лечения: у 16 (17,2%) пациентов была достигнута ремиссия, у 26 (30%) было отмечено улучшение – снижение частоты приступов в 2 раза и более, однако у 45 (48,4%) пациентов эффекта от терапии не было, и у шести пациентов было невозможно оценить результат терапии, поскольку они редко появлялись на приемах. Все это подтверждает, что МВЭ трудно поддается терапии.

Однако необходимо отметить, что из всех пациентов 29 (31,2%) не были комплаентными, а у 16 (55,2%) из них отмечена неэффективность терапии. Тем не менее и среди комплаентных пациентов была отмечена неэффективность терапии, что отражает резистентность МВЭ к базовым лекарствам.

Побочные эффекты от антиэпилептических препаратов (АЭП) не были выявлены у 46 (49,5%) пациентов, у 23 (24,7%) побочные эффекты не потребовали отмены препарата, у 14 (15,1%) была произведена отмена препарата из-за побочных эффектов, и у 10 побочных эффекты невозможно было отследить. Самыми частыми были побочные эффекты в виде сонливости, заторможенности, апатии, прибавки в весе, сыпи, тремора. У 17 (18,3%) после назначения одного из АЭП отмечалось учащение приступов.

Тяжесть течения эпилепсии и неэффективность лечения были причиной социальных ограничений: законченное высшее образование имели лишь 4 (4,3%) пациента, незаконченное высшее – 3 (3,2%),

Таблица 4. Распределение пациентов по количеству опробованных препаратов.**Table 4.** Patient distribution by the number of tried medications.

Количество опробованных препаратов / Number of tried medications	Количество пациентов / Number of patients	Среди пациентов с МВЭ / Among patients with MTE, %
1	18	19,4
2	31	33,3
3	21	22,6
4	12	13,0
5-7	11	12,0

среднее специальное – 4 (4,3%). Только 16 (17,2%) больных на момент исследования учились или работали. Дети имелись лишь у 8 (8,6%) пациентов. При этом инвалидность имели 36 (38,7%) больных, у 23 (24,7%) из которых причиной инвалидности была эпилепсия.

С использованием критерия Спирмена мы выявили умеренную обратную связь между возрастом дебюта заболевания и количеством испробованных препаратов ($r=-0,424$; $p=0,000043$). То есть чем раньше дебютировала МВЭ, тем больше была вероятность, что она окажется фармакорезистентной. Также была выявлена слабая обратная связь между возрастом дебюта заболевания и частотой приступов ($r=-0,230$; $p=0,032$): чем раньше дебютировало заболевание, тем большая частота приступов была у пациента.

Кроме того, обнаружение очага в медиальной височной области, по данным ЭЭГ и/или МРТ, коррелировало с низкой эффективностью лечения ($r=0,353$; $p=0,001$). Таким образом, если у пациента обнаружен очаг и на МРТ, и на ЭЭГ, то высока вероятность неэффективности терапии. Очевидно, таким пациентам показано проведение консультации нейрохирурга.

МВЭ является частой формой эпилепсии среди взрослых пациентов с длительным течением заболевания. Точный диагноз МВЭ в нашем исследовании был поставлен только 16,8% среди всех пациентов, однако многим он не был поставлен ввиду недостаточности данных (имеется клиническая картина заболевания, но не найден очаг на ЭЭГ/МРТ; или наоборот), поэтому их нельзя исключать, как не имеющих МВЭ.

Фебрильные приступы не являются патогномичным симптомом, однако в 30% случаев они являлись первым симптомом медиальной височной эпилепсии. Поэтому они имеют большое значение для диагностики. Кроме того, необходимо учитывать, что многие пациенты не знают о наличии у них ФП в детстве, поскольку родителей, которые могли бы им об этом рассказать, уже нет в живых, либо родители забыли об этих эпизодах или не сообщили о них пациенту.

Частота приступов у большинства пациентов составляла один и более раз в месяц, а у 1/5 части больных приступы случались ежедневно. Таким образом, данное заболевание не может не ограничивать людей во всех сферах их жизни (учеба, работа, семья). Четверть больных имели инвалидность из-за эпилепсии.

Склероз гиппокампа в нашем исследовании был выявлен лишь у 14% пациентов с МВЭ. Мы предполагаем, что поражение данной структуры мозга в действительности имеется у гораздо большего количества больных, а столь небольшое значение связано с ограниченными возможностями обычных МРТ-томографов. Не менее важной причиной отсутствия очага, по данным нейровизуализации, может быть неправильная трактовка данных врачами-ин-

терпретаторами МРТ, не имеющими специальной подготовки в области эпилептологии [14].

Для того чтобы выявить СГ, необходимо проводить МРТ высокого разрешения. Подтверждение этому можно найти в исследовании Н. Stefanits и соавт. (2017), которые использовали 7-тесловый магнитно-резонансный томограф для изучения пациентов с гистологически подтвержденным СГ. Данное повреждение было выявлено на МРТ в 12 из 13 случаев [15]. Однако, хотя обычные МРТ-томографы часто дают ложнонегативные результаты (по данным J. Von Oertzen и соавт. (2002), у 60% больных с резистентной эпилепсией [16]), МРТ-томографы высокого разрешения использовать сложно и дорого.

У 48,4% пациентов в нашем исследовании не было эффекта от терапии, а побочные эффекты иногда вынуждали отменять назначенные препараты (15,1%). Все это отражает трудность лечения больных с данным заболеванием.

Однако часто неэффективность лечения является следствием некомплаентности пациентов (55,2%). Так, N. Molugulu и соавт. (2016) в ходе своего исследования выявили связь между приверженностью лечению и частотой приступов [17]. А Y. K. Lee и соавт. (2016), изучая детей от 1 до 18 лет, обнаружили, что некомплаентность пациентов способствовала повышению риска госпитализации или обращения за экстренной помощью из-за случившихся приступов [18].

По результатам анкетирования S. Chinnaiyan и соавт. (2017), в качестве главной причины отсутствия приверженности к лечению пациенты отмечали недостаток знания о болезни и ее лечении [19]. Поэтому важно уделять большое внимание объяснению пациенту, чем он болен и почему необходим непрерывный прием лекарств. А по данным другого исследования, для комплаентности больных большое значение принадлежит доступности и удобству применения АЭП. Например, 7,1% обследованных не принимали препараты вследствие отказа в его бесплатной выдаче по месту жительства [20].

Кроме того, важное значение в терапии имеет использование оригинальных АЭП: в исследовании Рудаковой И. Г. и соавт. (2011) наиболее частой причиной потери контроля над приступами было одномоментное переключение с оригинального АЭП на его дженериковый аналог [21]. Тем более что после такого перехода могут появиться побочные эффекты в виде ухудшения самочувствия и работоспособности, повышения возбудимости, нарушения сна [22].

Заключение

В нашем исследовании была выявлена связь между обнаружением эпилептогенного очага, по данным ЭЭГ и МРТ, и невосприимчивостью к терапии. Поэтому при неэффективности первых двух-трех назначаемых препаратов необходимо направлять пациентов на прехирургическую диагностику, поскольку при

фармако-резистентной форме МВЭ дальнейшее использование лекарств бессмысленно, а иногда даже вредно из-за побочных эффектов. Тем не менее, на сегодняшний день это сложно осуществить из-за

дорогой стоимости исследований и отсутствия в России центров «4-го уровня», обладающих всеми необходимыми диагностическими и лечебными возможностями.

Литература:

- Cendes F. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome: an updated overview. *J. epilepsys clin. neurophysiol.* 2005; 11 (3): 141-144.
- Berg A. T., Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology.* 1996 Aug; 47 (2): 562-8. PubMed PMID: 8757039.
- Azevedo H., Amato Khaled N., Santos P., Bernardi Bertonha F., Moreira-Filho C. A. Temporal analysis of hippocampal CA3 gene coexpression networks in a rat model of febrile seizures. *Dis Model Mech.* 2018 Jan 29; 11(1). PII: dmm029074. DOI: 10.1242/dmm.029074. PubMed PMID: 29196444; PubMed Central PMCID: PMC5818071.
- Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014 Aug; 40 (5): 520-43. DOI: 10.1111/nan.12150. Review. PubMed PMID: 24762203; PubMed Central PMCID: PMC4265206.
- Chungath M., Shorvon S. The mortality and morbidity of febrile seizures. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 Nov; 4 (11): 610-21. DOI: 10.1038/ncpneuro0922. Review. PubMed PMID: 18978801.
- Копачев Д. Н., Шишкина Л. В., Быченко В. Г., Шкатова А. М., Головтеев А. Л., Троицкий А. А., Гриненко О. А. Склероз гиппокампа: патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко.* 2016; 80 (4): 109-116. DOI: 10.17116/neiro2016804109.
- Kitaura H., Shirozu H., Masuda H., Fukuda M., Fujii Y., Kakita A. Pathophysiological Characteristics Associated With Epileptogenesis in Human Hippocampal Sclerosis. *EBioMedicine.* 2018 Mar; 29:38-46. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.013. Epub 2018 Feb 21. PubMed PMID: 29478873; PubMed Central PMCID: PMC5925580.
- Teocchi M. A., D'Souza-Li L. Apoptosis through Death Receptors in Temporal Lobe Epilepsy-Associated Hippocampal Sclerosis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8290562. doi: 10.1155/2016/8290562. Epub 2016 Feb 23. PubMed PMID: 27006531; PubMed Central PMCID: PMC4781997.
- Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A., Cermelli C., Cassiani-Ingoni R., Vortmeyer A., Heiss J. D., Cogen P., Gaillard W. D., Sato S., Theodore W. H., Jacobson S. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology.* 2003 Nov 25; 61 (10): 1405-11. PubMed PMID: 14638964; PubMed Central PMCID: PMC4294224.
- Котов А. С., Руденко А. М. Криптогенные и симптоматические височные эпилепсии у взрослых. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009; 3 (2): 9-13.
- Sander J. W., Shorvon S. D. Epidemiology of the epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1996; 61: 433-443.
- Asadi-Pooya A. A., Stewart G. R., Abrams D. J., Sharan A. Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy in the United States. *World Neurosurg.* 2017 Mar; 99: 662-666. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.12.074. Epub 2016 Dec 27. Review. PubMed PMID: 28034810.
- Taylor P. N., Sinha N., Wang Y., Vos S. B., de Tisi J., Miserocchi A., McEvoy A. W., Winston G. P., Duncan J. S. The impact of epilepsy surgery on the structural connectome and its relation to outcome. *Neuroimage Clin.* 2018 Jan 31; 18: 202-214. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.01.028. eCollection 2018. PubMed PMID: 29876245; PubMed Central PMCID: PMC5987798.
- Котов А. С., Рудакова И. Г., Мухин К. Ю., Алиханов А. А., Миронов М. Б., Кваскова Н. Е. Энцефалит Расмуссена. Описание двух клинических случаев. *Русский журнал детской неврологии.* 2009; 4 (2): 42-50.
- Stefanits H., Springer E., Pataraja E., Baumgartner C., Hainfellner J. A., Prayer D., Weisstanner C., Czech T., Trattnig S. Seven-Tesla MRI of Hippocampal Sclerosis: An In Vivo Feasibility Study With Histological Correlations. *Invest Radiol.* 2017 Nov; 52 (11): 666-671. DOI: 10.1097/RLI.000000000000388. PubMed PMID: 28538339.
- Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002; 73: 643-674.
- Molugulu N., Gubbiyappa K. S., Vasudeva Murthy C. R., Lumae L., Mruthyunjaya A. T. Evaluation of self-reported medication adherence and its associated factors among epilepsy patients in Hospital Kuala Lumpur. *J Basic Clin Pharm.* 2016 Sep; 7 (4): 105-109. DOI: 10.4103/0976-0105.189430. PubMed PMID: 27999469; PubMed Central PMCID: PMC5153886.
- Lee Y. K., Ah Y. M., Choi Y. J., Cho Y. S., Kim K. J., Lee J. Y. Antiepileptic drug adherence and persistence in children with epilepsy attending a large tertiary care children's hospital. *Epileptic Disord.* 2016 Dec 1; 18 (4): 408-417. DOI: 10.1684/epd.2016.0871. PubMed PMID: 27818363.
- Chinnaiyan S., Narayana S., Nanjappa V. P. Adherence to Antiepileptic Therapy in Adults. *J Neurosci Rural Pract.* 2017 Jul-Sep; 8 (3): 417-420. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp_392_16. PubMed PMID: 28694623; PubMed Central PMCID: PMC5488564.
- Котов А. С. COMPLAINTS у больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2010; 110 (11): 46-48.
- Рудакова И. Г., Котов А. С., Белова Ю. А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере Топирамата. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2011; 111 (3): 38-43.
- Рудакова И. Г., Белова Ю. А., Котов А. С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. *Вестник эпилептологии.* 2013; 1: 3-7.

References:

- Cendes F. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome: an updated overview. *J. epilepsy clin. neurophysiol.* 2005; 11 (3): 141-144.
- Berg A. T., Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology.* 1996 Aug; 47 (2): 562-8. PubMed PMID: 8757039.
- Azevedo H., Amato Khaled N., Santos P., Bernardi Bertonha F., Moreira-Filho C. A. Temporal analysis of hippocampal CA3 gene coexpression networks in a rat model of febrile seizures. *Dis Model Mech.* 2018 Jan 29; 11(1). PII: dmm029074. DOI: 10.1242/dmm.029074. PubMed PMID: 29196444; PubMed Central PMCID: PMC5818071.
- Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014 Aug; 40 (5): 520-43. DOI: 10.1111/nan.12150. Review. PubMed PMID: 24762203; PubMed Central PMCID: PMC4265206.
- Chungath M., Shorvon S. The mortality and morbidity of febrile seizures. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 Nov; 4 (11): 610-21. DOI: 10.1038/ncpneuro0922. Review. PubMed PMID: 18978801.
- Kopachev D. N., Shishkina L. V., Bychenko V. G., Shkatova A. M., Golovtsev A. L., Troitskiy A. A., Grinenko O. A. Hippocampal sclerosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment. *Zhurnal "Voprosy neirokhirurgii" imeni N. N. Burdenko.* 2016; 80 (4): 109-116. DOI: 10.17116/neiro2016804109.
- Kitaura H., Shirozu H., Masuda H., Fukuda M., Fujii Y., Kakita A. Pathophysiological Characteristics Associated With Epileptogenesis in Human Hippocampal Sclerosis. *EBioMedicine.* 2018 Mar; 29:38-46. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.013. Epub 2018 Feb 21. PubMed PMID: 29478873; PubMed Central PMCID: PMC5925580.
- Teocchi M. A., D'Souza-Li L. Apoptosis through Death Receptors in Temporal Lobe Epilepsy-Associated Hippocampal Sclerosis. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 8290562. DOI: 10.1155/2016/8290562. Epub 2016 Feb 23. PubMed PMID: 27006531; PubMed Central PMCID: PMC4781997.
- Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A., Cermelli C., Cassiani-Ingoni R., Vortmeyer A., Heiss J. D., Cogen P., Gaillard W. D., Sato S., Theodore W. H., Jacobson S. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology.* 2003 Nov 25; 61 (10): 1405-11. PubMed PMID: 14638964; PubMed Central PMCID: PMC4294224.
- Kotov A. S., Rudenko A. M. Cryptogenic and symptomatic temporal epilepsies in adults. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoj neurologii.* 2009; 3 (2): 9-13.
- Sander J. W., Shorvon S. D. Epidemiology of the epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1996; 61: 433-443.
- Asadi-Pooya A. A., Stewart G. R., Abrams D. J., Sharan A. Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy in the United States. *World Neurosurg.* 2017 Mar; 99: 662-666. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.12.074. Epub 2016 Dec 27. Review. PubMed PMID: 28034810.
- Taylor P. N., Sinha N., Wang Y., Vos S. B., de Tisi J., Miserocchi A., McEvoy A. W., Winston G. P., Duncan J. S. The impact of epilepsy surgery on the structural connectome and its relation to outcome. *Neuroimage Clin.* 2018 Jan 31; 18: 202-214. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.01.028. eCollection 2018. PubMed PMID: 29876245; PubMed Central PMCID: PMC5987798.
- Kotov A. S., Rudakova I. G., Mukhin K. Yu., Alikhanov A. A., Mironov M. B., Kvaslova N. E. Rasmussens's encephalitis. Two case reports. *Russkij zhurnal detskoj neurologii.* 2009; 4 (2): 42-50.
- Stefanits H., Springer E., Pataria E., Baumgartner C., Hainfellner J. A., Prayer D., Weisstanner C., Czech T., Trattnig S. Seven-Tesla MRI of Hippocampal Sclerosis: An In Vivo Feasibility Study With Histological Correlations. *Invest Radiol.* 2017 Nov; 52 (11): 666-671. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000388. PubMed PMID: 28538339.
- Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002; 73: 643-674.
- Molugulu N., Gubbayappa K. S., Vasudeva Murthy C. R., Lumae L., Mruthyunjaya A. T. Evaluation of self-reported medication adherence and its associated factors among epilepsy patients in Hospital Kuala Lumpur. *J Basic Clin Pharm.* 2016 Sep; 7 (4): 105-109. DOI: 10.4103/0976-0105.189430. PubMed PMID: 27999469; PubMed Central PMCID: PMC5153886.
- Lee Y. K., Ah Y. M., Choi Y. J., Cho Y. S., Kim K. J., Lee J. Y. Antiepileptic drug adherence and persistence in children with epilepsy attending a large tertiary care children's hospital. *Epileptic Disord.* 2016 Dec 1; 18 (4): 408-417. DOI: 10.1684/epd.2016.0871. PubMed PMID: 27818363.
- Chinnaiyan S., Narayana S., Nanjappa V. P. Adherence to Antiepileptic Therapy in Adults. *J Neurosci Rural Pract.* 2017 Jul-Sep; 8 (3): 417-420. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp_392_16. PubMed PMID: 28694623; PubMed Central PMCID: PMC5488564.
- Kotov A. S. Compliance in patients with epilepsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S. S. Korsakova.* 2010; 110 (11): 46-48.
- Rudakova I. G., Kotov A. S., Belova Yu. A. Topiramate as an example of using generics in the treatment of epilepsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S. S. Korsakova.* 2011; 111 (3): 38-43.
- Rudakova I. G., Belova Yu. A., Kotov A. S. Pharmacoresistant epilepsy is treatable. *Vestnik ehpileptologii.* 2013; 1: 3-7.

Сведения об авторах:

Китаева Варвара Евгеньевна – студент 3-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. E-mail: Varvara-kitaeva@mail.ru.

Котов Алексей Сергеевич – заведующий детским неврологическим отделением ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: alexeykotov1980@gmail.com.

About the authors:

Kitavaeva Varvara Evgenyevna – 3rd year student of medical faculty, FSBEI HE MSUMD named after A.I. Yevdokimov. E-mail: Varvara-kitaeva@mail.ru.

Kotov Aleksey Sergeevich – Head of the Department of Pediatric Neurology, GBUZ MO MONIKI named after M.F. Vladimirovsky, Professor at the Department of Neurology FUV GBUZ MO MONIKI named after M. F. Vladimirovsky. E-mail: alexeykotov1980@gmail.com.

Особенности течения эпилепсии у больных с клиническими проявлениями краниоцеребральной диспропорции с низким ликворо-краниальным индексом

Ларькин В. И., Стельмах Н. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ленина, 12, Омск 644099, Россия)

Резюме

Цель – оценить течение эпилепсии у больных с признаками краниоцеребральной диспропорции с низким ликворо-краниальным индексом. **Материалы и методы.** В ходе проведения исследования осуществляли сравнительный анализ данных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследований. Проспективно были проанализированы истории болезни 78 пациентов с эпилептическими приступами (криптогенная эпилепсия). Группа I состояла из 36 пациентов с нормальным объемом резервных ликворных пространств и уровнем ликворо-краниального индекса в пределах физиологической нормы, которым проводилась стандартная многокомпонентная терапия. Группу II составили 42 пациента, у которых отмечался малый объем резервных ликворных пространств и ликворо-краниальный индекс был меньше физиологической нормы, а терапия основного диагноза также проводилась по стандартной схеме и была идентична терапии, проводимой в группе I. **Результаты.** Выявлена корреляционная связь окружности головы и значений ликворо-краниального индекса средней степени. Также корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь частоты приступов со значением ликворо-краниального индекса ($R=0,32$, $p=0,0043$) и в меньшей степени – с окружностью головы ($R=0,11$, $p=0,037$). Показано, что у большинства пациентов группы I отмечались билатеральные приступы, а у пациентов группы II они носили смешанный характер. **Заключение.** В результате проведенного нами клинического исследования можно сделать вывод о том, что течение заболевания у пациентов с низким значением ликворо-краниального индекса, во-первых, зависит от выраженности уменьшения анатомических параметров снижения ликвородинамики, во-вторых, характеризуется более тяжелым клиническим течением. На наш взгляд, это, безусловно, должно учитываться в стартовой терапии, а также в динамической коррекции противосудорожной терапии.

Ключевые слова

Эпилепсия, краниоцеребральная диспропорция, ликворо-краниальный индекс.

Статья поступила: 20.07.2018 г.; **в доработанном виде:** 30.08.2018 г.; **принята к печати:** 21.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Ларькин В. И., Стельмах Н. С. Особенности течения эпилепсии у больных с клиническими проявлениями краниоцеребральной диспропорции с низким ликворо-краниальным индексом. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 038-043. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.038-043.

Course of epilepsy in patients with clinical manifestations of cranio-cerebral imbalance and a low scf-cranial index

Larkin V. I., Stelmakh N. S.

Omsk State Medical University (12 Lenina Str., Omsk 644099, Russia)

Summary

*The aim of the study was to assess the course of epilepsy in patients with signs of cranio-cerebral imbalance with a low CSF-cranial index. **Materials and methods.** We conducted a prospective analysis of clinical, instrumental and laboratory data from the case histories of 78 patients with epileptic seizures (cryptogenic epilepsy). Group I included 36 patients with normal reserve CSF volumes and physiological values of the CSF-cranial index; these patients received standard multicomponent therapy. Group II was comprised of 42 patients with abnormally small reserve CSF spaces and a lower than normal CSF-cranial index; patients in group II received the same treatment as did patients in group I. **Results.** We found a moderate correlation between the head circumference and the values of the CSF-cranial index. A strong correlation between the seizure occurrence rate and the values of the CSF-cranial index was also found ($R=0.32$, $p=0.0043$); the seizure rate correlation with the head circumference was less obvious ($R=0.11$, $p=0.037$). Most of the patients in group I had bilateral seizures, whereas in patients of group II the seizures were of a mixed character. **Conclusion.** The results of this clinical study suggest that the course of epilepsy in patients with a low CSF-cranial index is determined by the severity of anatomical reduction in the CSF dynamics; in most cases of a low CSF-cranial index, the course of epilepsy is severe. These findings should be considered at the starting and the later stages of antiepileptic therapy.*

Key words

Epilepsy, cranio-cerebral imbalance, CSF-cranial index.

Received: 20.07.2018; **in the revised form:** 30.08.2018; **accepted:** 21.09.2018.

Conflict of interests

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

Authors contributed equally to this article.

For citation

Larkin V.I., Stelmakh N.S. Course of epilepsy in patients with clinical manifestations of cranio-cerebral imbalance and a low scf-cranial index. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (3): 038-043. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.038-043 (in Russian).

Corresponding author

Address: 12 Lenina Str., Omsk 644099, Russia.

E-mail address: 19830105@mail.ru (Stelmakh N. S.).

Введение

В настоящее время эпилепсия является серьезной медико-социальной проблемой всего человечества. Международной Противозепилептической Лигой (ILAE) отмечено, что эпилепсия – это расстройство головного мозга, характеризующееся не только повторяющимися приступами, но и ее нейробиологическими, психологическими, когнитивными и социальными последствиям [1-3], тем самым подчеркиваются долгосрочные психосоциальные проблемы и высокая распространенность психических и поведенческих проблем, влияющих на этих пациентов [4].

По данным литературы, эпилепсия может быть прямым следствием гидроцефалии или ассоциироваться с гидроцефальным синдромом [5]. Сообщается, что у 30-90% больных эпилепсией встречается гидроцефалия. Исследований, посвященных роли гидроцефального синдрома в патогенезе эпилепсии, практически нет. Интересные данные были получены в исследовании Г.Е. Чмутина с соавт. [6]. В исследовании определяли числовые параметры ликвородинамики у больных эпилепсией и гидроцефалией одновременно. Ученым удалось выявить существенные сдвиги в ликвородинамике

и биохимических показателях спинномозговой жидкости у подавляющего большинства (порядка 67%) пациентов с эпилепсией осложненным гидроцефальным синдромом. По мнению авторов, нарушения ликвородинамики, обусловленные гидроцефальным синдромом, у больных, страдающих эпилепсией, являются важнейшим патогенетическим звеном прогрессивного течения заболевания. Одним из путей повышения эффективности лечения эпилепсии у данной категории пациентов является своевременная коррекция ликвородинамических нарушений [6].

В другом исследовании Г.Е. Чмутина с соавт. [7] был выявлен разнообразный характер и выраженность проявлений гидроцефального синдрома у пациентов с эпилепсией. Авторы достаточно убедительно показали, что у 76,2% больных эпилепсией, осложненной гидроцефалией, с высокой долей вероятности обнаруживается умеренно выраженная или асимметричная гидроцефалия с рубцовой деформацией желудочков [7].

Цель работы – оценить течение эпилепсии у больных с признаками краниocereбральной диспропорции с низким ликворо-краниальным индексом.

Материалы и методы

В ходе проведения исследования осуществляли сравнительный анализ данных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследований. Проспективно были проанализированы истории болезни 78 пациентов с эпилептическими приступами (криптогенная эпилепсия), поставленными на основании типичной клинической картины, анамнеза, динамики электроэнцефалографии (ЭЭГ) и/или видео-ЭЭГ-мониторинга в формате 10 ч. Возрастной диапазон больных на момент включения в исследование составил 18–45 лет. Половой состав обследованных пациентов был представлен 41 мужчинами и 37 женщинами, средний возраст участников исследования составил $35,9 \pm 6,8$ лет. Все пациенты прошли лечение в Эпилептологическом центре бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» в период с 2011 по 2017 г. в условиях амбулаторно-поликлинической помощи.

Согласно предварительно разработанному и согласованному дизайну исследования на основании определения ликворо-краниального индекса [8,9] было выделено две группы. В соответствии с данным дополнительным критерием каждая из групп была поделена на три подгруппы: подгруппы 1 в каждой группе были представлены пациентами с длительностью заболевания до 1 года (численность в подгруппах I₁ – 12, II₁ – 14, III₁ – 13), подгруппы 2 были представлены пациентами с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет (численность в подгруппах I₂ – 12, II₂ – 16, III₂ – 17).

Группа I состояла из 36 пациентов (20 мужчин и 16 женщин, средний возраст в группе – $34,0 \pm 7,2$) с уровнем ликворо-краниального индекса в пределах физиологической нормы (от 1,6 до 3,6, при среднем значении $2,1 \pm 0,2$), которым в период госпитализации и на амбулаторно-поликлиническом этапе проводилась стандартная многокомпонентная терапия. Группу II составили 42 пациента (22 мужчины и 20 женщин, средний возраст в группе – $37,7 \pm 8,2$), у которых согласно комплексному анатомо-функциональному обследованию ликворо-краниальный индекс был меньше физиологической нормы (от 0,8 до 1,2, при среднем значении $1,0 \pm 0,1$), а терапия основного диагноза также проводилась по стандартной схеме и была идентична терапии, проводимой в группе I.

Минимальная длительность клинического и инструментального наблюдения за пациентами с момента включения пациента в исследование составила 2 года. При этом в процессе проведения клинического исследования были намечены следующие обязательные контрольные точки: госпитализация/обращение за медицинской помощью больного в лечебно-профилактическое учреждение и/или включение в исследование, 1 и 2 года от момента включения в исследование. Общая длительность исследования составила 5 лет.

Согласно дизайну исследования в группах I и II проводилась идентичная терапия основного заболевания. Согласно принятым стандартам основными факторами, влияющими на выбор препарата, были следующие: форма эпилепсии, тип и частота приступов, распределение приступов в циркадном ритме (во время сна или бодрствования, смешанный вариант), возраст, пол, коморбидные заболевания, социальный статус. Эффективность терапии оценивали по наличию и длительности полного контроля над эпилептическими приступами, а также урежением на 50% и более частоты эпилептических приступов. Стартовое лечение больных эпилепсией всегда проводили в формате монотерапии препаратами, зарегистрированными в Российской Федерации для использования в данном режиме. При постановке предварительного и окончательного диагноза по МКБ учитывались: история жизни и болезни, имеющиеся клинические проявления, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Автоматизированную статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica-6 (StatSoft Inc, США). Каждому статистическому анализу предшествовало определение нормальности распределения числовых значений внутри выборки (по критерию Колмогорова-Смирнова и правилу двух и трех сигм). При сравнении числовых параметров двух не связанных между собой выборок с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента. При сравнении двух зависимых (парных) совокупностей рассчитывали парный t-критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни использовали для статистического анализа не связанных между собой совокупностей с ненормальным распределением. При сравнении параметров, которые выражались в качественных признаках, применяли χ^2 .

Результаты и обсуждение

Было проведено сравнение групп пациентов с криптогенной (неуточненной, по классификации ILAE 2017 г. [1]) формой эпилепсии с проявлениями краниocereбральной диспропорции с ликворо-краниальным индексом в пределах нормы (группа I) и ниже нормы (группа II). При первичном осмотре всем пациентам проводили измерение окружности головы. Установлено, что в группе I окружность головы колебалась от 50 до 60 см, составляя в среднем $55,1 \pm 2,4$ см, и была у женщин несколько меньше, чем у мужчин ($53,2 \pm 3,2$ см против $57,3 \pm 4,1$ см) (табл. 1). В группе 2 окружность головы колебалась от 47 до 57 см, составляя в среднем $52,4 \pm 3,1$ см, и также была у женщин несколько меньше, чем у мужчин ($50,2 \pm 2,3$ см против $55,1 \pm 1,5$ см).

Выявлена корреляционная связь окружности головы и значений ликворо-краниального индекса средней степени ($R=0,47$; $p=0,0023$) (рис. 1). Дебют заболевания у всех больных произошел в возрасте до 35 лет.

Таблица 1. Возраст дебюта заболевания и антропометрические характеристики пациентов с эпилепсией (M±σ).

Table 1. The age of the disease onset and anthropometric characteristics of patients with epilepsy (M±σ).

Показатель / Parameter	I группа / Group I (n=36)	II группа / Group II (n=42)	P
Возраст дебюта заболевания, годы / Age of the debut, years	26,7±9,4	21,9±8,3	0,039
Окружность головы, см / Head circumference, cm	55,1±2,4	52,4±3,1	0,028

По результатам проведения магнитно-резонансной томографии головного мозга структурные изменения были зафиксированы у 96,1% больных. При этом среди полученных результатов чаще всего (чуть более половины случаев) наблюдались диффузные атрофические явления в коре больших полушарий. Практически в трети случаев была отмечена незначительная атрофия, умеренная атрофия обнаруживалась практически у каждого второго, выраженная атрофия была зарегистрирована только в 5% случаев. Среди редких обнаруженных изменений (1,3%) наблюдались следующие: кисты прозрачной перегородки, гетеротопия серого вещества, агенезия *septum pellucidum*, а также их сочетания.

При проведении магнитно-резонансной томографии всем пациентам была выполнена краниометрия для определения бипариетального размера и вентрикулометрия для определения ширины боковых желудочков и третьего желудочка. Данные параметры, согласно проведенным нами ранее исследованиям на пациентах без грубых отклонений от нормы, позволяют рассчитать значение ликворо-краниального индекса. Согласно данным корреляционного анализа выявлена прямая корреляционная связь средней степени между значением ликворо-краниального индекса и бипариетальным размером (R=0,31, p<0,05); значением ликворо-краниального индекса и суммой ширины боковых желудочков и третьего желудочка (R=0,25, p<0,05). После проведения непрямого регрессионного анализа было установлено, что значение ликворо-краниального индекса можно рассчитать по формуле:

$$\text{ЛКИ} = 0,50102 \times N^{0,4103},$$

где ЛКИ – ликворо-краниальный индекс; N – показатель, равный сумме ширины боковых желудочков и третьего желудочка, мм.

У обследованных нами пациентов показатель N колебался от 10 до 35 мм, в среднем составляя

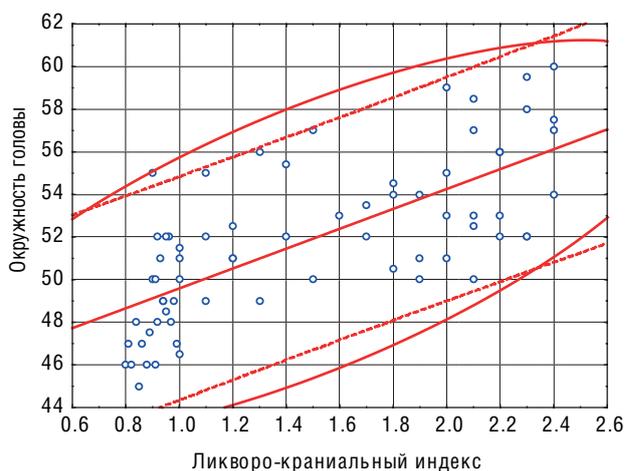


Рисунок 1. Корреляционная связь между окружностью головы и ликворо-краниальным индексом у пациентов с эпилепсией.

Figure 1. Correlation between the head circumference and the CSF-cranial index in patients with epilepsy.

24,4±7,3 мм. При этом у пациентов группы I показатель N входил в диапазон от 14 до 35 мм (в среднем 26,2±5,7 мм), у пациентов группы II – от 10 до 31 мм (в среднем 22,8±6,6 мм).

При исследовании неврологического статуса почти у половины пациентов группы I (44,4%) и чуть более, чем у половины пациентов группы II (57,1%; p=0,066) была выявлена органическая микроочаговая симптоматика.

Частота приступов варьировала в широких пределах: приступы несколько раз в месяц («частые») преобладали у подавляющего числа пациентов (табл. 2), на втором месте были «редкие приступы» – от одного до нескольких в год, «очень редкие» – менее одного приступа в год и «очень частые» – ежедневно или почти ежедневно – отмечались в меньшем проценте

Таблица 2. Частота эпилептических приступов у пациентов с разным ликворо-краниальным индексом.

Table 2. Occurrence of epileptic seizures in patients with different CSF-cranial indices.

Частота приступов / Occurrence rate	I группа (n=36) / Group I		II группа (n=42) / Group II		P
	Абс / Abs. value	%	Абс / Abs. value	%	
«Очень редкие» / Very rare	6	16,7	4	9,5	0,55
«Редкие» / Rare	9	25,0	8	19,0	0,44
«Частые» / Frequent	17	47,2	23	54,8	0,51
«Очень частые» / Very frequent	4	11,1	7	16,7	0,48

случаев. Необходимо отметить, что в группе I была выше доля пациентов с «редкими» и «очень редкими» приступами (на 31,6 и 75,8% соответственно), а в группе II – с «частыми» и «очень частыми» приступами (на 16,1 и 50,5% соответственно).

Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь частоты приступов со значением ликворо-краниального индекса ($R=0,32$, $p=0,0043$) и, в меньшей степени, с окружностью головы ($R=0,11$, $p=0,037$).

Во время беседы с врачом 5 (13,9%) пациентов группы I и 8 (19%) пациентов группы II смогли выделить провоцирующие эпилептические приступы факторы: трое обозначили повышение температуры тела на фоне инфекционного заболевания до 39,5-41°C, на фоне которой появились приступы, как пусковой фактор дебюта заболевания: еще двое пациентов назвали употребление избыточного количества алкоголя на фоне эмоционального стресса в качестве триггерного фактора при отсутствии у них алкогольной зависимости.

Провокаторы приступов во время активной фазы заболевания смогли назвать 10 респондентов (76,9%): двое пациентов указали на нарушение приема антиэпилептических препаратов, двое – на нарушение сна, двое (женщины) на изменение гормонального фона перед менструациями и во время беременности, один пациент – громкую музыку и яркий мелькающий свет, один – чрезмерную физическую нагрузку, один – стрессовые ситуации, требующие напряженной мыслительной деятельности и один – горячую воду (в т.ч. посещение бани).

Фокальные приступы регистрировались у 30,6% пациентов I группы и 28,6% – II группы ($p=0,88$), билатеральные приступы – у 36,1 и 31% ($p=0,63$), сме-

шанные – у 33,3 и 40,5% соответственно ($p=0,52$). Таким образом, у большинства пациентов группы I отмечались билатеральные приступы, а у пациентов группы II они носили смешанный характер.

При электроэнцефалографическом исследовании у 74 (94,9%) пациентов обнаружены диффузные изменения биоэлектрической активности, представленные дезорганизацией альфа-ритма. Эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме регистрировали у 35 (44,8%) обследуемых, под действием функциональных нагрузок – у 39 (50%). Диффузная эпилептиформная активность в форме спайк-волновых комплексов и разрядов острая-медленная волна установлена у 10 пациентов (12,8%). Региональная эпилептиформная активность верифицировалась у 15 пациентов (19,2%). Региональное замедление основной биоэлектрической активности до тета-ритма отмечалось у 21 пациента (26,9%) и в одном случае – до дельта-ритма. Лишь у 4 (5,1%) пациентов, которые страдали редкими приступами, вообще не было зарегистрировано пароксизмальных изменений.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать вывод о том, что течение заболевания у пациентов с низким значением ликворо-краниального индекса, во-первых, зависит от выраженности уменьшения анатомических параметров снижения ликвородинамики, во-вторых, характеризуется более тяжелым клиническим течением. На наш взгляд, это, безусловно, должно учитываться в стартовой терапии, а также в динамической коррекции противоэпилептической терапии.

Литература:

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной Противозептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
2. Громов С. А., Липатова Л. В., Якунина О. Н. Непсихотические психические и когнитивные расстройства у больных эпилепсией со стойким контролем припадков и их динамика в процессе лечения. Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2016; (4): 17-24.
3. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55: 475-482.
4. Mula M. Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection. *Curr Treat Opions Neurol*. 2017; 19 (12): 11-44.
5. Tully H. M., Dobyns W. B. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet*. 2014; 57 (8): 359-368.
6. Чмутин Г. Е. Изменение параметров ликвородинамики и биомеханических свойств краниоспинальной полости у больных эпилепсией с гидроцефальным синдромом. Профилактическая и клиническая медицина. 2005; (4): 120-123.
7. Чмутин Г. Е., Пошатов К. Е., Макаров К. В. и др. Клинические аспекты нарушения ликвородинамики и их роль в повышении эффективности лечения больных с эпилепсией. *Клиническая геронтология*. 2005; 12: 98-101.
8. Ларькин В. И. Особенности клиники и хирургического лечения черепно-мозговой травмы у детей с низким ЛКИ: автореф. ...канд. мед. наук. Омск. 2000; 16 с.
9. Ларькин В. И., Игнатъев Ю. Т., Ларькин И. И. Морфометрия головного мозга у детей в норме и при патологии по данным рентгеновской компьютерной томографии. *Медицинская визуализация*. 2005; 5: 129-133.

References:

1. Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G., Avakyan G.G. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
2. Gromov S. A., Lipatova L. V., Yakunina O. N. *Obozrenie psixiatrii i meditsinskoj psihologii*. 2016; (4): 17-24.
3. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55: 475-482.
4. Mula M. Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection. *Curr Treat Opions Neurol*. 2017; 19 (12): 11-44.
5. Tully H. M., Dobyns W. B. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet*. 2014; 57 (8): 359-368.
6. Chmutin G. E. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2005; (4): 120-123.
7. Chmutin G. E., Poshatev K. E., Makarov K. V. et al. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005; 12: 98-101.
8. Lar'kin V. I. Features of the clinic and surgical treatment of craniocerebral trauma in children with a low cerebrovascular index. PhD diss. [*Osobennosti kliniki i hirurgicheskogo lecheniya cherepno-mozgovoy travmy u detey s nizkim LKI: avtoref. ...kand. med. Nauk (in Russian)*]. Omsk. 2000; 16 s.
9. Lar'kin V. I., Ignat'ev YU. T., Lar'kin I. I. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2005; 5: 129-133.

Сведения об авторах:

Ларькин Валерий Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: larkin_valery@mail.ru.

Стельмах Наталья Сергеевна – заочный аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: 19830105@mail.ru.

About the authors:

Larkin Valery Ivanovich – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery “Omsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: larkin_valery@mail.ru.

Stelmakh Natalia Sergeevna – Correspondence Post-graduate Student, Department of Neurology and Neurosurgery “Omsk Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: 19830105@mail.ru.

Влияние длительности заболевания на течение эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля

Одинцова Г. В., Александров М. В., Улитин А. Ю., Колотева А. В.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова – Филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург 191014, Россия)

Резюме

Актуальность исследуемой проблемы обусловлена поздней направляемостью на хирургическое лечение пациентов с эпилепсией. **Цель** – анализ влияния длительности эпилепсии на клиническое течение у пациентов нейрохирургического профиля. **Материалы и методы.** Ведущим методом исследования данной проблемы является ретроспективный анализ когорты прооперированных пациентов (91 пациент с эпилепсией за период с 2012 по 2017 г. в соответствии с критериями включения/исключения), позволяющий оценить динамику заболевания по тяжести течения (частота и тип приступов), изменению ЭЭГ-данных в зависимости от длительности заболевания. **Результаты.** Выявлено, что 77% пациентов страдали эпилепсией до поступления в нейрохирургический стационар более 10 лет, 41% – более 20 лет. Преобладала височная локализация – 71%, экстратемпоральная – 29%. У 100% пациентов приступы возникали чаще раза в месяц, причем более чем у 80% – не реже раза в неделю. У 58% наблюдалась тенденция к тяжелому течению приступов с вторичной генерализацией, более чем в 30% – тенденция к серийному течению приступов. При анализе данных нейрофизиологических обследований было выяснено, что более чем в 40% случаев формировалась билатеральная эпилептическая активность. **Выводы.** При длительном течении эпилепсии отмечается утяжеление как клинических, так и нейрофизиологических показателей. Материалы статьи могут быть полезными для определения оптимальных сроков направления на хирургическое лечение.

Ключевые слова

Эпилепсия, длительность, динамика, тяжесть, нейрохирургическое лечение.

Статья поступила: 12.06.2018 г.; в доработанном виде: 27.07.2018 г.; принята к печати: 17.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Одинцова Г. В., Александров М. В., Улитин А. Ю., Колотева А. В. Влияние длительности заболевания на течение эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 044-051. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.044-051.

Duration of epilepsy and severity of the disease in neurosurgical patients

Odintsova G. V., Aleksandrov M. V., Ulitin A. Yu., Koloteva A. V.

Russian Polenov Neurosurgical Institute – a branch of North-Western Federal Medical Research Center n.a. V. A. Almazov (Mayakovskogo Str., St Petersburg 191014, Russia)

Summary

The problem of a late referral to surgical treatment in epilepsy was addressed in this study. **Objective:** To elucidate whether the course of epilepsy is influenced by the duration of the disease. **Materials and Methods.** A cohort of 91 patients with epilepsy who underwent surgical interventions from 2012 to 2017, were retrospectively studied. The disease dynamics (frequency and type of seizures) as well as the EEG changes were assessed. **Results.** Of those patients, 77% had epilepsy more than 10 years, and 41% – more than 20 years. The temporal localization was found in 71% of cases,

and the extra-temporal – in 29%. In all patients, seizures occurred at least once a month. Secondary generalized seizures were found in 58% of patients, and status epilepticus was observed in 30% of cases. **Conclusion.** The course of epilepsy in the clinical and neurophysiological terms deteriorates with a long duration of the disease. The present results can be used to determine the optimal time for a referral for surgical treatment.

Key words

Epilepsy, duration, dynamics, severity, neurosurgical treatment.

Received: 12.06.2018; **in the revised form:** 27.07.2018; **accepted:** 17.09.2018.

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

Odintsova G. V., Aleksandrov M. V., Ulitin A. Yu., Koloteva A. V. Duration of epilepsy and severity of the disease in neurosurgical patients. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (3): 044-051. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.044-051 (in Russian).

Corresponding author

Address: Mayakovskogo Str., St Petersburg 191014, Russia.

E-mail address: epipik@ya.ru (Odintsova G. V.).

Введение

Эпилепсия входит в группу десяти заболеваний, составляющих основное бремя неврологической патологии. В мире по данным ВОЗ, насчитывается около 65 млн человек, страдающих эпилепсией. Применение базовых и современных антиэпилептических препаратов (АЭП) позволяет достичь регресса клинических и электроэнцефалографических (ЭЭГ) проявлений эпилепсии в 60-70% случаев. В остальных 20-30% случаев врачи сталкиваются с фармакорезистентной эпилепсией [1]. В течение последних 25-30 лет, несмотря на ввод в клиническую практику новых АЭП, значимо не изменились показатели, отражающие эффективность антиэпилептической терапии [2]. Исследование Kwan & Brodie (2000) показало, что у 63% пациентов при адекватном применении препаратов первой, второй и третьей очереди выбора достигается положительный эффект, остальные 37% — фармакорезистентны. В более поздних исследованиях Kwan с соавт. (2013) выявили, что эффективность использования новейших АЭП при тех же условиях едва достигала 71%. В такой ситуации хирургическое лечение является альтернативой фармакотерапевтическому лечению эпилепсии, то есть выходит на первый план, оставляя консервативную терапию на уровне сопутствующего лечения. С фундаментальных позиций нейрохирургия эпилепсии — это важнейший инструмент изучения функциональной организации головного мозга, не только альтернативный метод лечения эпилепсии [3]. Вопрос о хирургическом лечении эпилепсии необходимо своевременно рассматривать при верифицированной фармакорезистентности заболевания. Таким образом, у 30% больных при консервативном медикаментозном лечении эпилепсия имеет прогредиентный характер, что приводит к усугублению тяжести и социальной дезадаптации, снижению показателей репродуктивного здоровья [4,5]. В то же время в практике отмечается позднее направление пациентов на нейрохирургическое лечение. В итоге пациенты нейрохирургического профиля, помимо частых приступов, отличаются выраженными сопутствующими когнитивными и эмоциональными нарушениями.

В сложившихся условиях оптимизация лечения эпилепсии остается актуальной задачей [6]. Клиническая характеристика эпилепсии является не только фактором, определяющим тактику ведения пациента, но и предиктором исхода хирургического лечения, а также определяет тактику медикаментозного лечения в послеоперационном периоде [7].

Однако динамика клинической картины заболевания, определяющая тактику выбора метода лечения, в нейрохирургической эпилептологии исследована недостаточно.

Цель работы — проанализировать влияние длительности заболевания на клиническое течение эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля для оценки воздействия временного фактора на патоморфоз эпилептической системы и оптимизации сроков направления на нейрохирургическое лечение.

Материалы и методы

Проведенное исследование является ретроспективным, когортным. Проанализирован первичный материал базы данных больных эпилепсией, прооперированных в РНХИ им. А.Л. Поленова в период 2012-2017 г. Изучены данные 125 историй болезни пациентов, поступивших в РНХИ им. А.Л. Поленова

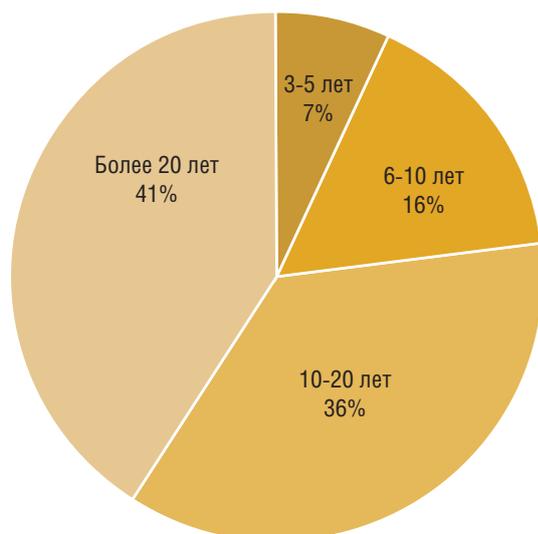


Рисунок 1. Распределение пациентов по длительности заболевания.

Figure 1. Patient distribution by duration of the disease.

с диагнозом эпилепсия в качестве основного и сопутствующих диагнозов. Исследование одобрено Этическим комитетом. Пациентами подписаны информированные согласия.

Критерии включения:

- лезиональные и нелезиональные формы эпилепсии длительностью более 3 лет;
- фокальные эпилепсии;
- фармакорезистентная эпилепсия (соответственно критериям Международной противосудорожной лиги);
- проведенное в РНХИ им. А. Л. Поленова оперативное вмешательство.

Критерии исключения:

- структурная эпилепсия, обусловленная объемным образованием головного мозга (опухоль, сосудистые мальформации), при доминировании симптоматики объемного процесса.

Пациенты разделены по продолжительности заболевания на четыре группы: 1-я группа – длительность эпилепсии 3-5 лет; 2-я группа – 6-10 лет; 3-я группа – 11-20 лет и 4-я группа – более 20 лет течения фармакорезистентной эпилепсии. Исследованы демографические показатели. Проведен сравнительный анализ анамнеза заболевания по параметрам: длительность заболевания, динамика частоты и полиморфизма эпилептических приступов; этиология эпилепсии, нейровизуализационные и нейрофизиологические исследования (электроэнцефалография, видео-электроэнцефалография, инвазивные методы исследования биоэлектрической активности мозга), магнитно-резонансная (МРТ) и позитронно-эмиссионная (ПЭТ) томографии головного мозга. Проведена оценка временной динамики заболевания по тя-

жести течения (типирование эпилептических приступов, их частота, склонность к серийному и статусному течению), изменению ЭЭГ данных в зависимости от длительности заболевания. Оценка тяжести приступов проведена по международной шкале частоты приступов «Seizure frequency scores» (SFS), модифицированной нами с выделением четырех подгрупп «очень частых приступов». В работе использованы методы описательной статистики: числовые характеристики, распределение измеренных на выборке признаков, мера центральной тенденции.

Результаты

В РНХИ им. А. Л. Поленова с 2012 по 2017 г. прооперированы 125 пациентов с диагнозом эпилепсии в качестве основного или сопутствующего. Из исследования исключены 34 человека с диагнозом эпилепсии в качестве сопутствующего, с доминированием в клинике симптоматики объемного образования при опухолях и сосудистых образованиях. Итоговая выборка составила 91 историю болезни пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Средний возраст в когорте составил 32 года. Соотношение женщин и мужчин было 1:1,5. Преобладали мужчины (54/91; 59,3%), женщин в когорте было меньше (37/91; 40,7%). Минимальный срок заболевания составил 3 года, самый длительный анамнез эпилепсии – 50 лет. Средняя длительность эпилепсии в когорте составила 19 лет.

Для сравнения тяжести течения эпилепсии в зависимости от длительности заболевания пациенты распределены по группам: 1-я группа – 3-5 лет – 6 пациентов (6/91; 7%); 2-я группа – 6-10 лет – 15 пациентов (15/91; 16%); 3-я группа – 11-20 лет – 33 пациента (33/91; 36%) и 4-я группа – более 20 лет течения тяжелой формы фармакорезистентной эпилепсии – 37 пациентов (37/91; 41%) (рис. 1).

Таким образом, 77% пациентов страдали эпилепсией до поступления в нейрохирургический стационар более 10 лет, при этом 41% – более 20 лет.

Все пациенты страдали фокальной, активной, неконтролируемой, фармакорезистентной эпилепсией (100%). Преобладала височная локализация – 71%, экстратемпоральная – 29%.

Оценка тяжести течения эпилепсии анализировалась с опорой на признак «длительность заболевания». Тяжесть течения эпилепсии оценена по трем параметрам: частота приступов, тип приступов, распространение эпилептиформной активности по данным ЭЭГ-исследований.

Распределение по частоте приступов

Первая степень шкалы SFS – отсутствие приступов – не подлежит прехирургической оценке и не встречается в когорте. Вторая степень – спорадические приступы (один приступ в месяц или реже) – среди нейрохирургических пациентов встре-

Таблица 1. Частота эпилептических приступов среди пациентов отобранной группы (среди пациентов отобранной когорты).

Table 1. Frequency of epileptic seizures among the patients under study.

Группы длительности заболевания (частота приступов в дооперационном периоде по шкале SFS) / Group No. (Seizure frequency, SFS score)	1-я группа (3-5 лет) / Group I (3-5 yrs)			2-я группа (6-10 лет) / Group II (6-10 yrs)			3-я группа (11-20 лет) / Group III (11-20 yrs)			4-я группа (более 20 лет) / Group IV (>20 yrs)			Всего в когорте (% в когорте / абс. число) / Total in cohort (% in cohort / Abs. No)
	Абс. число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	Абс. число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	Абс. число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	Абс. число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	
II (1 в месяц или реже) / (once a month or less)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3	8,1	3,3	3,3% (3)
III (4 раза в месяц или реже) / (4 times a month or less)	1	16,6	1,1	1	6,7	1,1	9	27,3	9,9	4	10,8	4,4	16,5% (15)
IVa (еженедельно) / (weekly)	3	50,1	3,3	5	33,2	5,5	13	39,4	14,25	13	35,2	14,25	37,3% (34)
IVб (несколько раз в неделю) / (a few times a week)	–	–	–	4	26,7	4,4	3	9,1	3,3	8	21,6	8,8	16,5% (15)
IVв (ежедневно) / (daily)	1	16,6	1,1	3	20	3,3	3	9,1	3,3	5	13,5	5,5	13,2% (12)
IVг (несколько раз в день) / (several times a day)	1	16,6	1,1	2	13,4	2,2	5	15,1	5,5	4	10,8	4,4	13,2% (12)
Всего в группе (% в когорте / абс. число) / Total in group (% in cohort / abs. no)	6,6% (6)			16,5% (15)			36,3% (33)			40,6% (37)			100% (91)

чается редко и представлены, как правило, тяжелыми билатеральными приступами. Показаниями к операции при спорадических приступах явилась их тяжесть (вторично-генерализованные, серийные) и травматизация пациентов во время приступа. В исследуемой когорте только в 3,3% случаев частота соответствовала 2-й степени шкалы частоты приступов SFS (3/91; 3,3%). Преобладали приступы 3-й и 4-й степени, характеризующиеся большим размахом частоты: 3-я степень – частые (четыре приступа в месяц или реже) и 4-я степень – очень частые (от одного приступа в неделю до одного и более приступов в день). У 100% пациентов частота приступов была чаще одного раза в месяц. Нами была модифицирована шкала с введением четырех подгрупп в 4-м классе: 4а – регулярно не менее 1 раза в неделю; 4б – несколько раз в неделю; 4в – ежедневно; 4г – несколько раз в день (табл. 1).

Таким образом, в когорте преобладали пациенты с 4-й степенью частоты по шкале SFS. Важно отметить, что данная тенденция наблюдалась у пациентов 1-й группы, то есть высокая частота приступов характерна уже для пациентов с длительностью заболевания 3-5 лет. Выяв-

ленные особенности могут быть обусловлены малой выборкой пациентов с длительностью заболевания 3-5 лет. Данная ситуация характеризует основную проблему нейрохирургической эпилептологии – позднее направление пациентов за хирургической помощью.

Среди пациентов с 4-й степенью были в основном больные из подгруппы 4а, характеризующейся еженедельными регулярными приступами, в отличие от 3-й степени по SFS. Не выявлено существенного различия в группах длительности заболевания по частоте регулярных приступов раз в неделю и чаще.

Распределение по типу приступов

Все приступы были с фокальным началом, что отражает особенность пациентов нейрохирургического профиля. У большинства пациентов наблюдалась тенденция к вторичной генерализации. Доминировали вторично-генерализованные (билатеральные) приступы. Тенденция к возникновению приступов с вторичной генерализацией наблюдалась у 58% пациентов (табл. 2).

Таким образом, только при длительности эпилепсии до 5-6 лет преобладали фокальные приступы,

Таблица 2. Типы эпилептических приступов среди пациентов отобранной группы.

Table 2. Types of epileptic seizures among patients under study.

Группы длительности заболевания/ Типы эпилептических приступов у пациентов / Group No. / Type of epileptic seizures	1-я группа (3-5 лет) / Group I (3-5 yrs)			2-я группа (6-10 лет) / Group II (6-10 yrs)			3-я группа (11-20 лет) / Group III (11-20 yrs)			4-я группа (более 20 лет) / Group IV (>20 yrs)			Всего в когорте (% в когорте/абс. число) / Total in cohort (% in cohort/Abs. No)
	Абс число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	Абс число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	Абс число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	Абс число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	
Фокальные приступы: – простые; – фокальные и сложные; – фокальные / Focal seizures: – simple – focal and complex – focal	4	66,7	4,4	5	33,3	5,5	13	39,4	14,3	16	43,2	17,6	41,8% (38)
Фокальные приступы с вторичной генерализацией* / Focal seizures with secondary generalization*	2	33,3	2,2	10	66,7	11	20	60,6	22	21	56,8	23	58,2% (53)
Всего в группе (% в когорте/ абс. число) / Total in group (% in cohort / abs. no.)	6,6% (6)			16,5% (15)			36,3% (33)			40,6% (37)			100% (91)

* В случае, если у пациента отмечались фокальные приступы и фокальные приступы со вторичной генерализацией, оценка тяжести течения заболевания проводилась по приступу, более нарушившему качество жизни (парциальному припадку с генерализацией).

* If the patient had focal seizures and focal seizures with secondary generalization, the clinical severity was assessed by the seizure that affected the quality of life most (partial seizure with generalization).

в остальных случаях доминировали вторично-генерализованные. Склонность к серийному течению была у 34 (37,4%) больных. У 37,4% также хотя бы раз в жизни возникал эпилептический статус.

Распределение по локализации эпилептиформной активности (данные ЭЭГ-исследований)

Нейрофизиологическое обследование включало ЭЭГ, ВЭМ, по показаниям – установку инвазивных электродов. В 44% случаев, по данным нейрофизиологических исследований, очаг эпилептической активности был латерализован, в 13,2% имелась тенденция к вовлечению в эпилептическую активность стволовых структур и в 42,9% случаев эпилептическая активность обнаруживалась билатерально. Структура выборки по распространению патологической активности в головном мозге показала практически одинаковую частоту встречаемости очаговой латерализованной активности и билатеральной (табл. 3).

Таким образом, в группах пациентов с длительностью 10 и более лет наблюдалась тенденция к билатеральному расположению очагов эпилептической активности (соотношение латерализованного эпи-

лептического очага к билатеральному расположению очагов составило 1,3:1).

Обсуждение

Работа выполнена на основании ретроспективного анализа историй болезни с целью определить влияние длительности заболевания на течение эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля и выявить пути оптимизации хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии. Проанализирована 91 история болезни. В современном мире фармакорезистентность является абсолютным показанием для рассмотрения вопроса о возможности хирургического лечения пациентов с эпилепсией. Это обусловлено расширением возможностей данного способа лечения с развитием методов нейровизуализации и появлением высокопольных магниторезонансных томографов (МРТ) с высокой разрешающей способностью, а также с широким внедрением в практику длительного видео-ЭЭГ-мониторинга как скальпового, так и с использованием интракраниальных электродов [8]. По современным требованиям хирургическое вмешательство должно обеспечивать полное прекращение эпилептических приступов и повы-

Таблица 3. Локализация очагов эпилептической активности в головном мозге (по результатам нейрофизиологических исследований).

Table 3. Localization of epileptic foci in the brain (according to the neurophysiological results).

Группы длительности заболевания/ расположение очагов эпилептической активности в головном мозге / Group No. / Localization of epileptic foci	1-я группа (3-5 лет) / Group I (3-5 yrs)			2-я группа (6-10 лет) / Group II (6-10 yrs)			3-я группа (11-20 лет) / Group III (11-20 yrs)			4-я группа (более 20 лет) / Group IV (>20 yrs)			Всего в когорте (% в когорте/ абс. число) / Total in cohort (% in cohort/ Abs. No)
	Абс число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	Абс число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	Абс число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	Абс число / Abs No	% в группе / % in group	% в когорте / % in cohort	
Очаговая латерализованная патологическая активность / Focal lateralized epi-activity	2	33,3	2,2	3	20	3,3	16	48,5	17,7	19	51,4	20,8	44% (40)
Очаговая латерализованная патологическая активность с вовлечением стволовых структур / Focal lateralized epi-activity with involvement of brainstem structures	3	50	3,3	1	6,7	1,1	4	12,1	4,4	4	10,8	4,4	13,2% (12)
Очаговая патологическая активность с билатеральным распространением / Focal lateralized epi-activity with bilateral spread	1	16,7	1,1	11	73,3	12,1	13	39,4	14,3	14	37,8	15,4	42,8% (39)
Всего в группе (% в когорте/ абс. число) Total in group (% in cohort / abs. no)	6,6% (6)			16,5% (15)			36,3% (33)			40,6% (37)			100% (91)

шение качества жизни больных, их социальную адаптацию [9]. К положительному результату хирургического лечения относится также уменьшение частоты и выраженности приступов на 50% и более.

Высокие показатели эффективности хирургического лечения обеспечиваются использованием высокотехнологических нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований.

Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга способствует радикальному удалению эпилептогенной зоны при минимальной травматизации функционально значимых областей коры [10].

Начало хирургического лечения эпилепсии было положено еще в XIX в [11]. На сегодняшний день методы хирургического вмешательства при эпилепсии значительно усовершенствованы и продолжают активно развиваться. В XXI в. уже используются новые высокотехнологические методы функциональной нейрохирургии для лечения фармакорезистентной эпилепсии [12].

Однако недостаточно внимания уделяется вопросам определения оптимального времени проведения нейрохирургического лечения с учетом динамики эпилепсии. Анализ полученных данных установил,

что для данной категории пациентов характерно утяжеление и прогредиентность течения эпилепсии в зависимости от длительности заболевания на фоне неэффективного медикаментозного лечения. Чем продолжительнее анамнез заболевания, тем более выражена тенденция к возникновению тяжелых приступов как серийных, так и вторично-генерализованных (билатеральных), сопровождающихся частой травматизацией пациентов. Изменение типа приступов является основным фактором утяжеления заболевания при длительном течении эпилепсии. Как показали результаты исследования, частота приступов нарастает уже в первые годы болезни и существенно не изменяется при длительном ее течении.

По полученным данным, фокальные приступы доминируют при коротком анамнезе эпилепсии (до 5-6 лет).

Позднее несвоевременное обращение за хирургической помощью существенно влияет на когнитивное, соматическое здоровье и существенно снижает качество жизни пациентов [13]. Этиология заболевания часто определяет сроки и показания к хирургическому лечению эпилепсии [14].

Критерием отбора для хирургического лечения по рекомендациям Всемирной противосудорожной

ской лиги (ILAE) являются, прежде всего, частота эпилептических приступов: частые приступы – более 1-2 раз в месяц, которые отрицательно влияют на состояние пациента и нарушают его когнитивное функционирование [15].

Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии является одним из компонентов комплексной медико-хирургической терапии заболевания. С современных позиций необходим прием противозепилептической терапии не менее 5 лет после операции. В настоящее время считается, что хирургическое вмешательство при эпилепсии позволяет исключить минимальные негативные последствия наряду с прогнозируемым улучшением состояния больного [13]. С позиции фундаментальных наук хирургия эпилепсии в настоящее время рассматривается как «окно в мозг» [16]. Исследование данной проблемы подтвердило более высокое качество жизни у пациентов после оперативного лечения в сравнении с пациентами только на консервативной терапии [8-10].

Однако актуальность проблемы позднего нейрохирургического лечения эпилепсии сохраняется, несмотря на то, что преимущества хирургического метода лечения при раннем обращении к хирургии после неэффективности первых двух препаратов были доказаны [17]. Продолжаются исследования значения клинических латерализационных признаков при височной эпилепсии, что особенно важно для определения объема хирургического вмешательства [18]. К сожалению, на сегодняшний день проблема позднего обращения остается актуальной, несмотря на особенности клинической картины пациентов нейрохирургического профиля [19] и имеет широкое распространение во всем мире [20]. Weibe S. (2001) подчеркивает, что в зависимости от локализации поражения до 80% больных с фармакорезистентными формами эпилепсии достигают контроля над приступами в результате хирургического лечения, если операция произведена в срок

до двух лет от дебюта заболевания [21]. Автор подчеркивает, что при сравнении групп пациентов эффективность среди прооперированных больных составляла 58% против 8% на медикаментозной терапии ($p < 0,001$). Также при оценке отдаленного результата у прооперированных пациентов и у пациентов, получавших медикаментозную (консервативную) терапию, выявлено, что у прооперированных пациентов лучше социально-экономическое положение, выше показатели качества жизни, лучше результаты нейропсихологического тестирования. Частота возникновения депрессии у пациентов с неконтролируемой эпилепсией выше, чем при контроле приступов, что способствует отягощению течения заболевания и снижению качества жизни.

Таким образом, исследование динамики изменения показателей частоты приступов и их патоморфоза показывает необходимость применения хирургического метода лечения на более ранних сроках заболевания.

Заключение

Эпилепсия у пациентов нейрохирургического стационара характеризуется прогредиентным течением, нарастанием тяжести заболевания по мере нарастания его длительности. При длительном течении эпилепсии отмечается утяжеление как клинических, так и нейрофизиологических показателей.

Длительность заболевания до поступления в нейрохирургический стационар является управляемым показателем. Необходимо проведение исследований причин позднего обращения к нейрохирургической помощи и их устранения.

Материалы статьи могут быть полезными для определения оптимальных сроков направления на хирургическое лечение.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 18-013-00222.

Литература:

1. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология. 2010; М. 408 с.
2. Айвазян С. О., Ширяев Ю. С. Современные методы лечения фармакорезистентной эпилепсии, доступные в РФ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8: 22-28. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.022-028.
3. Карлов В. А. Эпилепсия. М. 1990; 336.
4. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. М. 2011; 256 с.
5. Одинцова Г. В., Королева Н. Ю., Чугунова А. А., Сайкова Л. А. Мониторинг побочных эффектов антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье при женской эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (2): 12-18.
6. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство: Пер. с англ. Под ред. проф. К. Ю. Мухина. М. 2014; 280 с.
7. Шершевер А. С. Хирургическое лечение эпилепсии. Екатеринбург. 2005; 164 с.
8. Гриненко А. О., Головтеев А. Л., Коптелова А. Л., Воробьев А. Н., Быченко В. Г., Дорофеева М. Ю., Троицкий А. А., Корсакова М. Б., Козлова А. Б., Архипова Н. А., Строганова Т. А., М. А. Г. Хирургия эпилепсии при многоочаговом поражении головного мозга. Опыт лечения детей с туберозным склерозом. Вестник эпилептологии. 2014; 1 (2): 7-20.
9. Иманкулов С. А. Хирургические аспекты лечения симптоматической височной эпилепсии. Здоровоохранение Кыргызстана. 2014; 2: 78-84.
10. Степаненко А. Ю. Хирургическое лечение симптоматической височной эпилепсии. Нейрохирургия. 2012; 78-84.
11. Кариев Г. М., Якубов Ж. Б. Ф. З. Э. Эволюция хирургического лечения эпилепсии с первых дней до современных тенденций (обзор литературы). Журнал теоретической и клинической медицины. 2014; 4: 56-62.
12. Яковенко И. В., Иванова Н. Е., Кондаков Е. Н., Улитин А. Ю., С. И. А. Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Полленова: от создания службы до новейших нейрохирургических технологий. Трансляционная медицина. 2015; 5: 30-38.
13. Одинцова Г. В., Куралбаев А. К., Нездоровина В. Г., Абрамов К. Б., Павловская М. Е.,

Телегина А. А., Берснев В. П. Хирургическое лечение височной эпилепсии: проблемы и эффективность (на примере клинического случая). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (2): 41-49. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.2.041-049

14. Хачатрян Р. Г., Одинцова Г. В., Дон О. А., Ким А. В., Телегина А. А., Иванов А. Ю., Иванова Н. Е., Хачатрян В. А. Этиология инсулярной эпилепсии: клиническая картина и тактика ведения при церебральных кавернозных ангиомах. Казанский медицинский журнал. 2018; 99 (1): 96-99.

References:

- Zenkov L. R. Clinical epileptology [Klinicheskaya epileptologiya (in Russian)]. 2010; Moscow. 408 s.
- Ayvazyan S. O., Shiryaev Yu. S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2016; 8: 22-28. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.022-028.
- Karlov V. A. Epilepsy [Epilepsiya (in Russian)]. Moscow. 1990; 336.
- Kissin M. Ya. Clinical epileptology [Klinicheskaya epileptologiya (in Russian)]. Moscow. 2011; 256 s.
- Odintsova G. V., Koroleva N. Yu., Chugunova A. A., Saykova L. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (2): 12-18.
- Broun T., Holms G. Epilepsy. Clinical guidelines: Trans. with English. Ed. prof. K. Yu. Mukhin [Epilepsiya. Klinicheskoe rukovodstvo: Per. s angl. Pod red. prof. K.YU. Muhina (in Russian)]. Moscow. 2014; 280 s.
- Shershever A. S. Surgical treatment of epilepsy [Hirurgicheskoe lechenie epilepsii

- Lebedev K. Э., Маматханов М. Р. Показания и общие принципы хирургического лечения эпилепсии (Обзор). Нейрохирургия детского возраста. 2016; 2: 66-78.
- Schramm J. Epilepsy Surgery and the Evolution of Clinical and Translational Science. *Neurosurgery*. 2014; 61: 54-65.
- Engel J. et al. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy. *JAMA*. 2012; 307 (9): 922.
- Никитина М. А., Мухин К. Ю., Глухова Л. Ю., Чадаев В. А. Клинические латерализационные признаки при симптоматической височной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состоя-

- ния. 2015; 7 (2): 59-64.
- Одинцова Г. В., Александров М. В., Улитин А. Ю., Колотева А. В. Клинические особенности эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. Трансляционная медицина. 2018; 5: 30-37. DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-2-30-37.
- Крылов В. В. и др. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016; 5: 13-18.
- Helmstaedter C., Witt J.-A. Clinical neuropsychology in epilepsy. *Handbook of clinical neurology*. 2012; 1: 437-459.

- (in Russian)]. Ekaterinburg. 2005; 164 s.
- Grinenko A. O., Golovtsev A. L., Koptelova A. L., Vorob'ev A. N., Bychenko V. G., Dorofeeva M. Yu., Troitskiy A. A., Korsakova M. B., Kozlova A. B., Arhipova N. A., Stroganova T. A. *Vestnik epileptologii* (in Russian). 2014; 1 (2): 7-20.
- Imankulov S. A. *Zdravoohraneniye Kyrgyzstana* (in Russian). 2014; 2: 78-84.
- Stepanenko A. Yu. *Nerohirurgiya* (in Russian). 2012; 78-84.
- Kariev G. M., Yakubov Zh. B. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny* (in Russian). 2014; 4: 56-62.
- Yakovenko I. V., Ivanova N. E., Kondakov E. N., Ulitin A. Yu. *Translyatsionnaya meditsina* (in Russian). 2015; 5: 30-38.
- Odintsova G. V., Kuralbaev A. K., Nezdorovina V. G., Abramov K. B., Pavlovskaya M. E., Telegina A. A., Bersnev V. P. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (2): 41-49. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.2.041-049.
- Hachatrian R. G., Odintsova G. V., Don O. A., Kim A. V., Telegina A. A., Ivanov A. Yu.,

- Ivanova N. E., Hachatrian V. A. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* (in Russian). 2018; 99 (1): 96-99.
- Lebedev K. E., Mamathanov M. R. *Neyrohirurgiya detskogo vozrasta* (in Russian). 2016; 2: 66-78.
- Schramm J. Epilepsy Surgery and the Evolution of Clinical and Translational Science. *Neurosurgery*. 2014; 61: 54-65.
- Engel J. et al. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy. *JAMA*. 2012; 307 (9): 922.
- Nikitina M. A., Muhin K. Yu., Gluhova L. Yu., Chadaev V. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2015; 7 (2): 59-64.
- Odintsova G. V., Aleksandrov M. V., Ulitin A. Yu., Koloteva A. V. *Translyatsionnaya meditsina* (in Russian). 2018; 5: 30-37. DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-2-30-37.
- Krylov V. V. et al. *Zhurnal neurologii i pskhiiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russian). 2016; 5: 13-18.
- Helmstaedter C., Witt J.-A. Clinical neuropsychology in epilepsy. *Handbook of clinical neurology*. 2012; 1: 437-459.

Сведения об авторах:

Одинцова Галина Вячеславовна – к.м.н., невролог, старший научный сотрудник отделения нейрохирургии детского возраста РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: ajo@mail.ru.

Александров Михаил Всеволодович – д.м.н., заведующий отделением клинической нейрофизиологии РНХИ им. профессора А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: mdoktor@yandex.ru.

Улитин Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, директор РНХИ им. профессора А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: ulitinaleks@mail.ru.

Колотева Анна Валерьевна – ординатор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: dr.koloteva@mail.ru.

About the authors:

Odintsova Galina Vyacheslavovna – MD, PhD, Neurologist, Senior Researcher at the Department of Pediatric Neurosurgery, Polenov Neurosurgery Institute – a branch of the Almazov National Medical Research Center E-mail: ajo@mail.ru.

Aleksandrov Mikhail Vsevolodovich – MD, PhD, Professor & Head, Department of Clinical Neurophysiology, Polenov Neurosurgery Institute – a branch of the Almazov National Medical Research Center. E-mail: mdoktor@yandex.ru.

Ulitin Alexey Uyrjevich – MD, PhD, Professor, Director of the Polenov Research Institute of Neurosurgery – a branch of the Almazov National Medical Research Center. E-mail: ulitinaleks@mail.ru.

Koloteva Anna Valerjevna – MD, Intern at the Almazov National Medical Research Center. E-mail: dr.koloteva@mail.ru.

Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ на примере клинических случаев дизиготных близнецов

Миронов М. Б.¹, Чебаненко Н. В.², Быченко В. Г.³, Рублева Ю. В.^{4,5},
Бурд С. Г.⁴, Красильщикова Т. М.⁴

¹ Детский медицинский центр неврологии и педиатрии (проспект Андропова, д. 13/32, Москва 119021, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» (ул. Авиаторов, д. 38, Москва 119620, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. академика Опарина, д. 4, Москва 117198, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1 стр. 10, Москва 117342, Россия)

Резюме

В статье представлены клинические случаи сочетания детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) на ЭЭГ без эпилепсии у дизиготных близнецов. Клинические случаи дают основание подтвердить генетическую природу паттернов ДЭПД. В статье представлены возможные варианты течения заболевания у детей с детским церебральным параличом (ДЦП) и ДЭПД. Показаны подробные клинико-электроэнцефалографические характеристики различных вариантов течения заболевания у детей с ДЦП и ДЭПД (включая прогноз в отношении приступов и когнитивных функций, а также тактику ведения больных). Пациентам данной группы требуется обязательное динамическое наблюдение с проведением продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна.

Ключевые слова

Эпилепсия, антиэпилептическая терапия, ДЭПД, ДЭРД, ДЦП, эпилепсия.

Статья поступила: 18.07.2018 г.; в доработанном виде: 22.08.2018 г.; принята к печати: 20.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Миронов М. Б., Чебаненко Н. В., Быченко В. Г., Рублева Ю. В., Бурд С. Г., Красильщикова Т. М. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ на примере клинических случаев дизиготных близнецов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 052-062. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.052-062.

Comorbidity of infantile cerebral palsy and benign epileptiform EEG discharges of childhood in dizygotic twins

Mironov M. B.¹, Chebanenko N. V.², Bychenko V. G.³, Rubleva Yu. V.^{4,5}, Burd S. G.⁴, Krasilshikova T. M.⁴

¹ Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics (13/32 prospekt Andropova, Moscow 101100, Russia)

² St. Luka's Clinical Research Center for Children (38 Aviatorov Str., Moscow 119620, Russia)

³ 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)

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

⁵ Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke (1-10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

Summary

The article presents a clinical case of infantile cerebral palsy combined with BEDC (with no epileptic seizures) in dizygotic twins. The case supports the hypothesis of genetic nature of the BEDC patterns. The variety of EEG characteristics and clinical courses of the disease in children with cerebral palsy and BEDC are reviewed. Correct interpretation of the EEG findings provides an accurate prognosis of seizures and cognitive functions, as well as the patient management tactics. In these patients, continuous video EEG monitoring (both awake and sleeping) is recommended for a long-time follow-up.

Key words

Epilepsy, antiepileptic therapy, BEDC, cerebral palsy.

Received: 18.07.2018; **in the revised form:** 22.08.2018; **accepted:** 20.09.2018.

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

Mironov M. B., Chebanenko N. V., Bychenko V. G., Rubleva Yu. V., Burd S. G., Krasilshikova T. M. Comorbidity of infantile cerebral palsy and benign epileptiform EEG discharges of childhood in dizygotic twins. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (3): 052-062. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.052-062 (in Russian).

Corresponding author

Address: 13/32 prospekt Andropova, Moscow 101100, Russia.

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

Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) – особый электроэнцефалографический паттерн, характеризующийся мигрирующими спайками в центрально-височных областях, был впервые описан в 50-х гг. 20 в. [1]. В 1958 г. R. P. Nayrac и M. Beaussart опубликовали первое описание клинко-электроэнцефалографической корреляции ДЭПД с эпилепсией [2]. Позднее супруги Gibbs выделили данную разновидность эпилепсии в особую форму с характерными орофациальными и фарингооральными приступами и благоприятным прогнозом [3]. С учетом клинической картины приступов Lombroso (1967) предложил термин «sylvian seizures». Со времени выделения роландической эпилепсии (РЭ) в отдельную нозологическую форму паттерн ЭЭГ, характерный для нее, рассматривался в основном в контексте типичной клинической картины,

что отражено в самом названии «роландических спайков». Доброкачественное течение РЭ было подтверждено многочисленными проспективными исследованиями [4-6]. Однако впоследствии были описаны атипичные формы с неблагоприятным прогнозом, ассоциированные с ДЭПД [7-10].

Электроэнцефалографическим коррелятом этих состояний служат возрастзависимые паттерны, представляющие собой по морфологии трехфазный пятиточечный электрический диполь с периодом острой волны более 70 мс, с последующей медленной волной и постоянной активацией во сне [11]. Это генетически детерминированные паттерны с ауто-сомно-доминантным наследованием с низкой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [12].

Выявление ДЭПД на ЭЭГ не является маркером эпилепсии. Согласно концепции Doose ЭЭГ-феномен

ДЭПД является признаком «врожденных нарушений созревания мозга» [13] и указывает на функциональную незрелость головного мозга у детей [14]. ДЭПД являются возрастзависимыми ЭЭГ паттернами у детей и регистрируются преимущественно в возрасте от 3 до 14 лет [15].

ДЭПД встречаются в популяции у 1,5-5% здоровых детей без эпилепсии в анамнезе [16]. По данным В. Ю. Ноговицына, у детей без эпилептических приступов частота встречаемости ДЭПД в общей популяции составляет 1,63% [17].

Из всех детей с ДЭПД без эпилептических приступов в 3% случаев страдают детским церебральным параличом (ДЦП) [17]. Но у детей с ДЦП без эпилептических приступов частота встречаемости ДЭПД в 10 раз превышает популяционные данные [18].

По результатам рутинной ЭЭГ, рядом авторов показано, что детский церебральный паралич (ДЦП) при отсутствии эпилепсии ассоциирован с ДЭПД более чем в 20% случаев [18]. При анализе ЭЭГ-мониторингов с включением сна Г. В. Кузьмич с соавт. определили, что у детей с ДЦП без эпилептических приступов морфологические критерии ДЭПД выявлены в 48% случаев [18].

Самым частым повреждением головного мозга у детей с ДЦП и у недоношенных детей является перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) [19]. В 1962 г. В. Q. Banker и J. C. Laroche ввели термин «перивентрикулярная лейкомаляция» и подчеркнули его связь с пограничными сосудистыми зонами. ПВЛ представляет собой локальный или распространенный некроз перивентрикулярного белого вещества головного мозга, в основном – симметричный и билатеральный [20].

В 2004 г. Х. Хольтхаузен выявил коморбидность ДЭПД с ПВЛ. Высокую частоту выявляемости региональной эпилептиформной активности в виде ДЭПД на ЭЭГ у детей с ПВЛ показал в своем исследовании в 2006 г. М. Wolff с соавт. Авторы высказали концепцию о том, что для проявления такого генетического признака, как ДЭПД, на ЭЭГ пусковым механизмом является ПВЛ. Среди детей с ПВЛ в 62% случаев зарегистрированы ДЭПД [21]. В проведенном исследовании К. Ю. Мухина с соавт. (2012) у пациентов с ПВЛ и детским церебральным параличом при отсутствии эпилепсии ДЭПД выявлялись у 67% детей [22].

Актуальной остается проблема развития эпилепсии у детей с ДЭПД и ПВЛ. В исследовании Wolff с соавт. (2006) эпилепсия у детей с ПВЛ диагностирована в 12,5% случаев [21]. Эпилепсия у детей с ДЦП и эпилептиформной активностью на ЭЭГ старше 2 лет развивается в 9,7% [18]. По мнению других авторов, у детей с ПВЛ эпилепсия возникает в 16-47% случаев [23].

У детей с задержкой речевого и психического развития без эпилептических приступов, имеющих ДЭПД на ЭЭГ, необходимо исключать наличие эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом

медленного сна [24]. Основными причинами формирования данной эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во время медленного сна (ПЭМС) у детей с ПВЛ являются генетически детерминированные нарушения процессов созревания мозга, морфологические изменения в мозге перинатального генеза и нарушение нейрональных связей, обусловленное постоянной продолженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ [25].

В исследовании Садекова И. А. с соавт. (2017) показано, что выявление эпилептиформной активности по типу ДЭПД на ЭЭГ может быть ассоциировано с развитием тяжелых когнитивных нарушений [26]. Однако большинство результатов альтернативных исследований доказывают, что ДЭПД не ухудшают когнитивные функции ребенка и являются предиктором восстановления наследственного нарушения созревания головного мозга («hereditary impairment of brain maturation») [27]. Игнорирование данного факта зачастую ведет к необоснованному назначению АЭП.

В практической неврологии актуальной проблемой является назначение АЭП при ДЦП без эпилептических приступов в сочетании с эпилептиформной активностью по типу ДЭПД на ЭЭГ.

Представляем клиническое наблюдение близнецов с ДЦП без эпилептических приступов, имеющих ДЭПД на ЭЭГ.

Пациентка А., 8 лет, первая из двойни. Жалобы мамы на то, что девочка самостоятельно не сидит, не ползает, не ходит; ежедневные двигательные пароксизмы в дневное время – 7-10 раз в сутки, продолжительностью 3-10 мин., в 9 мес. появились дистонические атаки; наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ.

Пациент К., 8 лет, второй из двойни. Жалобы, со слов мамы, на неустойчивую измененную походку, нарушение речи, плохую память, наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ, приступов не отмечалось.

Из анамнеза известно, что двойняшки от 1-й многоплодной беременности от матери 31 года с хроническим пиелонефритом, язвенной болезнью желудка, гипертонической болезнью, хроническим сальпингоофоритом, кандиломатозом, дисфункцией яичников, трижды оперированной по поводу разрыва кисты яичника, перенесшей эндометрит в 2009 г., носительство вируса герпеса. Беременность протекала с токсикозом на всем протяжении, с угрозой прерывания в 1-м триместре, наложением швов на шейку матки в 24 нед., антифосфолипидным синдромом, с тяжелым гестозом (белок 6,6 г/л) в 3-м триместре, лечение фраксипарином.

Роды – на 33-34-й нед., экстренное кесарево сечение в связи с тяжестью гестоза. Девочка родилась первая с массой тела 1620 г, длиной тела 43 см., мальчик – вторым с массой тела 1930 г, длиной тела 45 см. Оценки по Апгар 5/7 баллов у обоих детей. Состояние при рождении тяжелое у обоих за счет дыха-

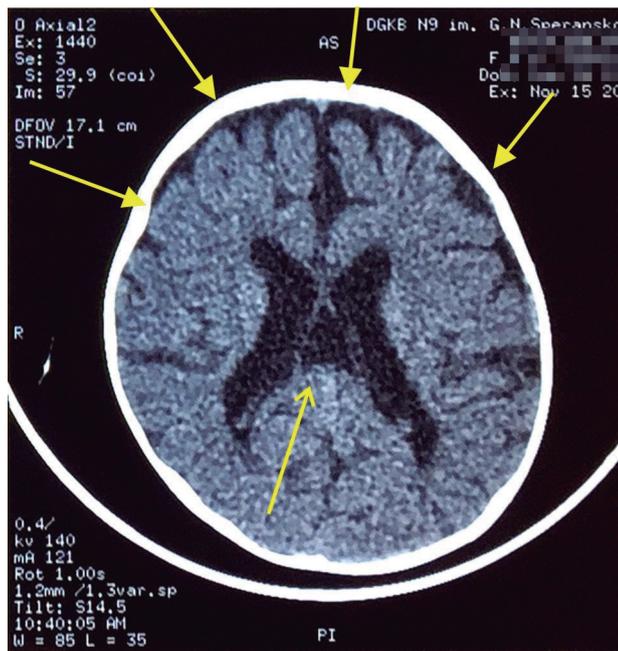


Рисунок 1. Пациентка А. При нейровизуализации выявлена значительная корково-подкорковая атрофия вещества лобно-височно-теменных областей головного мозга, вентрикуломегалия, киста прозрачной перегородки.

Figure 1. Patient A (the twin girl). In neuroimaging, a significant cortical-subcortical atrophy of the frontal-temporal-parietal areas, ventriculomegaly, and a cyst in the transparent septum were found.

тельной недостаточности, синдрома угнетения ЦНС, сердечной недостаточности. До 2-х суток жизни дети находились на ИВЛ. Из роддома переведены в отделение реанимации и выхаживания новорожденных детей ГКБ №13. У девочки диагностированы церебральная ишемия 3-й степени, внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени с двух сторон, перивентрикулярная лейкомаляция 3-й степени, недоношенность, внутриутробная пневмония, которая разрешилась к 18-м суткам жизни. У мальчика диагностированы последствия тяжелого гипоксически-ишемического поражения ЦНС, перивентрикулярная лейкомаляция 1-2-й степени, синдром угнетения ЦНС, недоношенность, паховая грыжа, кормился через зонд. Через полтора месяца дети переведены для обследования и лечения в ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗМ», где в дальнейшем они регулярно получали восстановительное лечение.

В неврологическом статусе у девочки выявлено: движения глазных яблок хаотичные, попытки зрительного сосредоточения на предмете. Грубое сходящееся косоглазие, парез взора кнаружи. Слабость мышц щек. Жевание ослаблено, глотание, фонация не нарушены. Гиперсаливация. Спастический тонус в пронаторах предплечий, двуглавых мышцах (D>S),

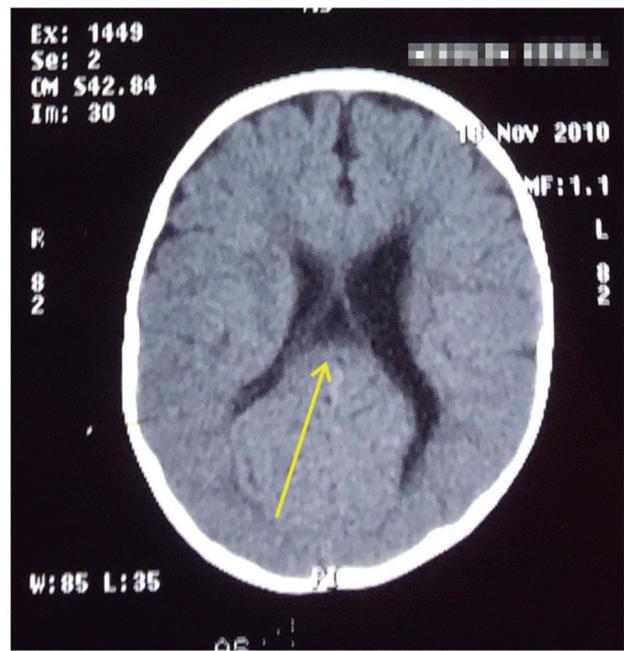


Рисунок 2. Пациент К. При нейровизуализации у мальчика объем структурных поражений головного мозга был меньше: наблюдалась умеренная корково-подкорковая атрофия вещества лобно-височно-теменных областей головного мозга, вентрикулярная асимметрия, киста прозрачной перегородки.

Figure 2. Patient K (the twin boy). In neuroimaging, structural brain lesions were less pronounced: a moderate cortical-subcortical atrophy of the frontal-temporal-parietal areas, ventriculomegaly, and a cyst in the transparent septum were found.

сгибателях голеней, икроножных мышцах (D>S) 2 балла по Ашфурту. Гипотония осевой мускулатуры. Слабость камбаловидных мышц. Сухожильные рефлексы высокие с рук, D=S, с ног повышены, S=D, с расширенной зоной коленного рефлекса.

Активные движения проявляются только тем, что девочка удерживает голову и переворачивается. Сама не садится и не сидит. Непродолжительное время сидит с поддержкой с грубым кифозом спины, осанка асимметричная. Выражены АШТР и ЛТР, шаговые автоматизмы с перекрестом ног на уровне голеней. Стопы эквино-плоско-вальгусные. Руки находятся в пронаторно-сгибательном положении. Активная супинация предплечий отсутствует. Функции охвата и опоры кистей нарушены: не захватывает и не удерживает предметы. Мелкая моторика не сформирована, нарушено отведение 1-го пальца кисти с двух сторон.

В психическом статусе у девочки выявлено, что контакт преимущественно эмоциональный, понимает обращенную речь, выполняет простые посылные инструкции. Игровая деятельность – на уровне простых манипуляций с предметами. Концентрация внимания – достаточная, устойчивость внимания сниже-

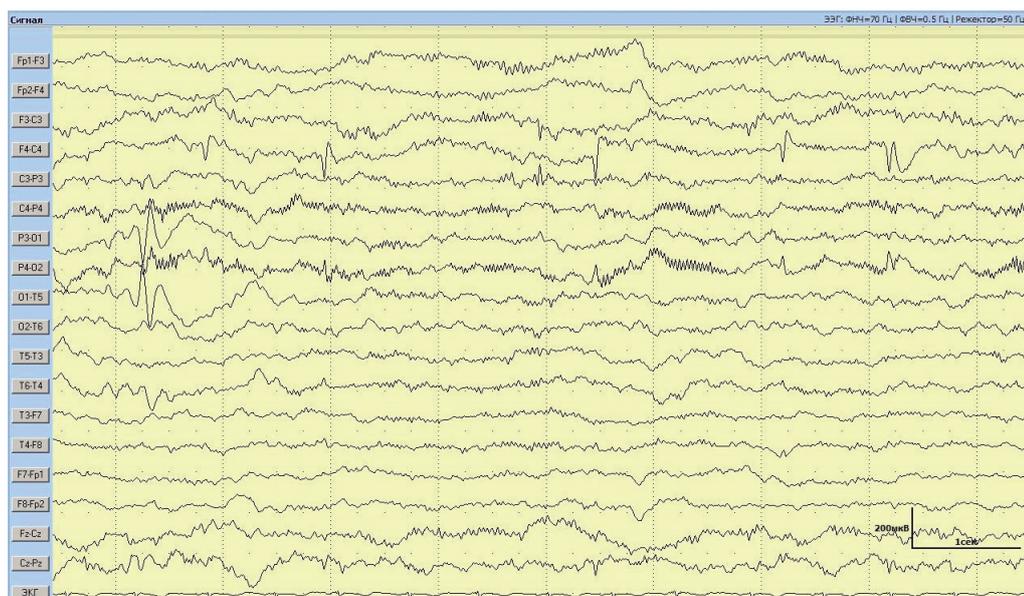


Рисунок 3. Пациентка А. В ходе продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна регистрируются мультирегиональные доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, представленные независимо в правой центрально-теменной, левой затылочной и левой центральной областях.

Figure 3. Patient A. With continuous video-EEG monitoring (including the sleep phase), multiple benign epileptiform patterns of childhood are recorded; those appear independently in the right central parietal, left occipital and left central areas.

на, переключаемость сохранена. Экспрессивная речь – слоги, звукокомплексы. Навыки опрятности: пытается есть сама, удерживая ложку, доносит пищу до рта. В туалет не просится.

В неврологическом статусе у мальчика легкий спастический тонус в пронаторах предплечий, двуглавых мышцах (D>S), сгибателях голеней, икроножных мышцах (D=S) 1 балл по Ашфурту. Гипотония осевой

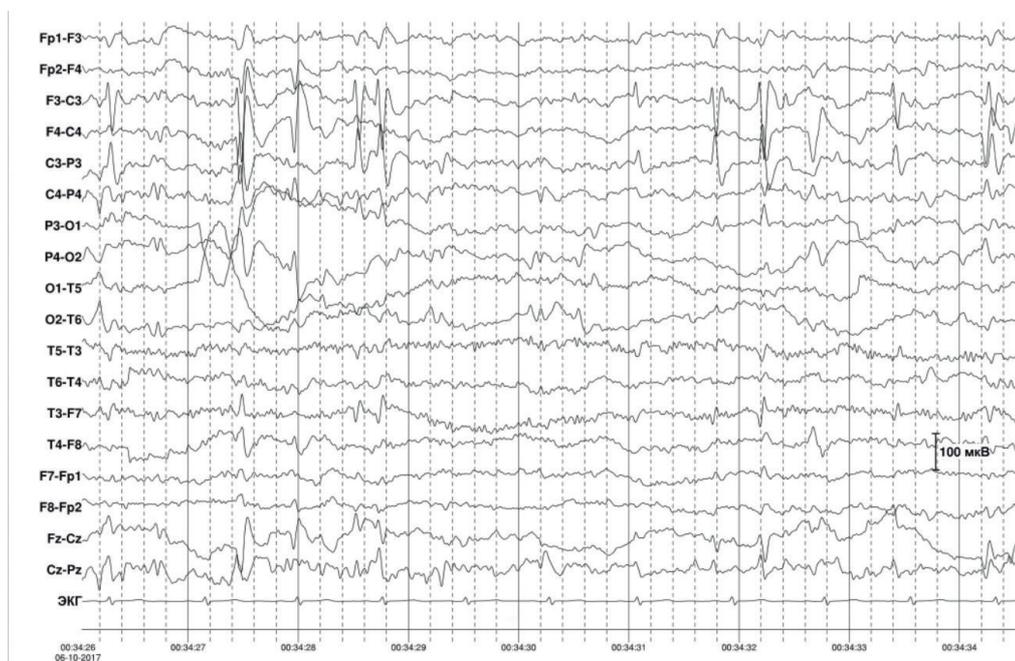


Рисунок 4. Пациент К. В ходе продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна регистрируются мультирегиональные доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, представленные независимо в левой центрально-теменно-височной, правой центрально-теменной, правой затылочно-теменной областях.

Figure 4. Patient K. With continuous video-EEG monitoring (including the sleep phase), multiple benign epileptiform patterns of childhood are recorded; those appear independently in the left central-parietal-temporal, the right central-parietal, and right occipital-parietal areas.

Клинический случай

мускулатуры. Сухожильные рефлексy оживлены с рук, D=S, с ног повышены, S=D, с расширенной зоной коленного рефлексa. Выраженный кифоз спины. Ходит неустойчиво, легкая внутренняя ротация левого бедра, пятки не догружает. На пятках ходьба затруднена. Стопы плоско-вальгусные. Мелкая моторика недостаточна.

В психическом статусе у мальчика выявлено, что он контакту доступен, адекватен, двигательнo рас- торможен, возбудим, эмоционален. Ориентирован

в пространстве и времени. Познавательный интерес активный. Игровая деятельность сюжетно-ролевая. Концентрация внимания достаточная, устойчивость внимания снижена, переключаемость сохранена. Сенсорные эталоны сформированы. Импрессивная речь: понимание по возрасту, экспрессивная речь на уровне развернутой фразы. Разборчивость речи несколько снижена из-за дизартрии. Школьные навыки на этапе формирования. Навыки опрятности сформированы по возрасту.

Таблица 1. Клинико-электроэнцефалографические характеристики различных вариантов течения заболевания у детей с ДЦП и ДЭПД.

Table 1. Clinical and EEG characteristics of children with cerebral palsy (CP) and BEDC.

Вариант сочетания ДЦП и ДЭПД / Type of CP+BEDC combination	Эпилепсия / Epilepsy	Изменения на ЭЭГ / EEG changes	Негативное действие на когнитивные функции / Negative impact on cognitive functions	Приступы / Seizures	Антиэпилептическая терапия / Anti-epileptic therapy	Прогноз / Prognosis
<i>ДЦП и ДЭПД у пациентов без эпилептических приступов (~90% случаев) / CP and BEDC with no epileptic seizures (~90% of cases)</i>						
ДЦП в сочетании с ДЭПД низкого и среднего индекса / CP+ mild or moderate BEDC	Нет / No	Региональная эпилепсия (1-2 фокуса) – любого индекса. Мультирегиональная эпилепсия (3 и более фокуса)- низкого и среднего индекса / Regional epileptic activity (1-2 foci) of any grade. Multiregional epileptic activity (3 or more foci) – mild or moderate	Отсутствует / None	Нет / None	Не назначать с использованием принципа информированного согласия родителей. Назначение АЭП оправдано при страхе родителей перед приступами или в ситуации отказа службы реабилитации в помощи пациенту / Do not prescribe; use the principle of parental informed consent. Initiation of AEP is recommended in case the parents fear of new seizures or when the rehabilitation service refuses to help	В отношении приступов: ~ в 10% случаях возможно появление приступов. После блокирования ДЭПД возникновение приступов не характерно. В отношении негативного влияния на когнитивные функции: влияние отсутствует / ~ In 10% of cases, seizures can be expected. After blocking the BEDC, seizures do not typically appear. No negative impact on cognitive functions
ДЦП + Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция / CP + Cognitive epileptiform disintegration	Нет / No	Мультирегиональная эпилепсия низкo-синхронизированная высокого индекса (более 50% записи сна). Диффузная эпилепсия низкого индекса / High grade, low synchronized multiregional epi-activity (>50% of sleep time). Low grade diffuse epi-activity	Дискуссионно / Debatable	Нет / None	Дискуссионно / Debatable	В отношении приступов: возможно появление приступов (вероятно ~ в 10% случаях). После блокирования ДЭПД возникновение приступов не характерно. В отношении негативного влияния на когнитивные функции: дискуссионно / Seizures can appear (~ 10% of cases). After blocking the BEDC, seizures do not typically appear. Negative impact on cognitive functions debatable

ДЦП + ESES синдром без приступов / CP + ESES syndrome with no seizures	Да / Yes	Мультирегиональная эпилептиформность любого индекса Диффузная эпилептиформность с индексом более 50% в стадиях медленного сна / Multiregional epi-activity of any grade Diffuse epi-activity with >50% index in slow sleep phases	Есть / Yes	Нет / None	Вальпроаты, леветирацетам, этосуксимид, топирамат, гормональная терапия / Valproates, levetiracetam, ethosuximide, topiramate, hormonal therapy	В отношении приступов: возможно появление приступов. После блокирования ДЭПД возникновение приступов не характерно. В отношении негативного влияния на когнитивные функции: серьезный / Seizures possible. After blocking the BEDC, seizures do not typically appear. Serious negative impact on cognitive functions
<i>ДЦП и ДЭПД у пациентов с эпилептическими приступами (~10% случаев) / CP and BEDC with epileptic seizures (~10% of cases)</i>						
ФЭДСИМ-ДЭПД / CFESCB / BEDC	Да / Yes	Региональная эпилептиформность любого индекса. Мультирегиональная эпилептиформность любого индекса. Диффузные разряды низкого индекса / Multiregional epi-activity of any grade. Diffuse discharges of low grade	Дискуссионно / Debatable	Клонические, затылочные, БТКП. Значительно реже: атипичные абсансы, атонические, негативный миоклонус / Clonic, occipital, BTCS. Much less: atypical absences, atonic, negative myoclonus	Вальпроаты, леветирацетам, этосуксимид, топирамат / Valproates, levetiracetam, ethosuximide, topiramate	В отношении приступов: достижение ремиссии – более чем в 80% случаев. После блокирования ДЭПД возникновение приступов не характерно. В отношении негативного влияния на когнитивные функции: вероятно, отсутствует / As for the seizures: remission achieved in >80% of cases. After blocking the BEDC, seizures do not typically appear. No apparent negative impact on cognitive function
ESES-синдром / ESES syndrome	Да / Yes	Мультирегиональная эпилептиформность любого индекса. Диффузная эпилептиформность с индексом более 50% в стадиях медленного сна / Multiregional epi-activity of any grade Diffuse epi-activity with an index >50% in slow sleep phases	Есть / Yes	Атипичные абсансы, атонические, негативный миоклонус. Клонические, затылочные, БТКП / Atypical absences, atonic, negative myoclonus. Clonic, occipital, BTCS	Вальпроаты, леветирацетам, этосуксимид, топирамат, гормональная терапия / Valproates, levetiracetam, ethosuximide, topiramate, hormonal therapy	В отношении приступов: достижение ремиссии – более чем в 80% случаев. После блокирования ДЭПД возникновение приступов не характерно. В отношении негативного влияния на когнитивные функции: серьезный / As for the seizures: remission achieved in >80% of cases. After blocking the BEDC, seizures do not typically appear. Serious negative impact on cognitive function

Примечание. ДЦП – детский церебральный паралич; ДЭПД – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства; ФЭДСИМ-ДЭПД – фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства; БТКП – билатеральные тонико-клонические приступы; ESES-синдром – эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна.

Note. CP – cerebral palsy; BEDC – benign epileptiform patterns of childhood; CFESCB / BEDC – childhood focal epilepsy with structural changes in the brain / benign epileptiform patterns of childhood; BTCS – bilateral tonic-clonic seizures; ESES – electrical status epilepticus in sleep.

В 9 мес. у девочки в клинической картине, наряду со спастическим тетрапарезом, появились ежедневные дистонические атаки, эпилептических приступов не отмечалось. При проведении рутинной ЭЭГ выявилась регионарная эпилептиформная активность в передних отведениях, в связи с чем ей был назначен клоназепам.

При нейровизуализации у пациентки выявлена значительная корково-подкорковая атрофия вещества лобно-височно-теменных областей головного мозга, вентрикуломегалия, киста прозрачной перегородки (**рис. 1**).

При нейровизуализации у пациента объем структурных поражений головного мозга был меньше: наблюдалась умеренная корково-подкорковая атрофия вещества лобно-височно-теменных областей головного мозга, вентрикулярная асимметрия, киста прозрачной перегородки (**рис. 2**).

В возрасте 3 лет у пациентки при продолженном видео-ЭЭГ-мониторинге с включением сна отмечалась картина чрезмерного убыстрения ритмики, периодическое региональное тета-дельта-замедление в правой центрально-теменно-височной области. Зарегистрирована мультирегиональная эпилептиформная активность в виде спайков, острых волн, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, представленная: в правой центрально-теменной области периодически с распространением на центрально-теменные вертексные отделы, на правую височно-теменную область, реже – на все электроды правого полушария, амплитудой до 450 мкВ; в левой центрально-теменной области периодически с распространением на левую височную область, амплитудой до 140 мкВ; в единичных случаях в левой затылочной области периодически с распространением биокципитально, амплитудой до 350 мкВ. По своей морфологии эпилептиформная активность на отдельных эпохах записи сходна с так называемыми доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ДЭПД) (**рис. 3**).

По результатам проведения видео-ЭЭГ-мониторинга был выставлен диагноз: «эпилептиформная когнитивная дезинтеграция», назначена противосудорожная терапия – левитирацетам (Кеппра) 500 мг/сут. (30 мг/кг/сут.).

В последующем доза препарата постепенно увеличена, в настоящее время принимает левитирацетам (Кеппру) в растворе по 375 мг 2 раза в день (45,5 мг/кг/сут.).

Несмотря на постоянный прием Кеппры, динамики по индексу ДЭПД не было. Не отмечено улучшения в когнитивной сфере.

Пациент К. В ходе продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна от 25.12.2015 г. регистрируются мультирегиональные доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, представленные независимо в левой центрально-теменно-височной, правой центрально-теменной, правой затылочно-теменных областях. Отмечается нарастание индекса

мультирегиональной эпилептиформной активности во сне до 50-80% записи.

Пациенту антиэпилептическая терапия не назначалась. Было рекомендовано динамическое наблюдение.

Окончательный диагноз пациентки А., 8 лет: «спастический церебральный паралич (G 80.0., GMFCS 5), дистонические атаки. ДЭПД-ассоциированное состояние. Системное недоразвитие речи тяжелой степени у ребенка со сниженным интеллектом» (F84.8).

Окончательный диагноз пациента К., 8 лет: «детский церебральный паралич, спастическая диплегия» (G 80.1., GMFCS 2). ДЭПД-ассоциированное состояние. Задержка психического и речевого развития. Спастика-паретическая дизартрия.

Таким образом, у обоих дизиготных близнецов, страдающих ДЦП, на ЭЭГ выявляется мультирегиональная эпилептиформная активность типа ДЭПД. При этом длительный катамнез (более 5 лет) не показал присоединения эпилептических приступов.

Обсуждение результатов

В настоящее время эпилептологи сходятся во мнении, что лечение эпилепсии может быть начато только после установления точного диагноза и подтверждения эпилептического характера приступов [28]. Профилактическое лечение эпилепсии недопустимо [29].

В связи с этим необходимо в клинической картине у детей с ДЦП без эпилептических приступов с ДЭПД на ЭЭГ выявлять группы риска и сопоставлять основные факторы риска развития эпилепсии. Мухин с соавт. (2011) указывают на следующие факторы риска: степень тяжести двигательного статуса (IV и V уровни шкалы GMFCS), наличие в анамнезе неонатальных приступов и выявление мультирегиональной эпилептиформной активности на ЭЭГ [30]. По данным Батышевой Т. Т. с соавт. (2016), к факторам высокого риска развития эпилепсии относятся структурные поражения головного мозга и недоношенность [31].

В исследовании Боровикова К. С. (2017) показано, что при возникновении эпилептических приступов у детей с ДЦП старше 2 лет в 70% случаев эпилепсия по своим характеристикам соответствует синдрому ФЭДСИМ-ДЭПД. ФЭДСИМ-ДЭПД представляет собой идиопатическую фокальную эпилепсию у детей с локальными или диффузными изменениями в мозге перинатального генеза [32]. В большинстве случаев при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД достигается клиническая ремиссия, а прогноз синдрома в отношении приступов благоприятен.

Представленные нами клинические случаи дизиготных близнецов 8 лет демонстрируют сочетание тяжелого внутриутробного поражения головного мозга и ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии у них эпилепсии. Наличие ПВЛ в обоих случаях, вероятно, являлось

пусковым механизмом развития паттернов ДЭПД, которые оказались маркером функциональной незрелости ЦНС у дизиготных близнецов.

Клинические случаи дают основание подтвердить генетическую природу паттернов ДЭПД с аутосомно-доминантным наследованием и в данном случае – с высокой экспрессивностью. У дизиготных близнецов наблюдалось сочетание ДЭПД с ПВЛ, корково-подкорковой атрофией вещества лобно-височно-теменных областей головного мозга, вентрикуломегалией.

На основании нашего опыта и данных литературы мы суммировали различные возможные электро-клинические варианты с разным прогнозом в отношении приступов и воздействия на когнитивные функции у пациентов с синдромом ДЦП и ДЭПД на ЭЭГ.

Возможные варианты течения заболевания у детей с ДЦП и ДЭПД

1. ДЦП и ДЭПД без эпилепсии (90% случаев детей с ДЦП и ДЭПД и ~50 % среди всех пациентов с ДЦП):

- ДЭПД низкого индекса;
- мультирегиональная низкосинхронизованная активность типа ДЭПД с индексом более 50% во сне

(вариант когнитивной эпилептиформной дезинтергации);

– ДЭПД с продолженными диффузными билатерально-синхронными разрядами (симптоматический вариант ESES-синдрома).

2. ДЦП и ДЭПД с эпилепсией (10% случаев):

- синдром ФЭДСИМ-ДЭПД;
- симптоматический вариант ESES-синдрома.

Более подробные клинико-электроэнцефалографические характеристики различных вариантов течения заболевания у детей с ДЦП и ДЭПД (включая прогноз в отношении приступов и когнитивных функций, а также тактику ведения больных) представлены в **таблице 1**.

С учетом высокого процента встречаемости ассоциации синдрома детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ, а также значительной вариативности возможного течения заболевания, по нашему мнению, пациентам данной группы требуется обязательное динамическое наблюдение с проведением продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна.

Литература:

1. Gibbs E. L., Gillen H. W., Gibbs F. A. Disappearance and migration of epileptic foci in childhood. *AMA Am J DisChild.* 1954. 88 (5): 596-603.
2. Nayrac P., Beaussart M. Pre-rolandic spike-waves: a very peculiar EEG reading; electroclinical study of 21 cases. *RevNeurol.* 1958; 99 (1): 201-6.
3. Gibbs E. L., Gibbs F. A. Good prognosis of mid-temporal epilepsy. *ExpKhirurgia.* 1960; 1: 448-53.
4. Beaumanoir A., Ballis T., Varfis G., Ansari K. Benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic, and telencephalographic study. *Epilepsia.* 1974; 15 (3): 301-15.
5. Beaussart M. Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia.* 1972; 13 (6): 795-811.
6. Lerman P., Kivity S. The benign partial nonrolandic epilepsies. *J Clin Neurophysiol.* 1991; 8 (3): 275-87.
7. Aicardi J., Chevrie J. J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 1982; 24 (3): 281-92.
8. Fejerman N., Caraballo R., Tenenbaum S. N. Atypical evolutions of benign partial epilepsy of infancy with centro-temporal spikes. *RevNeurol.* 2000; 31 (4): 389-96.
9. Otsubo H., Chitoku S., Ochi A., Jay V., Rutka J. T., Smith M. L., Elliott I. M., Snead O. C. 3rd. Malignant rolandic-sylvian epilepsy in children: diagnosis, treatment, and outcomes. *Neurology.* 2001; 57 (4): 590-6.
10. Rodriguez-Barrionuevo A. C., Bauzano-Poley E., Delgado-Marques M. P., Mora-Ramirez M. D., Tosina-Garcia E. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Clinical follow-up EEG study of 3 patients.* *RevNeurol.* 1998; 26 (150): 197-204.
11. Lüders H. O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. Philadelphia. 2005.
12. Doose H., Gerken H. On the genetics of EEG anomalies in childhood, IV: photoconvulsive reaction. *Neuropaediatric.* 1973; 4: 162-71.
13. Doose H. P. EEG in childhood epilepsy. Hamburg. 2003; 202-210.
14. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. М. 2004; 277-288.
15. Мухин К. Ю., Миронов М. Б., Петрухин А. С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 3-е изд. М. 2014; 353 с.
16. Doose H. P. EEG in childhood epilepsy. Hamburg. 2003; pp. 191-243.
17. Ноговицын В. Ю. Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм доброкачественных эпилептиформных нарушений детства. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2006.
18. Кузьмич Г. В. Клиническое и прогностическое значение эпилептиформной активности у детей с детским церебральным параличом при отсутствии эпилепсии. Автореф. ... канд. мед. наук. М. 2014.
19. Левченкова В. Д., Титаренко Н. Ю., Батышева Т. Т., Чебаненко Н. В. Внутриутробная инфекция как одна из причин детского церебрального паралича. Детская и подростковая реабилитация. 2017; 3 (31): 14-21.
20. Власюк В. В. Перивентрикулярная лейкомаляция у детей. СПб. 2009; 172 с.
21. Wolff M., Zurcher C., Krageloh-Mann I. Epilepsy in children with periventricular leukomalacia: outcome is related to lesion pattern and type of epileptiform activity in the EEG. 7th European Congress on Epileptology. Helsinki, 2-6 July 2006; pp 192, 735.
22. Мухин К. Ю., Кузьмич Г. В., Балканская С. В., Батышева Т. Т., Куренков А. Л., Горина Т. П. Особенности эпилептиформной активности на ЭЭГ у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией и детским церебральным параличом при отсутствии эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012; 7 (2): 71-6.
23. De Grandis E., Mancardi M. M., Carelli V., Carpaneto M., Morana G., Prato G., Mirabelli-Badenier M., Pinto F., Baglietto M. Epileptic Encephalopathy With Continuous Spike and Wave During Sleep Associated to Periventricular Leukomalacia. *Journal of Child Neurology.* First Published Nov. 28, 2013.
24. Lee Y. J., Hwang S. K., Kwon S. The Clinical Spectrum of Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes: a Challenge in Categorization and Predictability. *J Epilepsy Res.* 2017 Jun 30; 7 (1): 1-6.
25. Fernández I. S., Chapman K. E., Peters J. M., Harini C., Rotenberg A., Loddenkemper T. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. Received 25 March, 2013; Accepted 7 July 2013.
26. Садеков И. А., Поляков А. В., Садекова И. В., Тупикина Е. А., Кочмар В. Ю., Терменжи Т. В. Синдромы нарушения поведения и речевого развития, ассоциированные с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме. Русский журнал детской неврологии. 2017; 1 (12):

- 36-40. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-36-40.
27. Зайцев Д. Е., Титов А. Н., Миронова Е. С. Некоторые особенности психического функционирования детей при формировании доброкачественных эпилептиформных разрядов детства. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3 (4): 28-34.
28. Мухин К. Ю., Миронов М. Б., Боровиков К. С., Петрухин А. С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ

- (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты). Русский журнал детской неврологии. 2010; 5 (1): 3-18.
29. 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. 2010; 5 (1): 30-39.
30. Мухин К. Ю., Кузьмич Г. В., Миронов М. Б. Эпилепсия при церебральных параличах у детей: электроклинические особенности и прогноз. Вестник РГМУ. 2011; 5: 37-41.

31. Батышева Т. Т., Трепилец С. В., Трепилец В. М., Бадалян О. Л., Квасова О. В., Климов Ю. А., Глазкова С. В. Детский церебральный паралич и эпилепсия. Современные подходы к лечению. Методические рекомендации №26. 2016; 24 с.
32. Боровиков К. С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД). Автореф. ... канд. мед. наук. М. 2017.

References:

- Gibbs E. L., Gillen H. W., Gibbs F. A. Disappearance and migration of epileptic foci in childhood. *AMA Am J DisChild*. 1954. 88 (5): 596-603.
- Nayrac P., Beaussart M. Pre-rolandic spike-waves: a very peculiar EEG reading; electroclinical study of 21 cases. *RevNeurol*. 1958; 99 (1): 201-6.
- Gibbs E. L., Gibbs F. A. Good prognosis of mid-temporal epilepsy. *EkspKhirurgiya*. 1960; 1: 448-53.
- Beaumanoir A., Ballis T., Varfis G., Ansari K. Benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic, and telencephalographic study. *Epilepsia*. 1974; 15 (3): 301-15.
- Beaussart M. Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia*. 1972; 13 (6): 795-811.
- Lerman P., Kivity S. The benign partial nonrolandic epilepsies. *J Clin Neurophysiol*. 1991; 8 (3): 275-87.
- Aicardi J., Chevrie J. J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 1982; 24 (3): 281-92.
- Fejerman N., Caraballo R., Tenenbaum S. N. Atypical evolutions of benign partial epilepsy of infancy with centro-temporal spikes. *RevNeurol*. 2000; 31 (4): 389-96.
- Otsubo H., Chitoku S., Ochi A., Jay V., Rutka J. T., Smith M. L., Elliott I. M., Snead O. S. 3rd. Malignant rolandic-sylvian epilepsy in children: diagnosis, treatment, and outcomes. *Neurology*. 2001; 57 (4): 590-6.
- Rodriguez-Barrionuevo A. C., Bauzano-Poley E., Delgado-Marques M. P., Mora-Ramirez M. D., Tosina-Garcia E. Atypical benign partial epilepsy of childhood. Clinical follow-up EEG study of 3 patients. *RevNeurol*. 1998; 26 (150): 197-204.
- Lüders H. O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. Philadelphia. 2005.
- Doose H., Gerken H. On the genetics of EEG anomalies in childhood, IV: photoconvulsive reaction. *Neuropädiatrie*. 1973; 4: 162-71.
- Doose H. P. EEG in childhood epilepsy. Hamburg. 2003; 202-210.
- 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). Moscow. 2004; 277-288.
- Muhin K. Yu., Mironov M. B., Petruhin A. S. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. 3rd ed. [*Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. 3-e izd.* (in Russian)]. Moscow. 2014; 353 s.
- Doose H. P. EEG in childhood epilepsy. Hamburg. 2003; pp. 191-243.
- Nogovitsyn V. Yu. Clinical and electroencephalographic polymorphism of benign epileptiform disorders of childhood. PhD diss. [*Kliniko-elektroentsefalograficheskiy polimorfizm dobrokachestvennykh epileptiformnykh narusheniy detstva. Dis. ...kand. med. nauk* (in Russian)]. Moscow. 2006.
- Kuzmich G. V. Clinical and prognostic value of epileptiform activity in children with cerebral palsy in the absence of epilepsy. PhD diss. [*Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie epileptiformnoy aktivnosti u detey s detskim tserebral'nym paralichom pri otsutstvii epilepsii. Avtoref. ...kand. med. nauk* (in Russian)]. Moscow. 2014.
- Levchenkova V. D., Titarenko N. Yu., Batysheva T. T., Chebanenko N. V. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya* (in Russian). 2017; 3 (31): 14-21.
- Vlasyuk V. V. Periventricular leukomalacia in children [*Periventrikulyarnaya leykomalyatsiya u detey* (in Russian)]. SPb. 2009; 172 s.
- Wolff M., Zurcher C., Krangeloh-Mann I. Epilepsy in children with periventricular leukomalacia: outcome is related to lesion pattern and type of epileptiform activity in the EEG. 7th European Congress on Epileptology. Helsinki, 2-6 July 2006; pp 192, 735.
- Muhin K. Yu., Kuz'mich G. V., Balkanskaya S. V., Batysheva T. T., Kurenkova A. L., Gorina T. P. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova*. 2012; 7 (2): 71-6.
- De Grandis E., Mancardi M. M., Carelli V., Carpaneto M., Morana G., Prato G., Mirabelli-Badenier M., Pinto F., Baglietto M. Epileptic Encephalopathy With Continuous Spike and Wave During Sleep Associated to Periventricular Leukomalacia. *Journal of Child Neurology*. First Published Nov. 28, 2013.
- Lee Y. J., Hwang S. K., Kwon S. The Clinical Spectrum of Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes: a Challenge in Categorization and Predictability. *J Epilepsy Res*. 2017 Jun 30; 7 (1): 1-6.
- Fernández I. S., Chapman K. E., Peters J. M., Harini C., Rotenberg A., Loddenkemper T. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. Received 25 March, 2013; Accepted 7 July 2013.
- Sadekov I. A., Polyakov A. V., Sadekova I. V., Tupikina E. A., Kochmar V. YU., Termenchi T. V. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii*. 2017; 1 (12): 36-40. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-36-40.
- Zaytsev D. E., Titov A. N., Mironova E. S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2011; 3 (4): 28-34.
- Muhin K. Yu., Mironov M. B., Bоровиков К. С., Петрухин А. С. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* (in Russian). 2010; 5 (1): 3-18.
- Muhin K. Yu., Pylaeva O. A., Gluhova L. Yu., Mironov M. B., Bobylova M. Yu. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* (in Russian). 2010; 5 (1): 30-39.
- Muhin K. Yu., Kuz'mich G. V., Mironov M. B. *Vestnik RGMU* (in Russian). 2011; 5: 37-41.
- Batysheva T. T., Trepilets S. V., Trepilets V. M., Badalyan O. L., Kvasova O. V., Klimov Yu. A., Glazkova S. V. Cerebral palsy and epilepsy. Modern approaches to treatment. Methodical recommendations №26 [*Detskiy tserebral'nyy paralich i epilepsiya. Sovremennye podhody k lecheniyu. Metodicheskie rekomendatsii №26* (in Russian)]. 2016; 24 s.
- Borovikov K. S. Focal epilepsy of childhood with structural changes in the brain and benign epileptiform patterns on the EEG (FEDSIM-DAPD). PhD diss. [*Fokal'naya epilepsiya detskogo vozrasta so strukturnymi izmeneniyami v mozge i dobrokachestvennymi epileptiformnymi patternami na EEG (FEDSIM-DEPD). Avtoref. ...kand. med. nauk* (in Russian)]. Moscow. 2017.

Сведения об авторах:

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., зав. лабораторией видео-ЭЭГ-мониторинга Детского медицинского центра неврологии и педиатрии. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Чебаненко Наталья Владимировна – к.м.н., зав. отделением общей психоневрологии, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Тел. +7(495)4308077. E-mail: ogrmetcp@yandex.ru.

Быченко Владимир Геннадьевич – к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-76-47. E-mail: vbychenko@yandex.ru.

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

Рублева Юлия Владимировна – к.м.н., зав. 1-м неврологическим отделением, ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России. E-mail: julia2105@rambler.ru.

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

About the authors:

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

Chebanenko Natalya Vladimirovna – MD, PhD, Head, Department of General Psychoneurology, St. Luka's Clinical Research Center for Children. E-mail: nataqwe@yandex.ru.

Bychenko Vladimir Gennad'evich – MD, PhD, Head, Department of Diagnostic Radiology, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)438-76-47. E-mail: vbychenko@yandex.ru.

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

Rubleva Yulia Vladimirovna – MD, PhD, Head, first Department of neurology, Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke. E-mail: julia2105@rambler.ru.

Krasilshchikova Tatyana Mikhailovna – Assistant, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Внезапная смерть и генетические эпилептические энцефалопатии: роль нейрокардиальных генов

Белоусова Е. Д., Школьников М. А.

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

Резюме

Синдром внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP – сокр. от англ. Sudden unexpected death in epilepsy) является одной из основных причин летальности при этом заболевании. Особенно высок риск SUDEP при генетических эпилептических энцефалопатиях (ЭЭ), что объясняется существованием «нейрокардиальных» генов, одновременно вызывающих и эпилепсию, и жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма. Наиболее вероятно, что жизнеугрожающие аритмии развиваются в критический момент эпилептического приступа. Чаще всего «нейрокардиальные» гены ответственны за функции ионных каналов – натриевых, калиевых и др. Так, при синдроме Драве (патология натриевых каналов), риск SUDEP в 40 раз превышает таковой в общей популяции детей с эпилепсией. В экспериментальных работах у мышей с мутацией SCN1A доказано удлинение интервала QT в момент эпилептического приступа, а также повышенная электрическая возбудимость кардиомиоцитов. Повышенный риск SUDEP характерен для ЭЭ, вызванных мутацией в гене SCN8A. Потенциально биомаркерами SUDEP могут быть мутации и в других генах натриевых каналов (SCN4A, SCN10A, SCN11A). Менее изучен риск SUDEP при ЭЭ, обусловленных мутациями калиевых каналов. Возможно, что при генетических каналопатиях существуют дополнительные мутации в других генах, которые могут увеличивать или уменьшать риск SUDEP. Если действительно пациенты с генетическими эпилептическими энцефалопатиями относятся к группе риска по нарушениям сердечного ритма, как причине SUDEP, то они должны тщательно обследоваться и наблюдаться не только у неврологов, но и у кардиологов. Выявленные у них в межприступном периоде нарушения ритма сердца должны мониторироваться и, при необходимости, лечиться медикаментозно или интервенционно. Вероятно, что такое наблюдение и своевременная терапия могут существенно повлиять на прогноз и выживание пациентов с генетическими эпилептическими энцефалопатиями.

Ключевые слова

Синдром внезапной смерти при эпилепсии, генетические эпилептические энцефалопатии, нейрокардиальные гены, каналопатии, аритмии, синдром Драве.

Статья поступила: 29.06.2018 г.; в доработанном виде: 02.08.2018 г.; принята к печати: 17.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Белоусова Е. Д., Школьников М. А. Внезапная смерть и генетические эпилептические энцефалопатии: роль нейрокардиальных генов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 063-070. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.063-070.

Sudden unexpected death in genetic epileptic encephalopathies: a role of neurocardiac genes

Belousova E. D., Shkolnikova M. A.

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

Summary

It is well known that sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is one of the most significant factors of mortality in epileptic patients. There is an increased risk of SUDEP in genetic epileptic encephalopathies (EE), partly because those syndromes are associated with mutations in the “neurocardiac” genes, which have been implicated in both epilepsy and cardiac arrhythmias. In these clinical conditions, functions of ion selective channels (sodium, potassium and etc.) are affected; for example, in children with Dravet syndrome, the risk of SUDEP is 40 times higher than that in children with common epilepsy syndromes. In a murine model of SCN1A epilepsy, a prolongation of QT interval coincided with a seizure; in addition, an excessive excitability of cultured cardiomyocytes was demonstrated. A high risk of SUDEP is characteristic for EE caused by mutation in the SCN8A gene. Other prognostic biomarkers of SUDEP may include mutations in sodium channel genes, such as SCN4A, SCN10A, and SCN11A. Our knowledge about SUDEP associated with potassium channel dysfunctions is still very limited. There are likely some mutations in other genes, that can modify (increase or decrease) the risk of SUDEP in EE. If patients with genetic EE are indeed at a high risk for SUDEP, they must be followed up by cardiologists alongside with neurologists. Provided this hypothesis is proved, any newly diagnosed arrhythmia should be carefully monitored and treated (with medications and/or interventions), in order to improve the survival rate in genetic EE.

Key words

Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP, genetic epileptic encephalopathies, “neurocardiac” genes, arrhythmias, Dravet syndrome.

Received: 29.06.2018; **in the revised form:** 02.08.2018; **accepted:** 17.09.2018.

Conflict of interests

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

Authors contributed equally to this article.

For citation

Belousova E. D., Shkolnikova M. A. Sudden unexpected death in genetic epileptic encephalopathies: a role of neurocardiac genes. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (3): 063-070. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.063-070 (in Russian).

Corresponding author

Address: 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia.
E-mail address: ebelousova@inbox.ru (Belousova E. D.).

Летальность у пациентов с эпилепсией превышает популяционную примерно в 2 раза [1]. Причиной смерти может стать травма, вызванная эпилептическим приступом, осложнение эпилептического статуса, исход прогрессирующего неврологического заболевания с эпилепсией, а также синдром внезапной смерти, патогенез которой при эпилепсии требует исследования (далее SUDEP – сокр. от англ. – Sudden unexpected death in epilepsy). SUDEP в настоящее время определяется как внезапная неожиданная (при свидетелях или без них) не травматическая и не связанная с утоплением смерть пациента с эпилепсией, последовавшая после доказанного приступа или без него, исключая документированный эпилептический статус, если данные посмертного вскрытия не подтверждают токсической этиологии и не находят при вскрытии очевидного объяснения причины смерти [2]. Выделяют случаи «очевидной» SUDEP (definite – англ.), когда ситуация наступления смерти соответствует всем перечисленным критериям, включая обстоятельства смерти и данные вскрытия; «вероятной» SUDEP (probable – англ.), при которой смерть соответствует

критериям, но отсутствуют данные вскрытия; а также случаи «возможной» SUDEP (possible – англ.) – когда нельзя исключить SUDEP, но достаточных доказательств по обстоятельствам смерти и данным вскрытия не получено [3]. По данным ряда авторов, SUDEP является основной причиной летальности при эпилепсии, обуславливая от 10 до 50% всех летальных случаев [1], и ее частота в 2-3 раза превышает частоту синдрома внезапной смерти в общей популяции [3].

К наиболее часто упоминаемым в исследованиях факторам риска развития SUDEP относят: ранний дебют эпилепсии (в возрасте до 3 лет), высокую частоту эпилептических приступов, фармакорезистентность, умственную отсталость [1-3]. Совокупность всех этих факторов риска SUDEP характерна для особой группы тяжелых эпилепсий детства – эпилептических энцефалопатий. По определению Международной Лиги по борьбе с эпилепсией «Эпилептическая энцефалопатия – это состояние, при котором эпилептиформная активность на ЭЭГ вносит существенный вклад в когнитивные и поведенческие нарушения. При этом глобальный или избирательный

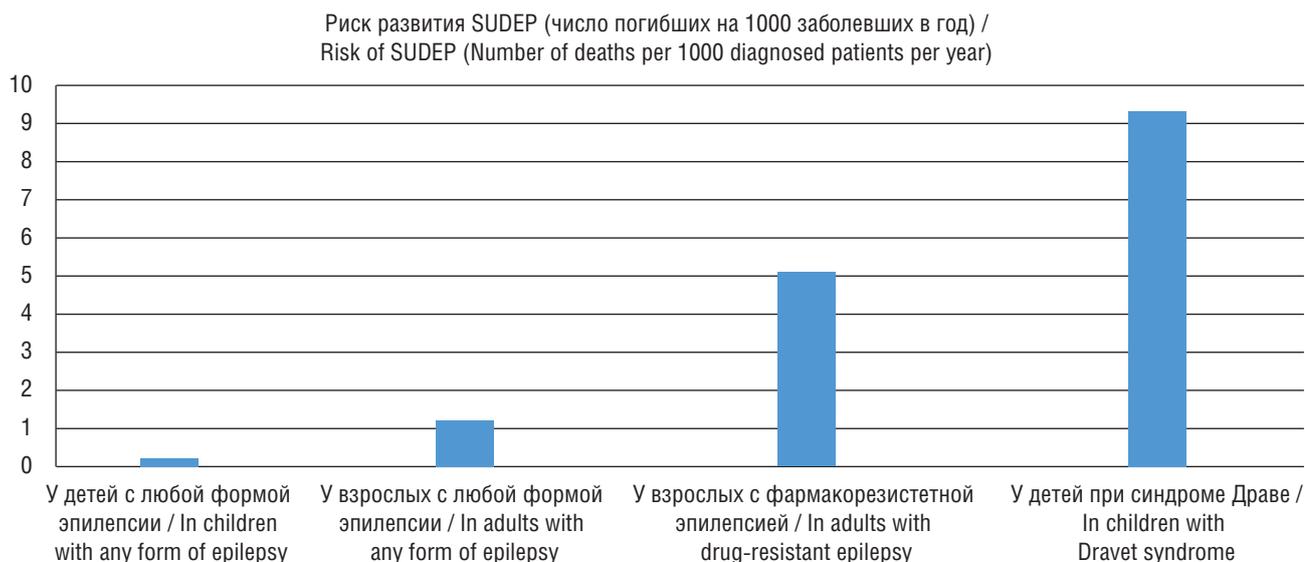


Рисунок 1. У детей с любой формой эпилепсии риск SUDEP оценивается как 0,22/1000/год [10], у взрослых с любой формой эпилепсии – 1,2/1000/год [10], у взрослых с фармакорезистентной эпилепсией – 5,1/1000/год [6], у детей при синдроме Драве – 9,32/1000/год [6].

Figure 1. In children with any form of epilepsy, the risk of SUDEP is estimated at 0.22 / 1000 / year [10]; in adults with any form of epilepsy – 1.2 / 1000 / year [10]; in adults with drug-resistant epilepsy – 5.1 / 1000 / year [6]; in children with Dravet syndrome – 9.32 / 1000 / year [6].

дефекты могут нарастать со временем. Эпилептические энцефалопатии представляют собой спектр состояний, различающихся по степени тяжести, и могут наблюдаться при любой эпилепсии и в любом возрасте» [4]. К классическим эпилептическим энцефалопатиям относят раннюю миоклоническую энцефалопатию, синдром Отахара, синдром Веста, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера, эпилептическую энцефалопатию с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Многие случаи, соответствующие критериям диагноза этих клинико-энцефалографических синдромов, генетически детерминированы. Кроме классических электро-клинических синдромов, принято выделять группу моногенных ранних эпилептических энцефалопатий, которых в базе данных OMIM (Online mendelian inheritance of man) в настоящий момент насчитывается более 50 [5]. Известно, что при эпилептических энцефалопатиях существует более высокий риск летального исхода, чем в общей популяции пациентов с эпилепсией. Так, недавнее многоцентровое исследование летальности при синдроме Драве показало, что из 100 детей, находившихся под наблюдением в течение 17 лет, умерло 17 пациентов [6].

Существует обширная литература, посвященная изменениям в сердце на фоне эпилептического приступа и после него. Показано, что у части пациентов с тяжелыми эпилептическими приступами, потребовавшими реанимационных мероприятий, регистрировались жизнеугрожающие аритмии. Среди нару-

шений сердечного ритма, ассоциирующихся с эпилептическими приступами, отмечают остановку сердца – асистолию и фибрилляцию предсердий. Кроме того, во время приступа могут регистрироваться ишемические проявления – депрессия сегмента ST [7,8]. Выраженные нарушения электрической активности миокарда в момент эпилептического приступа могут объяснить более высокую вероятность летальных исходов у пациентов с эпилептическими энцефалопатиями. Тем не менее, значительная доля смертельных исходов наступает внезапно, то есть не приходится на эпилептический статус, и должна расцениваться как вероятная SUDEP. Так, мета-анализ опубликованных данных по летальности при синдроме Драве, проведенный S. Shmueli с соавт. (2016), показал, что 46% всех летальных случаев могут быть отнесены именно к SUDEP, и только 34% – к эпилептическому статусу [9]. Риски развития SUDEP в зависимости от возраста и от разновидности эпилепсии приведены на **рисунке 1**. Установлено, что синдромо-специфичный риск SUDEP превышает таковой в общей популяции детей с эпилепсией в 40 раз. Представляется, что такая разница в частоте SUDEP не может объясняться только более тяжелым течением эпилепсии.

Патофизиологические механизмы развития SUDEP интерпретируются как мультифакториальные, но, по сути, SUDEP представляет собой катастрофическую мультисистемную недостаточность, которая обусловлена сочетанием эпилептического приступа, выраженных изменений вегетативной ре-

гуляции, респираторных нарушений и сердечных аритмий [11]. В последнее время появляется все больше доказательств, свидетельствующих о том, что существует специфическая генетическая предрасположенность к внезапному развитию фатальной

кардиореспираторной недостаточности, характерной для SUDEP.

На наш взгляд, существует две основные генетические причины более высокой частоты SUDEP при генетических эпилептических энцефалопатиях:

Таблица 1. Гены, вовлеченные в развитие SUDEP (Thom M. et al, 2017).

Вероятный ген SUDEP	Белок/клеточная функция	Клиническое расстройство	Место экспрессии
<i>Первичные кардиальные гены</i>			
KCNQ1	Калиевый канал KvLQT1/Kv7.1 реполяризация желудочков	Синдром удлинённого интервала QT	Головной мозг, сердце, легкие
KCNH2	Калиевый канал hERG1/Kv11.1 Реполяризация кардиального потенциала действия	Синдром удлинённого интервала QT Эпилепсия	Головной мозг, сердце, легкие
SCN5a	Натриевый канал Nav1.5 Быстрая деполяризация тока натрия	Синдром удлинённого интервала QT Синдром Бругада	Головной мозг, сердце, легкие
NOS1AP	Цитозольный протеин, который связан с нейрональной синтазой оксида азота	Синдром удлинённого интервала QT	Головной мозг, сердце, легкие
RYR2	Кардиальный рианодин рецептор 2, действует как канал выделения внутриклеточного кальция, связывая процессы возбуждения и сокращения мышцы	Синдром внезапной смерти	Головной мозг, сердце, легкие
HCN4	Активируемый гиперполяризацией циклический нуклеотид закрытого натриевого канала 4, медленная кинетика активации и дезактивации, роль кардиального пэйсмэйкера	Синдром Бругада Синдром слабости синусового узла	Головной мозг, сердце, легкие
LBD3	Вовлечен в процесс передачи сигнала в скелетной мышце, опосредованный протеинкиназой-C	Дилатационная кардиомиопатия Аритмогенная желудочковая дисплазия	Сердце, головной мозг, легкие
DSC2	Компонент внутриклеточных десмосомных соединений	Аритмогенная желудочковая дисплазия Кардиомиопатия	Сердце, головной мозг, легкие
KCNE1	Нет данных	Синдром удлинённого интервала QT	Сердце, головной мозг, легкие
<i>Первичные «мозговые» гены или гены эпилепсии</i>			
SCN1A	Натриевый канал Nav1.1	Синдром Драве Эпилептические энцефалопатии Генерализованная эпилепсия/ фебрильные судороги плюс	Головной мозг, сердце, легкие
SCN2A	Натриевый канал Nav1.2	Эпилептические энцефалопатии	Головной мозг, сердце, легкие
SCN8A	Натриевый канал Nav1.6	Эпилептические энцефалопатии	Головной мозг, сердце, легкие
PRRT2	Обогащенный пролином трансмембранный протеин 2	Доброкачественные семейные судороги младенчества	Головной мозг, сердце, легкие
DEPDC5	G-протеин сигнального пути Компонент комплекса GATOR1, который ингибирует путь mTORC1	Фокальная эпилепсия с широким спектром фенотипов	Головной мозг, сердце, легкие
CSTB	Стерин, который ингибирует внутриклеточную тиоловую протеазу; может предотвращать ее «утечку» из лизосом	Болезнь Унферрихта-Лундборга	Головной мозг, сердце, легкие
TSC2, TSC1	Гамартин (TSC1) Туберин (TSC2) Ингибируют путь mTORC1	Туберозный склероз	Головной мозг, сердце, легкие
HCN2	Активируемый гиперполяризацией циклический нуклеотид закрытого натриевого канала 2 участвует в поддержании спонтанной ритмичной активности сердца и головного мозга	Генерализованная эпилепсия	Головной мозг, сердце, легкие
RCNT1	Поверхностная исправляющая субъединица калиевого канала (англ. – outwardly rectifying potassium channel subunit)	Фокальная эпилепсия Эпилептические энцефалопатии	Головной мозг, сердце, легкие

Table 1. Genes involved in the development of SUDEP (Thom M. et al, 2017).

Gene name	Protein / Cell function	Clinical syndrome	Expressed in
<i>Primary cardiac genes</i>			
KCNQ1	Potassium channel KvLQT1/Kv7.1 / Ventricle repolarization	Prolonged QT interval syndrome	Brain, heart, lungs
KCNH2	Potassium channel / Cardiac action potential repolarization	Prolonged QT interval syndrome Epilepsy	Brain, heart, lungs
SCN5a	Sodium channel Nav1.5 Rapid sodium current repolarization	Prolonged QT interval syndrome Brugada syndrome	Brain, heart, lungs
NOS1AP	Cytosolic protein associated with neuronal NO synthase	Prolonged QT interval syndrome	Brain, heart, lungs
RYR2	Cardiac ryanodine receptor 2 that functions as an excretion channel for intracellular calcium. RYR2 coordinates the acts of muscle excitation and contraction.	SUDEP	Brain, heart, lungs
HCN4	Hyperpolarization activated cyclic nucleotide of the closed sodium channel 4 with slow activation and inactivation kinetics / Functions as a cardiac pacemaker	Brugada syndrome Sinus node dysfunction	Brain, heart, lungs
LBD3	Involved in the protein kinase-C mediated signal transmission in the skeletal muscle	Dilatation cardiomyopathy Arrhythmogenic ventricular dysplasia	Brain, heart, lungs
DSC2	Component of intracellular desmosome junctions	Arrhythmogenic ventricular dysplasia Cardiomyopathy	Brain, heart, lungs
KCNE1	No data	Prolonged QT interval syndrome	Brain, heart, lungs
<i>Primary "brain" genes or genes of epilepsy</i>			
SCN1A	Sodium channel Nav1.1	Dravet syndrome Epileptic encephalopathies Generalized epilepsy / Febrile seizures plus	Brain, heart, lungs
SCN2A	Sodium channel Nav1.2	Epileptic encephalopathies	Brain, heart, lungs
SCN8A	Sodium channel Nav1.6	Epileptic encephalopathies	Brain, heart, lungs
PRRT2	Proline enriched transmembrane protein 2	Benign familial infantile seizures	Brain, heart, lungs
DEPDC5	Signaling pathway G-protein / An element of the GATOR complex that inhibits the mTORC1 pathway	Wide phenotypic spectrum focal epilepsy	Brain, heart, lungs
CSTB	Stearin that inhibits the intracellular thiol protease; able to prevent its "leak" from lysosomes	Unverricht-Lundborg disease	Brain, heart, lungs
TSC2, TSC1	Hamartin (TSC1) Tuberin (TSC2) Inhibitors of the mTORC1 pathway	Tuberous sclerosis	Brain, heart, lungs
HCN2	Hyperpolarization activated cyclic nucleotide of the closed sodium channel 2 that has a role in maintaining the brain and heart rhythmic activities	Generalized epilepsy	Brain, heart, lungs
RCNT1	Outwardly rectifying potassium channel subunit	Focal epilepsy Epileptic encephalopathies	Brain, heart, lungs

1) наличие у пациентов с моногенными эпилепсиями дополнительных патогенных мутаций или полиморфизма генов, которые могут приводить к кардинальной недостаточности при эпилептическом приступе и/или эпилептическом статусе. Наиболее вероятны гены-кандидаты, которые отвечают за развитие нарушений ритма сердца;

2) наличие общих «нейрокардиальных» генов, которые одновременно могут вызывать и эпилепсию, и жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма [12].

Пока убедительных подтверждений первой гипотезы не получено, так как систематических исследований кардиальных генов при эпилептических энцефалопатиях не проводились. Косвенным подтверждением этой гипотезы являются два недавно проведенных исследования. Coll M. с соавт. в 2016 г. опубликовали результаты генетического обследования 14 пациентов с эпилепсией, в т.ч. у двоих умерших, а также тех, кто пережил вероятную SUDEP и/или имел семейную отягощенность по этому состоянию

[13]. Обследовались также родственники пробандов. В исследовании методом секвенирования нового поколения были использованы две диагностические панели: одна – для генетических эпилепсий и вторая – для нарушений ритма сердца. Было обнаружено 24 редких генетических варианта (у большинства пациентов отмечалось по два и три редких варианта) – авторы сознательно ушли от терминов «мутация» и «полиморфизм», чтобы избежать путаницы. Четыре из выявленных редких генетических вариантов были ранее описаны как ассоциированные с аритмиями, включая фибрилляцию предсердий, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада [13]. Те же исследователи годом позже провели «зеркальное» исследование в группе из 20 пациентов с личной или семейной историей сердечных аритмий/SUDEP. Авторами были обнаружены редкие генетические варианты, ассоциированные с эпилепсией, в т.ч. с эпилептическими энцефалопатиями (*CDKL5*, *CNTNAP2*, *GRIN2A*) [14].

Вторая гипотеза предполагает, что пациенты с патогенными мутациями в общих «нейрокардиальных» генах теоретически должны быть более склонны к развитию SUDEP. Кроме того, при возможном эпилептическом статусе (а данные случаи по определению исключаются из SUDEP) компенсаторные возможности сердечной мышцы должны исчерпываться быстрее, чем у пациентов без «нейрокардиальных» мутаций, и должна чаще наступать смерть в эпилептическом статусе, увеличивая общую (от SUDEP и статуса) летальность. Среди генов-кандидатов, которые могут быть биомаркерами SUDEP, упоминаются следующие гены, ответственные за развитие эпилепсии: *KCNA1*, *SCN1A*, *HCN2*, *PRRT2* и некоторые другие. В качестве кардиальных генов-потенциальных биомаркеров SUDEP приводятся гены, ответственные за развитие первичных электрических заболеваний сердца: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* и *RYR2* [12]. Более подробная информация по генам, которые могут принимать участие в развитии SUDEP с описанием их функций и сцепленными с ними заболеваниями, приведена в **таблице 1**. Из таблицы следует, что практически все «кардиальные» гены экспрессированы в головном мозге, и, наоборот, все «мозговые» гены имеют экспрессию в сердечной мышце. При этом, несмотря на то, что в перечне клинических расстройств, вызываемых «кардиальными» генами, не всегда фигурирует эпилепсия, проведенный нами дополнительный поиск по литературным источникам позволяет утверждать, что все перечисленные мутации описаны при сочетании нарушений ритма сердца и эпилепсии. Мутации в отдельных генах (например, *RYR2*) вызывают также и развитие эпилептических энцефалопатий [15-17]. Предполагается, что мутации в генах *HCN1-HCN4* также могут вызывать и эпилепсию, и нарушения ритма сердца. Они были описаны как возможные причины SUDEP при анализе 48 клинических случаев [18].

Обращает на себя внимание то, что многие выше упомянутые гены ответственны за функции ионных каналов. Как известно, эпилептические энцефалопатии могут развиваться в результате нарушения функционирования ионных каналов, так как специфические генные мутации вызывают нарушения нейрональной возбудимости [19]. Для поддержания нормального уровня нейрональной возбудимости необходима нормальная работа вольтаж-зависимых натриевых, калиевых, кальциевых и хлоридных каналов. Наиболее изучены эпилептические энцефалопатии, вызванные дефектом функционирования натриевых каналов, и наиболее известным представителем этого класса нарушений является синдром Драве. Этот синдром, ранее называвшийся тяжелой миоклонической эпилепсией раннего детского возраста, в 70% случаев вызывается мутациями в гене *SCN1A*. Реже отмечаются мутации в генах *SCN2A* и *SCN1B*. Драве-подобный фенотип встречается и при мутациях в гене *SCN8A* [20].

Считается, что около 30-40% пациентов и экспериментальных животных с эпилепсией склонны к развитию сердечных аритмий и удлинению интервала QT, и, наоборот, около трети пациентов с синдромом удлиненного интервала QT страдают эпилептическими приступами [21]. В то же время есть исследование Ergul Y. с соавт. (2013), которое не выявило удлинения интервала QT у пациентов с синдромом Драве в межприступном периоде по сравнению с группой контроля [22]. Исследования интервала QT при других эпилептических энцефалопатиях пока не проводились. Мутации в другом (менее изученном) гене *SCN1B*, вызывающем развитие синдрома Драве, а также генерализованную эпилепсию/фебрильные судороги плюс, также ассоциируются не только с эпилепсией, но и с нарушениями сердечного ритма. Мышиная модель с данной мутацией страдала судорогами, удлинением интервала QT и брадикардией (удлинение интервала RR), и подопытные животные рано погибали [18].

Получены интересные экспериментальные данные, которые позволяют пролить свет на высокую летальность, в т.ч. в результате SUDEP у пациентов с синдромом Драве и Драве-подобным фенотипом. Auerbach D. S. с соавт. в 2013 г. предположили, что SUDEP в мышинной модели мутации *SCN1A* вызывается гиперактивностью парасимпатической нервной системы, которая следует немедленно за эпилептическим приступом и сопровождается артиоventрикулярным блоком и критической брадикардией с остановкой сердца [23]. Первоначально было доказано, что в культуре тканей подопытных животных кардиомиоциты отличаются повышенной электрической возбудимостью, создавая условия для возникновения аритмогенного субстрата в миокарде при судорогах. Позже авторы исследования показали с помощью имплантированных кардиальных электродов,

что у мышей с данной мутацией в момент индукции эпилептического приступа все-таки возникает удлинение интервала QT. Трое из 13 подопытных животных погибли после судорог, таким образом демонстрируя риск SUDEP, равный 20%. Двое из них погибли на фоне фибрилляции предсердий, а одно животное – на фоне гипотермии и критической брадикардии [23]. Исследователи делают вывод о том, что мутации в гене *SCN1A* приводят не только к избыточной возбудимости нейронов, но и к электрофизиологическим аномалиям в сердце, создавая условия для развития SUDEP.

Повышенный риск SUDEP отмечается не только при мутациях в гене *SCN1A*, но и при спектре эпилепсий, ассоциированных с мутацией в другом гене, ответственном за функционирование натриевых каналов – *SCN8A*. Значительная часть случаев (их описано более 150) протекает как ранняя эпилептическая энцефалопатия, часть случаев – по фенотипу синдрома Драве. Считается, что частота SUDEP при этой мутации равна 10% [24]. У мышей с мутацией *SCN8A* кардиомиоциты также были гипервозбудимы, как и при мутации *SCN1A*, у них также регистрировалась более низкая частота сердечных сокращений, чем в группе контроля. Авторы предполагают наличие сердечных аритмий у пациентов с эпилептической энцефалопатией, обусловленной данной мутацией и считают, что нарушения парасимпатической иннервации у них способствуют развитию SUDEP [24]. Coll M. с соавт. (2017) упоминают другие гены, ответственные за функцию натриевых каналов, которые потенциально могут быть биомаркерами SUDEP – *SCN4A*, *SCN10A*, *SCN11A* [14].

К сожалению, мы пока мало знаем о частоте и причинах летальных исходов (в том числе SUDEP) при других (не натриевых) каналопатиях, например, генетической патологии калиевых каналов. Возможно, это связано с более низкой частотой вызываемых этими мутациями эпилептических энцефалопатий по сравнению с частотой мутаций в генах натриевых каналов. Известно, что случаи SUDEP были описаны у детей, которые страдали эпилепсией, вызванной мутацией в гене *KCNQ2*. Мутации в гене *KCNA1* также описываются как возможный фактор риска SUDEP [18]. Безусловно, роль патологии калиевых (и каль-

циевых) каналов в патогенезе SUDEP заслуживает дальнейшего изучения.

Исследования генетических причинно-следственных связей являются достаточно сложными. Наиболее вероятно, что генетические факторы SUDEP обусловлены взаимодействиями разных генов. Некоторые мутации могут наоборот снижать вероятность развития SUDEP при эпилептических каналопатиях. Так, Mishra V. с соавт. (2017) у мыши с моделью эпилепсии, обусловленной мутацией в гене *KCNA1* и дополнительной делецией в гене *SCN2A*, описали увеличение выживаемости в 2 раза и снижение продолжительности судорог, причем кардиальные аномалии оставались прежними (то есть не менялись). Авторы предполагают, что делеция *SCN2A* гена может служить генетическим модификатором SUDEP [25]. По всей видимости, для полного анализа необходимо более детальное геномное обследование в связи с тем, что могут быть как сочетания мутаций в разных генах, так и сочетание точечных мутаций и вариаций числа копий ДНК [18].

И, наконец, самый важный вопрос: насколько эти исследовательские и экспериментальные данные важны для клинической практики? На наш взгляд, они чрезвычайно важны как для пациентов с генетическими эпилептическими энцефалопатиями, особенно в раннем детском возрасте, так и для больных с наследственными формами жизнеугрожающих сердечных аритмий, клиническими проявлениями которых часто являются синкопальные состояния с судорожным компонентом.

Если действительно пациенты с генетическими эпилептическими энцефалопатиями относятся к группе риска по нарушениям сердечного ритма, как причине SUDEP, то они должны тщательно обследоваться и наблюдаться не только у неврологов, но и у кардиологов. Выявленные у них в межприступном периоде нарушения ритма сердца должны мониторироваться и, при необходимости, лечиться медикаментозно или интервенционно. Вероятно, что такое наблюдение и своевременная терапия могут существенно повлиять на прогноз и оказаться для выживания пациентов с генетическими эпилептическими энцефалопатиями не менее важным, чем лечение эпилепсии.

Литература/References:

1. Jones L. A., Thomas R. H. Sudden death in epilepsy: Insights from the last 25 years. *Seizure*. 2017 Jan; 44: 232-236. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.10.002.
2. Nashef L., So E. L., Ryvlin P., Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53 (2): 227-33. DOI: 10.1111/j.528-67.2011.03358.x4.
3. Bagnall R. D., Crompton D. E., Semsarian C. Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*. 2017 Jul 20; 8: 348. DOI: 10.3389/fneur.2017.00348.
4. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y. H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58 (4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
5. OMIM (On-line mendelian inheritance of man). Website: https://www.omim.org/search/?index=entry&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&start=1&limit=10&search=Early+infantile+epileptic+encephalopathy. Accessed: 14.06.2018.
6. Cooper M. S., Mcintosh A., Crompton D. E., McMahon J. M., Schneider A., Farrell K., Ganesan V., Gill D., Kivity S., Lerman-Sagie T., McLellan A., Pelekanos J., Ramesh V., Sadleir L., Wirrell E., Scheffer I. E. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2016 Dec; 128: 43-47. DOI: 10.1016/j.

- eplepsyres.2016.10.006.
7. Nei M., Sperling M.R., Mintzer S., Ho R. T. Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53: e137-40.
 8. Schuele S. U. Effects of seizures on cardiac function. *Journal of clinical neurophysiology*: official publication of the American Electroencephalographic Society. 2009; 26: 302-8.
 9. Shmuelly S., Sisodiya S. M., Gunning W. B., Sander J. W., Thijs R. D. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav*. 2016 Nov; 64 (Pt A): 69-74. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.09.007.
 10. Harden C., Tomson T., Gloss D., Buchhalter J., Cross J. H., Donner E., French J. A., Gil-Nagel A., Hesdorffer D. C., Smithson W. H., Spitz M. C., Walczak T. S. Sander J. W., Ryvlin P. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017 Apr 25; 88 (17): 1674-1680. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003685.
 11. Auerbach D. S., Jones J., Clawson B. C., Offord J., Lenk G. M., Ogiwara I., Yamakawa K., Meisler M. H., Parent J. M., Isom L. L. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One*. 2013 Oct 14; 8 (10): e77843. DOI: 10.1371/journal.pone.0077843.
 12. Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav*. 2014 Sep; 38: 172-9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.09.019.
 13. Coll M., Allegue C., Partemi S., Mates J., Del Olmo B., Campuzano O., Pascali V., Iglesias A., Striano P., Oliva A., Brugada R. Genetic investigation of sudden unexpected death in epilepsy cohort by panel target resequencing. *Int J Legal Med*. 2016 Mar; 130 (2): 331-9. DOI: 10.1007/s00414-015-1269-0.
 14. Coll M., Striano P., Ferrer-Costa C., Campuzano O., Matés J., Del Olmo B., Iglesias A., Pérez-Serra A., Mademont I., Picó F., Oliva A., Brugada R. Targeted next generation sequencing provides novel clues for associated epilepsy and cardiac conduction disorder/SUDEP. *PLoS One*. 2017 Dec 19; 12 (12): e0189618. DOI: 10.1371/journal.pone.0189618.
 15. Parisi P., Oliva A., Coll Vidal M., Partemi S., Campuzano O., Iglesias A., Pisani D., Pascali V.L., Paolino M. C., Villa M. P., Zara F., Tassinari C. A., Striano P., Brugada R. Coexistence of epilepsy and Brugada syndrome in a family with SCN5A mutation. *Epilepsy Res*. 2013 Aug; 105 (3): 415-8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2013.02.024.
 16. Tiron C., Campuzano O., Pérez-Serra A., Mademont I., Coll M., Allegue C., Iglesias A., Partemi S., Striano P., Oliva A., Brugada R. Further evidence of the association between LQT syndrome and epilepsy in a family with KCNQ1 pathogenic variant. *Seizure*. 2015 Feb; 25: 65-7. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.01.003.
 17. Chanséaume A., Millat G., Roux A. KCNH2 gene new mutation in a patient with prior diagnosis of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 2014 Apr; 170 (4): 304-5. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.12.006.
 18. Goldman A. M., Behr E. R., Semsarian C., Bagnall R. D., Sisodiya S., Cooper P. N. Sudden unexpected death in epilepsy genetics: Molecular diagnostics and prevention. *Epilepsia*. 2016 Jan; 57 Suppl 1: 17-25. DOI: 10.1111/epi.13232.
 19. Dongli Zhang, Xiaoming Liu, Xingqiang Deng. Genetic basis of pediatric epilepsy syndromes (review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2017; 13: 2129-2133. DOI: 10.3892/etm.2017.4267.
 20. Shbarou R., Mikati M. A. The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 May; 23 (2): 134-42. DOI: 10.1016/j.spen.2016.06.002.
 21. Surges R., Taggart P., Sander J. W., Walker M. C. Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. *Epilepsia*. 2010; 51: 738-744. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02571.x.
 22. Ergul Y., Ekici B., Tatli B., Nisli K., Ozmen M. QT and P wave dispersion and heart rate variability in patients with Dravet syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2013 Jun; 113 (2): 161-6. DOI: 10.1007/s13760-012-0140-z.
 23. Auerbach D. S., Jones J., Clawson B. C., Offord J., Lenk G. M., Ogiwara I., Yamakawa K., Meisler M. H., Parent J. M., Isom L. L. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One*. 2013 Oct 14; 8 (10): e77843. DOI: 10.1371/journal.pone.0077843.
 24. Frasier C. R., Wagnon J. L., Bao Y. O., McVeigh L. G., Lopez-Santiago L. F., Meisler M. H., Isom L. L. Carrhythmia in a mouse model of sodium channel SCN8A epileptic encephalopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Oct 26; PII: 201612746.
 25. Mishra V., Karumuri B. K., Gautier N. M., Liu R., Hutson T. N., Vanhoof-Villalba S. L., Vlachos I., Iasemidis L., Glasscock E. Scn2a deletion improves survival and brain-heart dynamics in the Kcna1null mouse model of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Hum Mol Genet*. 2017 Jun 1; 26 (11): 2091-2103. DOI: 10.1093/hmg/ddx104.

Сведения об авторах:

Белуsoва 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. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

Школьникова Мария Александровна – д.м.н., профессор, научный руководитель ОСП НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева; руководитель Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(495)484-02-92. E-mail: m_shkolnikova@pedklin.ru.

About the authors:

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

Shkolnikova Mariya Aleksandrovna – MD, PhD (Med. Sciences), Scientific Director of the Pediatric Scientific and Clinical Center of Cardiac Arrhythmias; Head of the Research and Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)484-02-92. E-mail: m_shkolnikova@pedklin.ru.

РЕЗОЛЮЦИЯ по итогам Форума экспертов по применению перампанела в условиях повседневной клинической практики в России

21 июня 2018 г. в Москве состоялась встреча ведущих epileptологов России, посвященная опыту применения препарата перампанел в российской популяции пациентов. В ходе встречи были затронуты вопросы эпидемиологии эпилепсии в Российской Федерации, обсуждались результаты исследований по применению перампанела (как рандомизированных, так и проведенных в условиях повседневной клинической практики), эксперты поделились собственным опытом применения перампанела. В ходе дискуссии обсуждались аспекты безопасности и переносимости противозлептической терапии, даны рекомендации по управлению нежелательными явлениями, развивающимися при терапии перампанелом.

Во встрече приняли участие проф. *Г.Н. Авакян* (Москва), проф. *Е.Д. Белоусова* (Москва), проф. *С.Г. Бурд* (Москва), проф. *П.Н. Власов* (Москва), проф. *Е.В. Железнова* (Москва), проф. *И.А. Жидкова* (Москва), проф. *А.В. Лебедева* (Москва), проф. *И.Г. Рудакова* (Москва), д.м.н. *Н.Ю. Перунова* (Екатеринбург), главный внештатный epileptолог Ростовской области *М.А. Ямин* (Ростов-на-Дону), к.м.н. *Ф.К. Ридер* (Москва).

Эпидемиология эпилепсии в России

Согласно оценкам экспертов Всемирной Организации Здравоохранения в настоящее время в мире эпилепсией страдают 75,5 млн человек, а число пациентов с диагнозом «эпилепсия» увеличивается на 2,5 млн ежегодно [1].

По результатам клинико-эпидемиологического исследования, проведенного в Российской Федерации, стандартизированное по возрасту значение распространенности эпилепсии среди лиц старше 14 лет составило 3,4 случая (4,5 среди мужчин и 2,5 среди женщин) на 1000 населения [2]. Расчетный показатель – более 490 тыс. случаев в Российской Федерации с населением 146 млн, по данным на 2015 год, однако на сегодняшний день реальное число больных эпилепсией в РФ превосходит официально за-

регистрированный показатель в 2-3 раза и составляет, по самым скромным оценкам, 1 млн 100 тыс.

Среди возможных причин низкого уровня диагностики эпилепсии можно отметить недостаток квалифицированных специалистов-epileptологов, недостаточную оснащенность клиник (отсутствие высокопольных МР-томографов, возможностей для проведения видео-ЭЭГ-мониторинга в повседневной клинической практике), не использование современной классификации эпилепсии, вследствие чего статистически не учитываются такие часто выставляемые диагнозы, как «эпилептиформный синдром», «судорожный синдром», которые не употребляются при формулировании диагноза в других странах [3].

Отдельно стоит выделить стигматизацию больных эпилепсией, социальную незащищенность этой группы населения, что заставляет пациентов не обращаться за медицинской помощью.

В Российской Федерации среди пациентов, получающих противозлептическую терапию, процент больных в ремиссии является крайне низким и составляет 8,65% [2]. Причины неэффективности проводимого лечения – неправильная диагностика формы эпилепсии и, как следствие, неадекватный выбор препарата, недостаточная доза препарата, когда уровень плазменной концентрации в несколько раз ниже среднетерапевтической, низкая приверженность терапии, пропуски в приеме ПЭП и др. [4].

На сегодняшний день первоочередными задачами отечественной epileptологии является проведение широкомасштабных эпидемиологических исследований, внедрение современных методов диагностики, разработка оптимальных подходов к рациональной терапии. Необходимо повысить доступность противозлептических препаратов с инновационными механизмами действия на «мишени» патологической epileptической системы, инициировать более быстрый переход на ПЭП последнего поколения на ранних этапах неэффективности терапии базисными ПЭП.

Перампанел – первый в своем классе, селективный неконкурентный антагонист АМРА глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах. Перампанел препятствует распространению патологического возбуждения путем прицельного воздействия на глутамат на уровне постсинаптических нейронов [5].

В России препарат доступен для врачей и пациентов с 2014 г. Перампанел зарегистрирован (согласно инструкции по медицинскому применению) в качестве ПЭП дополнительной терапии для лечения парциальных приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов; в составе дополнительной терапии для лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше [5].

Результаты клинических исследований перампанела

Фокальные формы эпилепсии

По данным рандомизированных клинических исследований (исследования 304, 305, 306), перампанел при применении в дозе 4 мг/сут., 8 мг/сут., 12 мг/сут. продемонстрировал достоверную эффективность в дополнительной терапии фокальных приступов с вторичной генерализацией и без [6-8].

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), возникшими у >10% пациентов, были головокружение, сонливость, головная боль, утомляемость, неустойчивость при ходьбе, раздражительность [6-8]. Большинство НЯ были слабой и средней степени. Нежелательные явления со стороны психической сферы отмечались у >1% пациентов и носили дозозависимый характер: нарушения сна, тревога, состояние спутанности сознания, раздражительность [6-8].

Новые данные были получены в результате 4-летнего наблюдения пациентов в условиях продолженного исследования 307. В результате анализа было показано, что эффективность перампанела не только не снижается, а в случае вторично генерализованных приступов даже увеличивается – доля пациентов, ответивших на терапию, оставалась выше 50% и составила 67,9%; медиана процентного снижения частоты всех типов приступов составила 70,6%, а для вторично-генерализованных приступов этот показатель составил 100% к 4-му году терапии перампанелом. При длительной терапии перампанелом не было отмечено новых неожиданных нежелательных явлений [9,10].

Первично-генерализованные тонико-клонические приступы

Особый интерес представляют данные регистрационного исследования перампанела в дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических (ПГТК) приступов (исследование 332):

доля пациентов, свободных от ПГТК-приступов, составила 30,9% при приеме перампанела в дозе 8 мг/сут., этот же показатель в группе плацебо составил 12,3%. Медиана процентного снижения частоты ПГТК-приступов была достоверно выше в группе перампанела в сравнении с группой плацебо (-76,5% в сравнении с -38,4%; $p < 0,0001$). Доля пациентов, ответивших на терапию, составила 64,2% в группе перампанела и 39,5% в группе плацебо ($p = 0,0019$). Перампанел в целом переносился хорошо, наиболее частыми НЯ были головокружение, головная боль, утомляемость [11].

Примечательно, что в исследовании 332 при назначении перампанела в качестве дополнительной терапии ПГТК-приступов у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) не отмечалось аггравации миоклонических приступов и абсансов в сравнении с плацебо [12].

Полученные результаты свидетельствуют о потенциально широком спектре действия перампанела, его исключительной эффективности при приступах с генерализацией: по результатам исследования перампанел может назначаться пациентам не только с фокальными приступами, но и с генерализованными без опасений, что другие типы приступов могут участиться.

Применение перампанела в условиях повседневной клинической практики

Помимо рандомизированных исследований III фазы перампанел также изучался в ходе наблюдательных программ, проводимых в условиях повседневной клинической практики, что позволило оценить оптимальный режим дозирования препарата, эффективность и безопасность препарата в долгосрочной перспективе, особенности применения в подгруппах больных эпилепсией (пожилых пациентов, пациентов с трудностями обучения) [13].

В объединенный анализ европейских наблюдательных исследований вошли результаты применения перампанела у 2330 пациентов старше 12 лет [13]. Медиана длительности течения заболевания составила 27,0 лет, медиана числа предшествующих ПЭП – 6 препаратов. У большинства пациентов (79%) отмечались фокальные приступы, у 5% – первично генерализованные, сочетание фокальных и генерализованных – у 16% пациентов.

Через 12 месяцев лечения 49,5% пациентов продолжали прием перампанела. Свобода от приступов на протяжении 6 месяцев отмечалась у 9,2% пациентов, принимавших перампанел в дополнительной терапии. Среди нежелательных явлений на первый план вышли сонливость и головокружение (15,4 и 13,4% соответственно). Изменение поведения (раздражительность, агрессивность) отмечалось у 12% пациентов. Более медленная титрация перампанела (повышение дозы 1 раз в 2 недели и реже) сопровождалась лучшей переносимостью препарата [13].

В российской популяции пациентов частота развития нежелательных явлений в ходе наблюдательного исследования, проведенного в РФ, была ниже, чем в международных исследованиях аналогичного дизайна. Среди наиболее частых НЯ отмечались сонливость и раздражительность. Раздражительность явилась дозозависимым НЯ и подвергалась обратному развитию при снижении дозы препарата (с 8 до 6 мг/сут.) [14].

Женщины

Лечение, назначенное девочке-подростку с эпилепсией и женщине репродуктивного возраста, может быть длительным, а иногда и пожизненным. В связи с этим необходимо помнить о проблемах, связанных с репродуктивной функцией женщины. При выборе ПЭП в данной популяции пациентов необходимо учитывать влияние препаратов на гормональный фон, репродуктивные функции, массу тела, когнитивную сферу, минеральную плотность костной ткани.

При первом же визите женщины с эпилепсией и выборе ПЭП невролог-эпилептолог должен уточнять ее репродуктивные планы, поскольку беременность у женщин, страдающих эпилепсией, должна заранее планироваться во избежание негативного влияния как самих приступов, так и тератогенного эффекта противосудорожной терапии. Для предупреждения незапланированной беременности следует направить женщину к гинекологу для подбора адекватного и современного метода контрацепции с учетом взаимодействия ПЭП с гормональными контрацептивами.

При назначении перампанела пациенткам репродуктивного возраста необходимо помнить, что перампанел взаимодействует с комбинированными оральными контрацептивами (КОК) только в высоких дозах – более 8 мг/сут. Тем не менее следует рекомендовать дополнительные негормональные методы контрацепции при применении перампанела в дозе 8 мг/сут. и выше [5].

При планировании беременности у женщин с эпилепсией на первый план выступает проблема потенциального тератогенного эффекта ПЭП [15].

По результатам крупнейшего европейского регистра беременности и эпилепсии, на сегодняшний день лидирующее положение по применению во время беременности занимает ламотриджин (в режиме монотерапии), далее следуют карбамазепин, вальпроевая кислота, леветирацетам, окскарбазепин. Доля вальпроевой кислоты и карбамазепина постепенно снижается с каждым годом, а доля леветирацетама и окскарбазепина возрастает [16].

В 2017 г. начал свою работу российский регистр беременности и эпилепсии под эгидой Российской Противосудорожной Лиги, накапливаются данные по применению ПЭП в российской популяции пациентов.

В РКИ перампанела III фазы отмечено 25 случаев беременности у 22 женщин. В пяти случаях исходом беременности стало рождение здорового ребенка (при этом длительность приема перампанела во время беременности варьировала от 22 до 107 дней), в 12 случаях было проведено искусственное прерывание беременности, в пяти случаях – самопроизвольное прерывание беременности, две пациентки потеряны для дальнейшего наблюдения [17].

По мнению проф. И.А. Жидковой, у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста перампанел может быть препаратом выбора при использовании в дополнительной терапии для лечения фокальных и генерализованных эпилепсий, в клинической картине которых доминирует судорожный тип приступов (как первично-генерализованные, так и фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические); в рациональной политерапии ИГЭ с варибельным фенотипом (юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ), юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ), идиопатическая эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами) как альтернатива вальпроатам; в рациональной ранней политерапии фокальных структурных эпилепсий с билатеральными тонико-клоническими приступами; в рациональной политерапии труднокурабельных фокальных эпилепсий [6-12]. Вместе с тем требуется дальнейшее накопление опыта по применению перампанела у девочек и женщин репродуктивного возраста для отслеживания тератогенного эффекта препарата [15,17].

Пациенты подросткового возраста

По определению ВОЗ, подростковый возраст является периодом роста и развития человека, который следует после детства и длится до достижения зрелого возраста, то есть с 10 до 19 лет.

Согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в РФ, заболеваемость эпилепсией среди подростков составила 37,8/100000, распространенность – 4,5/1000, при этом в категории 14-18 лет распространенность эпилепсии была в 2,5 раза выше, а заболеваемость – в 4 раза выше по сравнению с общей популяцией [18].

Подростки, страдающие эпилепсией – это отдельная группа пациентов, требующая особого внимания. С одной стороны, в возрасте 11,5-12,5 лет завершаются некоторые формы заболевания, имеющие возраст-зависимое течение, с другой – в подростковом возрасте манифестируют идиопатические генерализованные эпилепсии, в этот период также ухудшается течение фокальных эпилепсий, начавшихся ранее.

Во многом нарушение контроля заболевания происходит из-за низкой комплаентности пациентов подросткового возраста.

Нежелание следовать предписаниям врача может быть вызвано косметическими побочными эффектами некоторых противосудорожных препаратов

(прибавка массы тела, потеря волос, гиперплазия десен и др.), нарушением когнитивных функций на фоне заболевания или на фоне приема некоторых противосудорожных препаратов, реакцией на болезнь – часть пациентов может игнорировать эпилепсию и считать, что больны другим заболеванием.

Подростковый возраст – один из критических периодов жизни, сопровождающийся бурными изменениями физиологических процессов и поведения, поэтому при выборе противосудорожного препарата важно оценивать его влияние на рост, развитие и когнитивные функции.

Пациенты 12-17 лет также принимали участие в базовых регистрационных исследованиях перампанела [19,20].

Эффективность перампанела в дополнительной терапии фокальных форм эпилепсии у пациентов подросткового возраста была подтверждена данными рандомизированного клинического исследования III фазы с участием 143 пациентов 12-17 лет – в дозах до 12 мг/сут. перампанел обеспечивал стабильный ответ на терапию и снижение частоты приступов.

У пациентов подросткового возраста, получавших перампанел в дозах 8 мг/сут. и 12 мг/сут., отмечалось двукратное снижение частоты приступов в сравнении с плацебо. Результаты, полученные у пациентов подросткового возраста, соответствуют результатам эффективности перампанела в общей популяции исследования [19].

Наиболее распространенными нежелательными явлениями в этой подгруппе пациентов являлись головокружение и сонливость. В сравнении с общей популяцией исследования в подгруппе пациентов подросткового возраста раздражительность развивалась чаще, что может быть обусловлено особенностями эмоциональных и поведенческих реакций подростков [19].

Подтвержденная эффективность перампанела в терапии ПГТК-приступов у пациентов 12-17 лет является крайне актуальной для подростковой аудитории, в первую очередь в связи с тем, что именно в этом возрасте дебютируют некоторые формы идиопатической генерализованной эпилепсии.

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

Влияние перампанела на когнитивные функции пациентов 12-17 лет, страдающих фокальными формами эпилепсии, при назначении его в качестве дополнительной терапии изучалось в ходе исследования II фазы с участием 133 пациентов. Нейропсихологическое тестирование проводилось с помощью системы автоматизированных тестов когни-

тивных функций (Cognitive Drug Research System, CDR). Перампанел не оказывал нежелательного клинически значимого влияния на познавательные функции, включая речь, длительное моторное восприятие и память [21].

Д.м.н. Н. Ю. Перунова представила данные по применению перампанела в дополнительной терапии труднокурабельных фокальных эпилепсий у пациентов подросткового возраста (n=20) в условиях повседневной клинической практики. При применении перампанела достижение ремиссии отмечено у 41% пациентов. Продолжительность приема перампанела составляла от полугода до полутора лет. В связи с нежелательными явлениями препарат был отменен у трех пациентов, в связи с неэффективностью – у четырех пациентов, 11 пациентов продолжали участие в исследовании.

В результате анализа возможностей управления нежелательными явлениями было показано, что медленная титрация перампанела и начало терапии с невысоких доз позволяет снизить риск появления нежелательных явлений, в первую очередь со стороны центральной нервной системы.

По мнению д.м.н. Н.Ю. Перуновой, эффективность перампанела в терапии фокальных форм эпилепсии и ПГТК-приступов, его хорошая переносимость имеют значение для пациентов подросткового возраста – применение перампанела позволит улучшить комплаентность, а следовательно и качество контроля приступов у подростков. Возможность однократного приема препарата, длительный период полувыведения, позволяющий не терять эффект терапии даже при пропуске очередной дозы – значимые факторы повышения приверженности к терапии [22].

Пожилые пациенты

Заболеваемость эпилепсией имеет бимодальное распределение – более 25% новых случаев диагностируются в возрасте старше 65 лет. Заболеваемость эпилепсией в возрастной группе старше 65 лет достигает 160/100000 [23].

Подбор противосудорожной терапии в пожилом возрасте должен проводиться с учетом ряда факторов, таких как наличие соматических заболеваний, прием сопутствующих препаратов, изменение функциональной активности рецепторов, особенности процессов фармакокинетики и фармакодинамики.

Эффективность и безопасность противосудорожных препаратов у данной категории пациентов зачастую отличается от общей популяции.

Данные по применению перампанела у пациентов старше 65 лет накапливались в ходе исследований, проводившихся в условиях повседневной клинической практики [13].

Объединенный анализ наблюдательных исследований перампанела включал в себя данные 2330 па-

циентов с эпилепсией, из которых 134 (6,2%) были старше 65 лет.

У 95% пациентов этой группы отмечались фокальные формы эпилепсии, длительность заболевания составляла в среднем 45 лет, среднее число ПЭП на момент начала терапии перампанелом – 2, предшествующее число неудачных попыток лечения – 5. Таким образом, в условиях повседневной клинической практики пациентам старше 65 лет перампанел назначался в основном при фармакорезистентных к большинству ПЭП формах заболевания.

На фоне терапии перампанелом свобода от приступов в течение 6 месяцев отмечалась у 28,3% пациентов старше 65 лет. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данной группе пациентов являлись головокружение (18%), нарушения сна (14,5%).

50% пациентов продолжали принимать препарат через 12 месяцев после начала терапии перампанелом. Нежелательные явления терапии носили дозозависимый характер. Медленный темп титрации, а также назначение препарата на ночь позволяли снизить вероятность развития НЯ.

Результаты применения перампанела в условиях повседневной клинической практики у пациентов старше 65 лет свидетельствуют у его высокой эффективности даже при резистентных формах заболевания. При более раннем назначении препарата в дополнительной терапии, несомненно, следует ожидать более высокую эффективность. Профиль безопасности препарата в старшей возрастной группе сопоставим с общей популяцией пациентов [24].

Приступы, ассоциированные с опухолями головного мозга

Развитие эпилептических приступов отмечается у 90% пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и у 50-60% пациентов с глиомами высокой степени злокачественности [25]. Очаг эпилептической активности обычно располагается на границе между опухолью и окружающими тканями.

Вследствие вовлеченности глутамата в патогенез неопластического процесса в головном мозге структурные эпилепсии, ассоциированные с опухолями этой локализации, являются «мишенью» для терапии перампанелом [26].

В настоящее время накапливаются данные по применению перампанела у данной категории пациентов.

Эффективность перампанела в терапии приступов, ассоциированных с опухолями головного мозга, была сопоставима по данным нескольких небольших локальных исследований с участием 12 пациентов в двух из них и 17 в одном. Доля больных, свободных от приступов, составила 41,7 % [27], 47% [28] и 50% [26]. О нежелательных явлениях сообщалось у 25% [27] и у 50% пациентов [26]. Средняя доза перампанела составляла 7 мг/сут. [27] и 8 мг/сут. [26].

Управление нежелательными явлениями со стороны психической сферы

Психические изменения характерны для 45% больных с фокальной эпилепсией, резистентной к большинству ПЭП. Наиболее частыми являются нарушения в эмоциональной сфере, включая тревожно-депрессивные расстройства. Так, частота тревожных расстройств при эпилепсии составляет до 30%. Тревожные расстройства носят хронический характер, а первые симптомы появляются в возрасте около 20 лет [29].

При эпилепсии 15-20% пациентов испытывают тревогу, которая сама часто провоцирует приступ. Симптомы тревоги или депрессии могут быть частью как простого, так и сложного парциального приступа, в т.ч. его ауры. До 25% пациентов в момент ауры испытывают измененное настроение или депрессию, реже (в 15% случаев) отмечается тревога, страх и беспокойство [30]. У 13% пациентов в преиктальном периоде отмечаются симптомы дисфории, возникающие за сутки или несколько часов, за несколько дней до начала приступа и часто являются предвестником его приближения [30].

Известно, что ряд ПЭП могут усугублять нарушения в эмоциональной сфере. В частности, назначение фенобарбитала у пациента с изначально дистимическим фоном настроения может привести к развитию депрессии; у пациентов со склонностью к паранояльности при приеме топирамата увеличивается риск развития шизоформного психоза. Таким образом, психические расстройства при эпилепсии могут провоцироваться назначением ПЭП, включая препараты нового поколения [31].

По данным исследования перампанела в условиях повседневной клинической практики, проведенном в Испании с участием 464 пациентов, среди пациентов с сопутствующими психическими расстройствами при применении перампанела отмечалась более высокая частота нежелательных эффектов со стороны психических функций, в виде появления сонливости и раздражительности.

Вместе с тем медленная титрация препарата (2 мг с шагом в 3-4 недели) у пациентов с неблагоприятным со стороны психической сферы способствовала снижению риска развития НЯ [32].

Применение пяти и более противоэпилептических препаратов в анамнезе – это фактор, снижающий общую эффективность терапии любыми ПЭП, соответственно более раннее назначение перампанела будет способствовать повышению эффекта терапии [32].

Приверженность противоэпилептической терапии

Основной целью фармакотерапии эпилепсии является избавление от приступов при условии сохранения оптимального для пациента качества жизни. К сожалению, пациенты не всегда следуют предписаниям врача, что влечет за собой снижение эффек-

тивности терапии и, как следствие – возобновление и/или учащение эпилептических приступов.

Согласно результатам проведенных исследований, до 59% пациентов не соблюдают назначения врача, пропускают прием препарата, что влечет за собой увеличение частоты приступов вплоть до развития эпилептического статуса [33].

В 2003 г. ВОЗ опубликовала заключение, согласно которому все факторы, негативно влияющие на комплаентность при эпилепсии, можно разделить на три группы: связанные с пациентом (отрицание диагноза, неудобство лечения, образ жизни пациента, влияние семьи и т.д.), связанные с эпилепсией (забывчивость из-за снижения памяти, частые приступы, психические нарушения, сложная схема приема препарата, нежелательные явления терапии), связанные с медицинскими работниками и системой здравоохранения (нерегулярное обеспечение препаратами, отсутствие знаний в отношении противоэпилептических препаратов и лекарственного взаимодействия, миграция населения и т.д.) [34].

Важнейшим позитивным фактором, увеличивающим приверженность терапии, является сотрудничество врача и пациента, доверие врачу, а также применение одного ПЭП с простым графиком дозирования [34].

Однократный прием и длительный период полувыведения перампанела (105 ч) способствует приверженности терапии – пропуск приема очередной дозы не влияет на уровень плазменной концентрации препарата [5].

Для повышения комплаентности противоэпилептической терапии необходимо проводить обучение пациентов, поднимать уровень осведомленности пациентов и членов их семей о заболевании, последствиях несоблюдения предписаний врача. Наличие напоминаний в календаре, мобильном телефоне, звуковой сигнал будильника – все это также поможет пациенту не забыть принять вовремя очередную дозу препарата.

В результате обсуждения в рамках Форума экспертов были сделаны следующие выводы:

- Первоочередными задачами отечественной эпилептологии являются следующие: проведение широкомасштабных эпидемиологических исследований, внедрение современных методов диагностики, разработка оптимальных подходов к монотерапии и рациональной политерапии эпилепсии (необходимо повысить доступность противоэпилептических препаратов с инновационными механизмами действия на «мишени» патологической эпилептической системы, инициировать более быстрый переход на ПЭП последнего поколения на ранних этапах подбора терапии базисными ПЭП).

- Перампанел является препаратом потенциально широкого спектра действия, который продемонстрировал высокую эффективность при генерализован-

ных формах эпилепсии (как при ПГТК-приступах, так и при вторично-генерализованных-приступах) в рамках клинических исследований и в повседневной клинической практике. Перампанел может назначаться при генерализованных приступах, без опасений вызвать аггравацию миоклоний и абсансов.

- Перампанел сохраняет высокую эффективность (выше 50%) даже при длительном применении на протяжении нескольких лет. Вместе с тем при длительном применении препарата не отмечается новых неожиданных нежелательных явлений, что способствует повышению приверженности терапии перампанелом.

- Перампанел продемонстрировал эффективность в широкой популяции пациентов, в т.ч. у подростков, пожилых пациентов, при структурных эпилепсиях, ассоциированных с опухолями головного мозга.

- Медленный темп титрации препарата, начало терапии перампанелом с невысоких доз позволяют снизить риск развития нежелательных явлений.

- Эффективность перампанела в терапии фокальных форм эпилепсии и ПГТК-приступов, его хорошая переносимость имеют значение для пациентов подросткового возраста – применение перампанела позволит преодолеть некомплаентность подростков. Возможность однократного приема препарата, длительный период полувыведения, позволяющий не терять эффект терапии даже при пропуске очередной дозы – значимые факторы повышения приверженности к терапии.

- Результаты применения перампанела в условиях повседневной клинической практики у пациентов старше 65 лет свидетельствуют о его высокой эффективности даже при резистентных формах заболевания. При более раннем назначении препарата в качестве ПЭП дополнительной терапии эффективность лечения должна повышаться. Профиль безопасности препарата в старшей возрастной группе сопоставим с общей популяцией пациентов.

- У девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста перампанел может быть препаратом выбора при использовании в дополнительной терапии фокальных и генерализованных эпилепсий, в клинической картине которых доминируют судорожные приступы (как первично-генерализованные, так и фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические); в рациональной политерапии ИГЭ с варибельным фенотипом (ЮАЭ, ЮМЭ, ИЭ с ГТКП) как альтернатива вальпроатам; в рациональной ранней политерапии фокальных структурных эпилепсий с билатеральными тонико-клоническими приступами; в рациональной политерапии фармакорезистентных к большинству ПЭП фокальных эпилепсий.

При назначении высоких доз перампанела (8 мг/сут. и более) пациенткам репродуктивного возраста необходимо рекомендовать дополнительные негормональные методы контрацепции.

- Медленная титрация препарата (2 мг с шагом в 3-4 недели) позволяет снизить риск развития НЯ при приеме перампанела.
- Одним из перспективных направлений лечения эпилепсии может стать применение перампанела

в монотерапии фокальных приступов с вторичной генерализацией и без нее: эффективность перампанела в монотерапии была продемонстрирована в ходе ретроспективного многоцентрового исследования в условиях повседневной клинической практики [35].

Литература:

1. World Health Organization. Atlas: epilepsy care in the world. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L., Churillin Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010; 92 (2-3): 209-18.
3. Авакян Г. Н., Воронина Т. А., Хромых Е. А. Эпилепсии. Патогенез. Патогенетическая терапия. Пособие для врачей. М. 2007; 148 с.
4. Brodie M. J., Barry S. J., Bamagous G. A., Norrie J. D., Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012 May 15; 78 (20): 1548-54.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата перампанел РУ ЛС- ЛП-002200.
6. French J. A., Krauss G. L., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology.* 2012; 79: 589-96.
7. French J. A., Krauss G. L., Steinhoff B. J., et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia.* 2013; 54: 117-25.
8. Krauss G. L., Serratosa J. M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology.* 2012; 78: 1408-15.
9. Krauss G. L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: results from phase III extension study 307. *Epilepsia.* 2014; 55: 1058-68.
10. Krauss G. L., Perucca E., Kwan P. et al. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia.* 2018; 59: 866-876.
11. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T. et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy a randomized trial. *Neurology.* 2015; 85: 950-7.
12. O'Brien T. J., Steinhoff B. J., Laurenza A. et al. Myoclonic and absence seizures in patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE): exploratory outcomes in a phase III PGTC study with adjunctive perampanel. European Congress on Epileptology 2016: Abstract #0073.
13. Rohrer A., Zimmermann G., Villanueva V. et al. Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data. *Epilepsia.* 2018; 1-13.
14. Карлов В. А., Беляев О. В., Власов П. Н. и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016; (спецвыпуск 1): 11-17.
15. Chong D. J., Lerman A. M. Practice update: review of anticonvulsant therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16 (4): 39.
16. EURAP: An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry Interim Report – November 2017.
17. Vazquez B., Dobrinsky C., Yang H. et al. Review of pregnancy events in perampanel clinical studies.
18. Перунова Н. Ю., Данилова С. А., Сорокова Е. В., Сафонов А. Г., Чащина О. Н. Эпидемиологическое исследование эпилепсии у подростков в Екатеринбурге. 1-й Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии (сборник материалов). М. 2002; 143-144.
19. Rosenfeld W., Conry J., Lagae L., Rozentals G., Yang H., Fain R., Williams B., Kumar D., Zhu J., Laurenza A. Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2015; 19: 435-445.
20. Steinhoff B. J., O'Brien T. J., Yang H., Laurenza A., Patten A., Bibbiani F. Efficacy of adjunctive perampanel in idiopathic generalized epilepsy patients with drug-resistant primary generalized tonic-clonic seizures by age, sex and race: double-blind placebo-controlled phase III trial. *European Journal of Neurology.* 2015; 22 (1): 21-117. Abstr. 02112.
21. Piña-Garza J. E., Lagae L., Villanueva V. et al. Long-term effects of adjunctive perampanel on cognition in adolescents with partial seizures. *Epilepsy & Behavior.* 2018; 83: 50-58.
22. Heung Dong Kim, Ching-Shiang Chi, Tayard Desudchit, Marina Nikanorova, Anannit Visudtibhan, Charcrin Nabangchang, Derrick W. S. Chan et al. Review of clinical studies of perampanel in adolescent patients. *Brain and Behavior.* 2016; 6 (9): e00505.
23. Stephen L. J., Brodie M. J. Epilepsy in elderly people. *Lancet.* 2000; 355: 1441-6.
24. Trinko E., Steinhoff B. J., Nikanorova M. et al. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand.* 2016; 133: 160-172.
25. Huberfeld G., Vecht C. J. Seizures and gliomas – towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12: 204-16.
26. Vecht et al. *J Neurooncol.* 2017; 133: 60-607.
27. Maschio et al. Poster p0232, IEC 2017.
28. Shershever et al. Poster p0239, IEC 2017.
29. Helmstaedter C., Witt J. The Neuropsychiatry of Epilepsy. 2011; 90-108.
30. Mula M., Sander J. W. Psychosocial aspects of epilepsy: a wider approach. *BJPsych Open.* 2016; 2: 270-274.
31. Schmitz B. Cognitive and behavioral outcome of epilepsy syndromes. Speakers' Presentations. Bologna. October 8-9th, 2004.
32. Villanueva V., Garcésa M., López-González F. J. et al. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Research.* 2016; 126: 201-210.
33. Jones R. M., Butler J. A., Thomas V. A. et al. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure.* 2006; 15L: 504-8.
34. WHO (World Health Organisation) (2003) Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organisation, Geneva.
35. Gil-Nagel A., Burd S., Toledo M., Sander J. W., Lebedeva A., Patten A., Laurenza A. A retrospective, multicentre study of perampanel given as monotherapy in routine clinical care in people with epilepsy. *Seizure.* 2018; 54: 61-66.

References:

- World Health Organization. Atlas: epilepsy care in the world. Geneva: World Health Organization; 2005.
- Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L., Churillin Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010; 92 (2-3): 209-18.
- Avakyan G. N., Voronina T. A., Hromyh E. A. Epilepsy. Pathogenesis. Pathogenetic therapy. Manual for doctors [Epilepsii. Patogenez. Patogeneticheskaya terapiya. Posobie dlya vrachev (in russian)]. Moscow. 2007; 148 s.
- Brodie M. J., Barry S. J., Bamagous G. A., Norrie J. D., Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012 May 15; 78 (20): 1548-54.
- Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata perampanel RU LS- LP-002200.
- French J. A., Krauss G. L., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology.* 2012; 79: 589-96.
- French J. A., Krauss G. L., Steinhoff B. J., et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia.* 2013; 54: 117-25.
- Krauss G. L., Serratosa J. M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology.* 2012; 78: 1408-15.
- Krauss G. L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: results from phase III extension study 307. *Epilepsia.* 2014; 55: 1058-68.
- Krauss G. L., Perucca E., Kwan P. et al. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia.* 2018; 59: 866-876.
- French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T. et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy a randomized trial. *Neurology.* 2015; 85: 950-7.
- O'Brien T. J., Steinhoff B. J., Laurenza A. et al. Myoclonic and absence seizures in patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE): exploratory outcomes in a phase III PGTG study with adjunctive perampanel. European Congress on Epileptology 2016: Abstract #0073.
- Rohracher A., Zimmermann G., Villanueva V. et al. Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data. *Epilepsia.* 2018; 1-13.
- Karlov V. A., Belyaev O. V., Vlasov P. N. et al. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika* (in Russian). 2016; (spetsvyppusk 1): 11-17.
- Chong D. J., Lerman A. M. Practice update: review of anticonvulsant therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16 (4): 39.
- EURAP: An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry Interim Report – November 2017.
- Vazquez B., Dobrinsky C., Yang H. et al. Review of pregnancy events in perampanel clinical studies.
- Perunova N. Yu., Danilova S. A., Sorokova E. V., Safonov A. G., Chaschina O. N. Epidemiological study of epilepsy in adolescents in Yekaterinburg. 1-st All-Russian Congress "Modern Technologies in Pediatrics and Children's Surgery (collection of materials) [Epidemiologicheskoe issledovanie epilepsii u podrostkov v Ekaterinburge. 1-y Vserossiyskiy kongress «Sovremennyye tekhnologii v pediatrii i detskoy hirurgii (sbornik materialov) (in Russian)]. Moscow. 2002; 143-144.
- Rosenfeld W., Conry J., Lagae L., Rozentals G., Yang H., Fain R., Williams B., Kumar D., Zhu J., Laurenza A. Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2015; 19: 435-445.
- Steinhoff B. J., O'Brien T. J., Yang H., Laurenza A., Patten A., Bibbiani F. Efficacy of adjunctive perampanel in idiopathic generalized epilepsy patients with drug-resistant primary generalized tonic-clonic seizures by age, sex and race: double-blind placebo-controlled phase III trial. *European Journal of Neurology.* 2015; 22 (1): 21-117. Abstr. O2112.
- Piña-Garza J. E., Lagae L., Villanueva V. et al. Long-term effects of adjunctive perampanel on cognition in adolescents with partial seizures. *Epilepsy & Behavior.* 2018; 83: 50-58.
- Heung Dong Kim, Ching-Shiang Chi, Tayard Desudchit, Marina Nikanorova, Anannit Visudtibhan, Charcin Nabangchang, Derrick W. S. Chan et al. Review of clinical studies of perampanel in adolescent patients. *Brain and Behavior.* 2016; 6 (9): e00505.
- Stephen L. J., Brodie M. J. Epilepsy in elderly people. *Lancet.* 2000; 355: 1441-6.
- Trinka E., Steinhoff B. J., Nikanorova M. et al. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand.* 2016; 133: 160-172.
- Huberfeld G., Vecht C. J. Seizures and gliomas – towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12: 204-16.
- Vecht et al. *J Neurooncol.* 2017; 133: 60-607.
- Maschio et al. Poster p0232, IEC 2017.
- Shershever et al. Poster p0239, IEC 2017.
- Helmstaedter C., Witt J. The Neuropsychiatry of Epilepsy. 2011; 90-108.
- Mula M., Sander J. W. Psychosocial aspects of epilepsy: a wider approach. *BJPsych Open.* 2016; 2: 270-274.
- Schmitz B. Cognitive and behavioral outcome of epilepsy syndromes. Speakers' Presentations. Bologna. October 8-9th, 2004.
- Villanueva V., Garcésa M., López-González F. J. et al. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Research.* 2016; 126: 201-210.
- Jones R. M., Butler J. A., Thomas V. A. et al. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure.* 2006; 15L: 504-8.
- WHO (World Health Organisation) (2003) Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organisation, Geneva.
- Gil-Nagel A., Burd S., Toledo M., Sander J. W., Lebedeva A., Patten A., Laurenza A. A retrospective, multicentre study of perampanel given as monotherapy in routine clinical care in people with epilepsy. *Seizure.* 2018; 54: 61-66.

Эволюция Л. Р. Зенкова. Л. Р. Зенков и эпилепсия как модель для изучения функциональной организации ЦНС

Карлов В.А.

*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)*

Леонид Ростиславович Зенков был человеком интересов необычайно широкого масштаба – от наскальной клинописи и подводного плавания до нейрофизиологических механизмов мозговой деятельности. Не успевали мы приехать на какую-либо конференцию, как он бежал на блошинный рынок, где, как правило, приобретал что-то оригинальное.



Л.Р. Зенков / L.R. Zenkov

Естественно, что «масштабность» Леонида Ростиславовича со временем увеличивалась. Эволюция Леонида Ростиславовича интересна не только сама по себе, но и как отражение истории отечественной

неврологии. Леонид Ростиславович тяготел к пониманию механизмов болезней мозга. Нейрофизиологическая лаборатория в клинике нервных болезней 1-го МОЛМИ возглавлялась тогда М.А. Ронкиным, который успешно развивал метод реоэнцефалографии.



М.А. Ронкин / M. A. Ronkin

Но Леонид Ростиславович увлекся другим направлением – нейрофизиологией. И в этом, как я полагаю, большую роль сыграл П.В. Мельничук, выходец той же клиники, после защиты кандидатской диссертации возглавивший кафедру нервных болезней в медицинском институте г. Читы и затем вернувшийся в 1-й МОЛМИ, где он после защиты докторской диссертации возглавил кафедру нервных болезней. Докторское исследование П.В. Мельничука называлось «Клинико-электрофизиологический анализ показателей реактивности мозга при эпилепсии». Было установлено, что у больных фотогенной эпилепсией несветовая ритмическая сти-

муляция, как таковая, является механизмом, обеспечивающим возникновение электрографических эпилептических паттернов, а уже существующие нарушения в системе контроля афферентных влияний являются основой возникновения патологической гиперсинхронизации. Применение вызванных потенциалов показало, что в эпилептическом мозге образуются значительные нарушения в системах организации сенсорного притока с развитием повышенной активности нейронов по отношению к приходящим стимулам. Это ведет к значительным изменениям в характере ответных реакций мозга на внешние раздражения. По теме диссертации П. В. Мельничука им было опубликовано 24 работы, в т.ч. четыре совместно с Л. Р. Зенковым, именно те, которые касались изменениям при эпилепсии структуры вызванных потенциалов.



П. В. Мельничук / P. V. Melnichuk

В этих и последующих работах Леонид Ростиславович выступил как «чистый» нейрофизиолог. Эволюцию его научных исследований – от «чистой» нейрофизиологии к клинической неврологии и клинике нетрудно проследить хотя бы по заглавиям его монографий: «Клиническая электрофизиология» (1996, 2002, 2004), «Клиническая эпилептология» (2002, 2010), «Эпилепсия» (2002), «Лечение эпилепсии» (2002), «Фармакорезистентные эпилепсии» (2003), «Современное лечение эпилепсии» (2010). Возможно, помог в этом ему я. Уже в 80-х гг. я заметил в нем перспективного нейрофизиолога и пригласил в качестве консультанта по двум кандидатским диссертациям. Леонид Ростиславович великолепно справился с задачей и почувствовал «вкус» клинической эпилептологии. Венцом его творческих успехов явились исследования, суммированные в моногра-

фии «Непароксизмальные эпилептические расстройства», которая есть и долгие годы еще будет настольной книгой для врачей нейронаук.

В неврологической клинике 1-го МОЛМИ при участии Леонида Ростиславовича было обнаружено развитие повышенной активности нейронов на внешние раздражения. А как изменяют формы ответа сами афферентные стимулы? Ответ был заложен работами крупнейшего советского физиолога П. К. Анохина в его концепции функциональных систем (ФС). ФС создаются для решения конкретных задач, соответственно доминирующей мотивации. Задача (цель) инвариантна, хотя способы ее решения различны. Важнейшим элементом в этом процессе является акцептор действия, воспринимающий параметры выполнения задачи в режиме реального времени. Расхождение между целью и параметрами ее выполнения вызывают изменения эфферентного звена функциональной системы – коррекцию процесса. Таким образом, коррекция афферентных стимулов приводит к изменению ответа.



П. К. Анохин / P. K. Anohin

На основе представленной концепции создано учение о функциональных системах в клинической медицине, наиболее репрезентативными, пожалуй, следует считать концепции ноцицептивной (болевой) и эпилептической систем. Практически одновременно с этим было показано формирование антисистем, то есть систем, противодействующих эпилептогенезу. Так, в механизмах антиноцицепции нами были обнаружены механизмы периферической сенситизации при компрессионных периферических и корешковых туннельных синдромах – первичное усиление антидромного сенсорного потока, а также центральной сенситизации при пароксизмальных невралгиях лица – резкое повышение и качественная перестройка ответа на болевые стимулы в проекционной сенсомоторной коре (Карлов В. А., 1986).



В.А. Карлов / V. A. Karlov

Остановимся более детально на эпилепсии, поскольку это заболевание стало основным объектом интересов Леонида Ростиславовича. В 70-х гг. на материале стерео-ЭЭГ предоперационных и операционных исследований в Ленинградском нейрохирургическом институте им. Поленова была выдвинута концепция формирования про- и антиэпилептических систем как облигатных условий становления эпилепсии и механизмов противозипилептической защиты (Степанова Т.С., Грачев К.В., 1983). Эта концепция была подтверждена Н.П. Бехтеревой (эпилептический очаг управляет функциональным состоянием мозга) и работами Г.Н. Крыжановского о детерминантных очагах в качестве патофизиологического механизма формирования ряда заболеваний – эпилепсии, паркинсонизма, нейропатической боли.



Т.С. Степанова / T. S. Stepanova



Н.П. Бехтерева / N. P. Bekhtereva



Г.Н. Крыжановский / G. N. Kryzhanovskiy

Позже в наших и совместных с научным центром неврологии РАН исследованиях были установлены механизмы формирования разных типов эпилептических систем и обнаружено ключевое звено системы аниэпилептической защиты – орбитофронтальная кора доминантного полушария. Впрочем, как показали наши исследования эпилептического статуса, помимо

нейрофизиологических протективных механизмов, имеют значение и другие – гиперкапния в судорожном припадке, а также недостаточность системы адаптации.

Прорывы в изучении эпилепсии были связаны с внедрением новых методов исследования в связи с развитием базовых наук. Это позволило великому Джексону более 100 лет назад использовать эпилепсию как модель для изучения «отношений различных частей центральной нервной системы друг к другу и частей к целому» и на этом основании представить концепцию эпилептогенеза, вполне отвечающую современным: «высоко нестабильный регион» (эпилептогенный очаг), «нестабильные клетки» (эпилептические нейроны), «чрезмерный разряд» (гиперсинхронный разряд), «вторичные разряды здоровых клеток в других центрах» (эпилептическая система).



Д.Х. Джексон / J.H. Jackson

Авторами следующего прорывного этапа была канадская звездная пара нейрохирург Пенфилд и нейрофизиолог Джаспер. Из плодотворной практической деятельности – изучения височной эпилепсии и разработки ее хирургического лечения («монреальская процедура») – родились новые представления о структурно-функциональной организации проекционной моторной и сенсорной коры – наличие дополнительных зон, в частности, обладающих ингибиторной функцией. Следует отметить, что нейрохирургия в дальнейшем фактически внесла новый вклад в понимание про- и антиэпилептических систем, поскольку все методы лечения эпилепсии, связанные с использованием нейрохирургии, являются

стимулирующими или деструктивными, то есть направленными воздействиями на анти- или проэпилептическую системы.

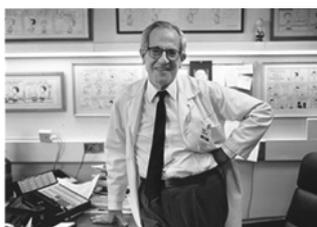


*Нейрохирург У. Пенфилд и нейрофизиолог Г. Джаспер /
Neurosurgeon W. Penfield and neurophysiologist
G. Jasper*

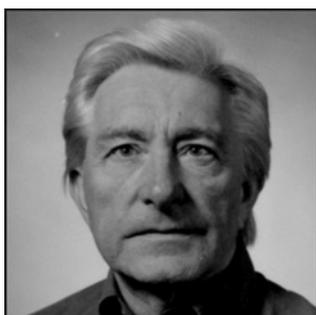
Новый этап развития эпилептологии – время Л.Р. Зенкова: концепция эпилептической энцефалопатии, которую можно назвать новым прорывным этапом развития эпилептологии. Напомним, что сам термин «эпилептическая энцефалопатия» не является новым, новым является его содержание. В свое время он был отражением клинко-морфологического этапа развития эпилептологии, поскольку многие клинические проявления эпилепсии объясняли обеднением в эпилептическом очаге и за его пределами коры нейронами и реактивным глиозом. С введением в клиническую практику ЭЭГ было установлено, что в основе целого ряда пароксизмальных и непароксизмальных расстройств лежит функциональная «эпилептическая» перестройка нейронов, в результате которой нейроны становятся неспособными выполнять их физиологические функции и работают в эпилептическом режиме. Это приводит к расстройствам когнитивных, речевых и поведенческих функций – клинко-физиологический этап в развитии учения об эпилептической энцефалопатии. Важную роль сыграли исследования Ландау и Клеффнера, выделивших «приобретенную эпилептическую афазию», а также исследований в клинике Тассинари, где был обнаружен «электрический эпилептический статус медленноволнового сна».



Ф. Клефнер / F. Klefner



В. Ландау / V. Landau



К. Тассинари / K. Tassinari

При синдроме Ландау-Клеффнера облигатными клиническими расстройствами оказались девиантное поведение и явления акустико-гностической афазии, при которых эпилептических припадков может не быть. Что касается электрического эпилептического статуса медленноволнового сна, то это при нем эпилептических припадков нет.

Наконец, последний этап изучения эпилептической энцефалопатии, который собственно явился временем Л.Р. Зенкова, родился из педиатрической, психиатрической и педагогической практики. Было выявлено, что расстройства психики, речи и поведения могут наблюдаться у детей, у которых нет эпилептических припадков, а следовательно, нет и эпилепсии. Леонид Ростиславович проанализировал 1000 ЭЭГ детей детской психиатрической клиники с различными психическими расстройствами. Больных эпилепсией среди них не было. В 5% случаев он обнаружил в ЭЭГ персистирующую эпилептиформную активность, поставил диагноз эпилептической энцефалопатии и в большинстве случаев получил поразительный терапевтический эффект от применения АЭП, в основном вальпроатов, в то время как применявшееся у них ранее лечение психотропными препаратами было, как минимум, бесполезно. Кстати, Леонид Ростиславо-

вич присоединился к моей оценке вальпроатов (Депакин), как принципиально нового этапа в терапии эпилепсии, поскольку они отвечают требованию «широта действия – мишень», и способствовал расширению диапазона их клинического применения. Поскольку МПЭЛ относит все случаи когнитивных, поведенческих и речевых нарушений к эпилептической энцефалопатии, если они вызываются персистирующей эпилептиформной активностью, независимо от того, есть ли у них эпилептические припадки или их нет, мы считали принципиальным выделить эпилептическую энцефалопатию I и II типа, соответственно, сопровождающуюся и не сопровождающуюся эпилептическим припадками. В первом случае очевиден диагноз эпилепсии (повторные эпилептические припадки!). Во втором случае правильный диагноз может быть поставлен только при мониторинге ЭЭГ, включающем сон. А для этого надо вовремя заподозрить эпилептическое заболевание, чтобы своевременно применить адекватное медикаментозное или хирургическое лечение. Иначе может быть поздно, так как будет упущено время вызревания соответствующей функции и изменения, в частности, речи, станут необратимыми. Поэтому мы предложили изменить смысл термина «эпилептическое заболевание». Эпилептическое заболевание – есть состояние, вызываемое эпилептической активностью, проявляющееся повторными эпилептическими припадками (эпилепсия) или только когнитивными, речевыми, поведенческими и другими расстройствами психики (*собственно эпилептическая энцефалопатия или эпилептическая энцефалопатия II типа*), или тем и другим (*эпилептическая энцефалопатия I типа*.) Большой вклад Л.Р. Зенков внес в проблему эпилептической энцефалопатии II типа. Свои данные он обобщил в монографии, название которой говорит само за себя: «Непароксизмальные эпилептические расстройства» (2007). Среди них – эпилептическая дисфункция с симптоматикой шизофрении, шизотипических и бредовых расстройств; аффективных расстройств настроения; рекуррентных депрессивных расстройств и «большой раздел» эпилептической дисфункции с симптоматикой нарушений психологического развития: речи и языка, школьных навыков и других, в т.ч. детский аутизм. Далее был выделен раздел поведенческих и эмоциональных расстройств, начинающихся обычно в детском возрасте. Это расстройства поведения и/или эмоций, элективный мутизм и др. Леонид Ростиславович не только выделил указанные расстройства как проявления эпилептической энцефалопатии. Более того, он показал их курабельность при своевременной диагностике и необратимость при позднем начале лечения. Повторюсь, это явилось принципиальным вкладом не только в эпилептологию, но и в педиатрию, неврологию, психиатрию и нейропсихологию. Все мы знаем, как трудно отечественным авторам пробиться с оральными докладами на международные и европейские конгрессы по эпилепсии. Леонид Ростиславович был счастлив, а вместе с ним и все мы, когда его доклад по данной проблеме был включен в повестку дня конгресса. А что сегодня? Я подавал заявку

на проведение на теперь уже прошедшем 13-м европейском конгрессе по эпилепсии по проблеме механизмов, объясняющих наличие двух пиков дебюта эпилепсии – в детском и позднем возрасте. Докладчиками, помимо меня, согласились выступить и сообщили об этом в оргкомитет конгресса вицепрезиденты МПЭЛ проф. Соломон Моше и Эмилио Перукка, а также крупнейший знаток эпидемиологии эпилепсии Алан Хаузер. Предложение было отклонено под предлогом того, что «слишком много разных заявок». Я думаю, что «кухня» всем понятна.



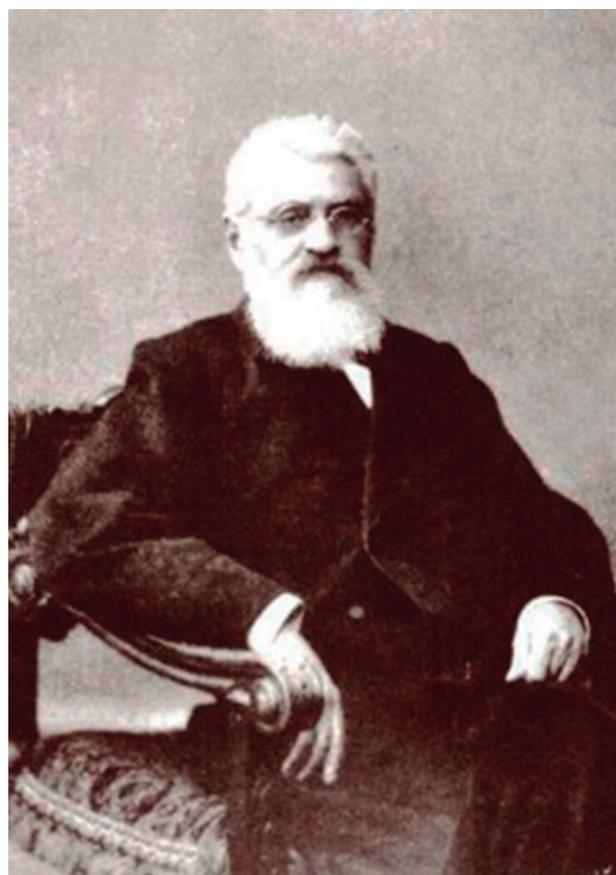
Соломон Моше / Solomon Moshe



Эмилио Перукка / Emilio Perucca



Алан Хаузер / Alan Hauser



А. Я. Кожевников / A. Ya. Kozhevnikov

Леонид Ростиславович Зенков: воспоминания коллег

Фактически из описания Кожевникова сразу возникла как клиническая ипостась проблемы – своеобразии клиники заболевания, так и патофизиологическая – механизма, реализующего постоянные судороги. Эти направления продолжали развиваться. Так, в 1937 г. руководитель этой клиники и мой учитель проф. Е. К. Сепп на международном неврологическом конгрессе в Лондоне сделал новаторский доклад по эпилепсии: анализируя клинику и биохимию генерализованной эпилепсии, он пришел к выводу о том, что большие судорожные припадки есть проявление декомпенсации эпилептического процесса, а малые (абсансы) – гиперкомпенсации. Этим он продвинул далее обе главные составляющие проблемы – клинику и патогенез.



Е. К. Сепп / E. K. Sepp

Я счастлив, что мне удалось продолжить это направление: через 70 лет после доклада моего учителя в том же Лондоне уже я сделал доклад «системные механизмы противоэпилептической защиты», основанный на исследовании наиболее тяжелого обострения эпилепсии – эпилептического статуса.



***В. А. Карлов с докладом в Лондоне /
V.A. Karlov with a report in London***

Как было показано выше, Леониду Ростиславовичу мы обязаны его серьезным вкладом в проблему эпилепсии, у истоков которой стоял А. Я. Кожевников и известный прорыв в изучении патогенеза которой сделал Е. К. Сепп.

2. В наше время нарастания многообразных и появления новых высокоинформативных методов обследования больных практически уже все исследователи эпилепсии вынуждены заниматься только одним из частных сегментов огромной проблемы эпилепсии. Это уже началось ко времени Л. Р. Зенкова. Он успешно начал с механизмов эпилепсии – эпилептогенеза. И вскоре проявилась масштабность этого ученого: ему стало «тесно» в нейрофизиологии эпилепсии, и он вошел в клинику. Соединение обоих этих базовых составляющих эпилепсии привел к прорыву в эпилептологии – учению о бессудорожных формах эпилептического заболевания, которое до исследования Леонида Ростиславовича было еще «в пленках», а он превратил его в колосса! И этот «Колумб» родился в России и прославил Россию! Напомню, что данная проблема наиболее актуальна для педиатрии, в клинике, основанной Кожевниковым, уже в 1901 г. Григо-

рием Ивановичем Россолимо было открыто первое в России (второе в мире) детское отделение.



Г.И. Россолимо / G. I. Rossolimo

Я еще застал время, когда это отделение курировала проф. Мария Борисовна Цукер, и она же вела научный студенческий кружок. Как блестящий лектор, она заронила в меня любовь к детской неврологии. Леонид Ростиславович ее уже не застал, но со-

хранилась традиция, которая, я думаю, сказалась в его главном исследовании!



М.Б. Цукер / M. B. Tsuker

А еще я горжусь тем, что удостоился великолепно-го шаржа Леонида Ростиславовича на мое руководство «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин» (2010). Спасибо ему!

Вместо литературы – портреты упоминаемых авторов.

Памяти Леонида Ростиславовича Зенкова

(10.09.1938-26.02.2012)

Незаметно пролетело 6,5 лет с тех пор, как нашего дорогого друга, ученого с мировым именем, Леонида Ростиславовича Зенкова нет рядом с нами... 10 сентября 2018 г. ему бы исполнилось 80 лет...

Вспоминая о Леониде Ростиславовиче, прежде всего, возникают образы его ярких выступлений на конференциях, пронизанных изяществом, высокой эрудицией, творческим подходом к изложению материала и добротой. Безусловно, многогранный талант, высокий профессионализм и глубокие научные знания являлись основой его личности как ученого, однако именно жизнелюбие, эрудированность, благородство, интеллигентность и человеческая доброта – эти черты характера всегда выступали на передний план. Яркие научные выступления профессора Л. Р. Зенкова никого не оставляли равнодушными.

Великий ученый международного уровня – фраза звучит несколько пафосно, однако это действительно так: практически все неврологии России, особенно выпускники медицинских вузов последних 30 лет, обучались с помощью его руководств по нейрофизиологии и эпилептологии. На его монографиях выросло не одно поколение неврологов не только России, но и всех бывших союзных республик СССР. Научные публикации Леонида Ростиславовича отличались анализом самых современных достижений и одновременно простотой изложения материала. Это происходило благодаря его глубочайшим фундаментальным знаниям и ежедневной кропотливой работе. При подготовке к публикации очередной монографии Леонид Ростиславович любил повторять, что работая с литературой, он делает себе «шпаргалку», которая при накоплении определенного критического объема материала становилась монографией, высоко востребованной врачебной аудиторией.

Последние годы Леонид Ростиславович активно изучал проблему эпилептических энцефалопатий и одним из первых в России поднял и начал творчески разрабатывать данное направление исследований. Также широко известны его публикации по применению новых противосудорожных препаратов.

А доходчивость изложения им сложных нейрофизиологических процессов позволяла глубоко вникнуть в рассматриваемую проблему как читателю монографии, так и обширной аудитории слушателей.

Простым перечислением научных трудов нельзя в полной мере охарактеризовать горизонты его творческой личности. Его научные работы не ограничивались только нейрофизиологией и эпилептологией. Леонид Ростиславович публиковал статьи по динамической психиатрии, изучал вопросы межполушарной асимметрии на примере иконописи.

Леонида Ростиславовича всегда отличала точность формулировок. Во многом это было результатом многолетнего сотрудничества профессора Л. Р. Зенкова с медицинским реферативным журналом. Он был вдохновителем и душой Гурзуфских конференций по нейрофизиологии и эпилептологии, на которые собирались специалисты из всех бывших союзных республик. На конференциях всегда царил творческая атмосфера, обсуждались разнообразные неврологические проблемы.

Мало кто знает, что профессор Л. Р. Зенков как разносторонний, творческий человек был не только поэтом, полиглотом, он хорошо знал историю нашей страны, российский фольклор, мировую историю. Еще в 60-е годы при В. А. Шнайдерове и в 70-е при Ю. А. Сенкевиче он участвовал в съемках нескольких выпусков для популярной телепередачи «Клуба кинопутешествий», был автором ярких четверостиший и палиндромов. Принимая участие в этнографических экспедициях, он старался сохранить наше наследие – копировал пиктограммы и петроглифы в Саянах перед затоплением котловины Саяно-Шушенской ГЭС. Профессор Зенков был собирателем и реставратором икон. Будучи в командировках он старался обязательно посетить художественные галереи и музеи современного искусства.

Заслуги профессора Л. Р. Зенкова были отмечены коллегами не только в России, но и за рубежом: он являлся почетным членом ассоциации врачей нейрофизиологов Казахстана, членом Европейской академии эпилепсии, членом проблемной комиссии

по эпилептологии, членом редакционных советов многих медицинских журналов, в том числе иностранных (*Epileptologia* – главный редактор J. Majkowski). Леонид Ростиславович был почетным членом Польской академии эпилепсии и очень гордился этим. Рассказывал, что в почетные члены их принимали одновременно с Эмилио Перуккой (E. Peggusa – Италия). При всем при этом Леонид Ростиславович был доступен в общении и был крайне непритязателен к бытовым условиям: работая в I Московском медицинском институте им. И. М. Сеченова с 60-х годов, занимал один и тот же кабинет и сидел на одном и том же стуле. Табличка на двери его кабинета была крайне лаконична – *Зенков Л. Р.*

Внезапный уход нашего дорогого Леонида Ростиславовича в самом расцвете творческих возможностей является для всех нас невосполнимой потерей. Многие неврологи продолжают изучать его научные труды и заново открывают для себя все новые уровни познания предмета, различные его аспекты. Нередко мысленно с ним советуемся, представляя, как бы он поступил в той или иной ситуации и какими были бы его аргументы.

С возрастом все глубже и «тоньше» начинаешь понимать глубину фразы Антуана де Сент-Экзюпери: «...о роскоши человеческого общения...», осознаешь, с каким замечательным человеком свела меня работа, обстоятельства, сама жизнь. В настоящем очерке мне хотелось поделиться воспоминаниями различных ситуаций, случившихся с нами в совместных поездках или рассказами самого Леонида Ростиславовича, и, по-возможности, отразить другие грани его разносторонней натуры, его человеческие качества.

В свои многочисленные поездки проф. Зенков обязательно брал с собой словарь, небольшой печатный текст на языке той страны, в которую мы направлялись и географическую карту. Леонид Ростиславович очень любил в самолете сидеть у окна и, если позволяла видимость, сопоставлять картографические линии с реальностью, периодически комментируя, где мы сейчас территориально находимся. За время полета он «освежал» в памяти язык той страны, в которую мы летели и порой этого ему хватало даже для синхронного перевода на русский язык беглой разговорной речи и песен. Однажды в Лиссабоне, возвращаясь в отель, Леонид Ростиславович разговорился с водителем такси и выяснил, что у того была ЧМТ во время службы в армии. Водитель очень обрадовался тому, что иностранец легко говорит на португальском, а когда ему было продекламировано стихотворение, то он пришел в возбуждение и мы были серьезно напуганы той скоростью и лихачеством, с которым нас провезли по городу.

Другая ситуация: при перемещении по северо-восточному Казахстану из одного города в другой, где должна была проходить очередная неврологическая конференция водитель автомобиля пропустил

поворот и автомобиль проехал лишних 100-120 км. Как потом рассказывал Леонид Ростиславович, определенные сомнения возникли у него практически сразу, однако он подумал, что есть более короткая дорога и поэтому не сказал об ошибке, к тому же он сам не был до конца уверен. Начинало темнеть, и Леонид Ростиславович указал на ошибку. После обсуждения ситуации все-таки было принято решение вернуться и Леонид Ростиславович действительно оказался прав. Так, благодаря ему вся группа все-таки, хоть и с большим опозданием, приехала в гостиницу, а не ночевала в автомобиле посреди степи.

Его интерес к путешествиям привел к еще одной странице воспоминаний, когда в начале 90-х годов вместе со своим другом они осуществили осенью (на Адриатике в это время бывают приличные штормы) плавание на байдарке в районе полуострова Халкидики. Добирались в Грецию на автобусе вместе «челноками» (мелкооптовыми торговцами, снабжавшими РФ в лихие девяностые всяким ширпотребом) через Молдавию, Румынию... Кроме того, девяностые годы сами по себе были не спокойными, поэтому предпринять такое путешествие вдвоем было сродни подвигу. Леонид Ростиславович рассказывал о добродушии/добролюбии греков, готовых всегда помочь путникам, а несколько фраз на греческом языке полностью покоряли старожилов. Из особо ярких впечатлений Зенков вспоминал солнечное утро во время полного штиля. Вода в Эгейском море была до того прозрачна, что сидя в байдарке и видя под собой камни, невольно возникало ощущение, что если упасть с байдарки в воду, то можно будет разбиться о камни.

Зачастую возникали веселые ситуации на грани с трагическими. При переходе по Белому морю на рыболовецком траулере во время шторма, когда малогабаритный кораблик швыряло как щепку (килевая и боковая качка) в связи с вестибулярными проявлениями профессор Зенков собирался выйти на палубу, чтобы подышать свежим воздухом, но, как только он открыл дверь из рубки, на него тут же обрушились шквалистый ветер с мощной волной, в результате чего головокружение и тошнота вмиг прекратились. Далее Леонид Ростиславович рассказывал следующее: «... держаться на палубе было практически не за что и чтобы не смыло мощной волной, мне бы пришлось ухватиться за огромные металлические колеса лебедки, которой поднимают рыболовецкий трал на палубу. Но выглянув через несколько минут за дверь рубки, я на месте лебедки увидел только толстую цепь, уходящую в море! Я понял, что держась за лебедку, при ее падении в море естественно я бы не разжал пальцы рук и она бы увлекла меня в морскую пучину. Никто бы даже не заметил моего отсутствия, а температура воды в Белом море даже летом не бывает выше 6-8 С°. Так что даже если бы меня не придавило лебедкой, то больше 10-

15 мин в море мне бы не удалось прожить! Я рассказал штурману о том, что увидел на палубе, на что услышал лаконичный ответ: «То-то я чувствую, сейнер несколько замедлил свой ход, теперь понятно, что это лебедка, волочась по дну, этот ход замедляет». И добавил: «Да у нас такое уже было!» И тут я понял, что к этим словам стали бы добавлять «у нас такое уже было, даже один профессор погиб!»

Случай, который также мог трагически закончиться, произошел с профессором в Крыму. Леонид Ростиславович отлично знал географию и историю Крыма, был душой регулярных Гурзуфских конференций, проходивших по два раза в год в начале лета и осенью. После одного из заседаний было решено поехать на Ай-Петри, а на обратном пути Зенков предложил некоторым участникам спуститься с горы пешком и уже в процессе спуска вспомнил, что с горы лучше бежать, однако грунт местами был скользким и «быстрый спуск» закончился несколькими сломанными ребрами.

Вообще же Гурзуфские конференции с конца 90-х до 2013 г. являлись неофициальными эпилептологическими конгрессами для стран СНГ. Их отличала научная атмосфера, неформальность с возможностью задать вопрос ведущим специалистам, теоретическая и прикладная направленность. И, конечно, вдохновителем и душой этих конференций был Леонид Ростиславович Зенков. Отличительной особенностью Гурзуфских конференций была неформальная атмосфера, когда доклады делались не только признанными лидерами по нейрофизиологии и эпилептологии, но и начинающими исследователями и практикующими врачами. До конференции, на рассвете и ранним утром, можно было заняться рыбалкой, окунуться в Черное море, а после заседаний каждый вечер проводились встречи «за чашкой чая», на которых участники конференции раскрывали свои таланты, главным образом в исполнении бардовской песни. Сам Леонид Ростиславович неоднократно угощал нас жареной ставридой и свежеприготовленными мидиями, которые после их поимки готовились тут же на берегу моря, на листе ржавого железа с использованием минимального огня из 2-4 щепочек, однако эти мидии были необычайно вкусны и многими участниками тех конференций вспоминаются по сей день.

Коллеги по всему миру приглашали его в частные поездки для обмена опытом. Мне запомнились некоторые его рассказы. Так получилось, что Леонид Ростиславович оказался одним из первых людей, кто в первые часы падения Берлинской стены перешел с территории восточного Берлина. Он так описывал это действие: «Ровно в 24.00 пограничники с обеих сторон просто ушли, и толпа тронулась в полном безмолвии через бывшую границу. Все шли буквально в гробовом молчании, были слышны только шаги...»

Около месяца он гостил в Италии в районе города Салерно и рассказывал, как самостоятельно в песке

на диком пляже нашел головку богини Геры. Там же он показал нам одни из самых хорошо сохранившихся Греческих храмовых комплексов в Пестуме.

Леонид Ростиславович не боялся рассказывать о тех смешных ситуациях, которые случались с ним по жизни. Забавная ситуация приключилась с ним в Варшаве. Будучи почетным членом Польской противозэпилептической лиги, профессор Зенков регулярно посещал ежегодные польские эпилептологические конгрессы, а так как он достаточно хорошо знал польский язык и бегло на нем разговаривал, то решил читать свой доклад на польском языке. Однако он неточно использовал в польском языке слово «прибор», имея в виду электроэнцефалограф. После употребления этого слова зал буквально грохнул смехом, а после его выступления в кулуарах Леониду Ростиславовичу сказали, что слово «прибор» в разговорной речи используется как, ну вы сами понимаете...

Все коллеги, с которыми Зенков оказывался в поездке в одной группе, рассказывали, как он практически без предисловия мог повествовать о какой-либо веселой ситуации, произошедшей в его жизни. Я не упомянул о том, что Леонид Ростиславович серьезно занимался йогой и по утрам часто выполнял комплекс упражнений. Это случилось в одном из загородных отелей: «Принимая асану – стойка на голове, я не мог избавиться от мысли, что за мной кто-то постоянно наблюдает и осмотревшись по сторонам насколько это возможно стоя на голове, я встретился взглядом с зайцем, взиравшем на меня примерно в 10 метрах поодаль. Конечно в своей жизни заяц такого еще не видывал».

Профессор Зенков был не только заядлым туристом, но и рыбаком. Он рассказывал о своих вояжах с П. В. Мельничуком и другими приятелями в 60-70 годы прошлого столетия в так называемую «ненаселенку», когда на просторах России и СССР они сплавились на протяжении 1-2 недель по различным рекам и могли не встретить ни одного человека на своем пути. Мужской коллектив при длительном нахождении в довольно тесном общении через определенное время приводил к всевозможным столкновениям интересов, порождавшим противоречия, которые потом могли перерасти в ссору. Эти противоречия могли появиться при обсуждении любой проблемы. И для того чтобы этого избежать, Леонид Ростиславович предложил во время сплава читать лекции по той проблеме, которой человек занимался по работе. Таким образом, за время сплава существенно расширился кругозор, так как в состав экспедиции входили медики, конструкторы, физики, математики и представители других специальностей. В конце 80-х – начале 90-х годов эти экспедиции по многим причинам прекратились и Леонид Ростиславович с его туристической натурой очень переживал по этому поводу. Однако благодаря нашим коллегам из Красноярска С. В. Прокопенко и Н. А. Шнайдер

70-летие профессора Зенкова удалось совместить с медицинской конференцией в Красноярске и последующей за ней рыбалкой, которую Леонид Ростиславович практически полностью записал на видео. Начало сентября 2008 г. в Эвенкии было относительно теплым и солнечным (только с ночными легкими заморозками). На свое 70-летие юбилар сам «сервировал стол», приготовив из свежепойманной рыбы «сынчики» (так он называл жареное филе хариуса в кляре) и рассказал веселую историю, когда в 60-е годы он ловил тайменя ночью на мыша: «В абсолютно безлунную ночь мыши копали себе норки в почве и сваливались с крутого берега в воду, чем пользовались крупные щуки и таймени. Так вот, ловлю я тайменя, чувствую поклевку, в полной темноте борьба с рыбой продолжалась больше 15 мин. Мне удалось его подвести к берегу, вытащить руками на пологую песчаную косу и, наконец, посмотреть, какой он длинны!» Тут сработал юмор и рыбацкое преувеличение: «Зажег я спичку и веду от головы к хвосту, спичка прогорела – а он не кончается!» Веселый нрав Леонида Ростиславовича, его неординарность,

Знакомство наше с Леонидом Ростиславовичем произошло еще в 80-е годы XX столетия – в 1983 г. на Международном симпозиуме «Аудиометрия по слуховым вызванным потенциалам» (г. Тбилиси, Грузинская ССР). Нас случайно (но, как известно, случайностей не бывает!) поселили в одном гостиничном номере, хотя мы до этого не были знакомы. Это была счастливая случайность! В то время мы «увлекались» вызванными потенциалами, слуховыми вызванными потенциалами (биоэлектрическими потенциалами слухового аппарата и возможностями их использования в диагностике различных заболеваний ЦНС). Я встретил очень одаренного, исключительно талантливого, неординарного ученого с удивительной аурой, генетически детерминированного интеллигента, в то же время человека простого, доходчивого и доброго!

И эти впечатления с каждой последующей встречей становились все более яркими и многогранными. Нас «объединяли» эпилептология и пароксизмальные состояния, клиническая нейрофизиология, встречи на Международных конгрессах, симпозиу-

Леонид Ростиславович Зенков! Счастье, что он был! Далеко не о каждом человеке можно утверждать, что он личность. Леонид Ростиславович был, несомненно, личностью, в которой поражает всё, но, пожалуй, больше всего – масштабность! При этом физические влечения (и свершения!) сочетались с интеллектуальными. Диапазон его масштабности: «водяное» направление – рыбалка, подводное плава-

полное отсутствие показной академичности позволяет вспомнить множество юмористических ситуаций, в которых Леонид Ростиславович либо его друзья были главными действующими лицами и описание которых заняло бы еще несколько страниц.

Интерес к изучению иностранных языков, как он сам рассказывал, проявился у Зенкова в то время, когда он находился на длительном лечении в пульмонологии в 60-е годы прошлого столетия и за это время выучил испанский язык. В больничной палате находился коренной испанец, который был рад возможности поговорить на родном языке, а Леонид Ростиславович получал разговорную практику.

Зенкова характеризовала высокая работоспособность: до глубокого вечера он просиживал в своем кабинете, прорабатывая новый материал для доклада, статьи, новой книги, консультируя пациентов.

В Леониде Ростиславовиче совершенно не чувствовался его возраст, поэтому даже не верится, что ему бы сейчас исполнилось уже 80 лет!

Профессор П. Н. Власов

мах, Гурзуфских конференциях по нейрофизиологии и эпилептологии.

Выступления Леонида Ростиславовича, всегда доступные для широкой аудитории, отличались исключительным профессионализмом, особым изяществом, творческим подходом и, безусловно, опирались на глубокие научные и практические знания.

Профессор Л. Р. Зенковым был членом Правления Российской Противозлептической Лиги, членом редакционного совета журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния». Многолетняя совместная работа по этим направлениям была для меня удивительно полезной, многогранной, светлой. Спасибо тебе, низкий поклон...

Леонид Ростиславович ушел от нас несправедливо рано, в самом расцвете своих творческих сил и возможностей. Мы потеряли неординарного человека и крупного ученого, выдающегося отечественного невролога, эпилептолога, клинического нейрофизиолога, друга...

Профессор Г. Н. Авакян

ние, байдарка и преодоление бурных рек. «Каменное» направление – наскальная живопись, клинопись. «Археологическое» направление – «раскопки» на «блошином рынке». Чего только он там не раскапывал – от антиквариата до черепа, размеченного по Ламбозо! Ещё одно направление – «языковое», у Леонида Ростиславовича были способности к языкам: стоило ему «покантоваться» несколько дней в той или иной стра-

Леонид Ростиславович Зенков: воспоминания коллег

не, как он уже «входил в язык»! И самое главное направление — нравственное: его интеллигентность и абсолютная порядочность. Вспоминая слова замечательного, недавно ушедшего от нас, российского

Я благодарна судьбе за то, что в моей жизни был Леонид Ростиславович Зенков. В нем органически сочетались интеллект, профессиональный талант, любовь к жизни. Его нельзя с кем-то спутать, забыть. Леонид Ростиславович не боялся «авторитетов», не подстраивался и не приспособливался, особенно если это касалось его профессиональной точки зрения. Он без преувеличения лучше всех знал ЭЭГ, ее диагностическую и прогностическую значимость, всегда был в курсе новых научных достижений российских и зарубежных исследователей в неврологии, умел отстаивать эмоционально и аргументировано свою точку зрения. Его монографии, научные статьи,

Леонида Ростиславовича Зенкова я вспоминаю часто и с большим удовольствием. Я не была его близкой знакомой и много о его жизни не знаю. Но нам довелось часто вместе путешествовать по стране и миру в компании наших общих коллег. Он всегда вызывал у меня позитивное и радостное чувство при встрече. Мне представлялось, что это самый естественный из знакомых мне людей, он никогда не старался выглядеть значительным и в общении был чрезвычайно прост. Но сам Леонид Ростиславович был не простым, а очень оригинальным человеком, совершенно не похожим на окружающих. Мне кажется, что он очень старался быть человеком свободным и вне какой-либо системы. Возможно, что его абсолютно творческая натура не терпела никакой формализации и усреднения. Оригинальность его мыслей и поступков приводила к тому, что он часто становился героем многочисленных устных рассказов. Стоит только вспомнить историю о том, как он читал доклад, стоя на голове на пляже Гурзуфа. Благодаря авантюрной составляющей характера Леонида Ростиславовича, многие из моих коллег (в том числе и я) побывали в незабываемых местах. Именно он настоял на том, чтобы во время пребывания в Китае мы сначала безумно долго карабкались в гору, а потом сплавлялись на плоту. Он сказал, что быть в Китае и не сплавиться по реке, невозможно. Это был что-то! Женщины его просто обожали за его ум, обаяние и умение делать нетривиальные комплименты (некоторые из них

Леонид Ростиславович Зенков был первым и, пожалуй, единственным специалистом в «Клинической нейрофизиологии» в нашей стране. Многие, кто прочтёт эти строки, удивятся, а некоторые даже обидятся, так как специалистов по энцефалографии в нашей стране очень много, но из них крайне мало тех, кто кроме расшифровки энцефало-

поэта Е. А. Евтушенко, можно сказать, что Леонид Ростиславович был «светильником»!

Профессор В. А. Карлов

доклады на конференциях всегда были востребованы, вызывали интерес у ученых и практических врачей. В них отражались теоретические, практические данные и собственные наблюдения. Леонид Ростиславович любил жизнь во всех ее проявлениях, в неформальных встречах был душой компании, шутил, хорошо танцевал. В поездках всегда искал «блошные» рынки, его интересовал антиквариат. Леонид Ростиславович не боялся жить так, как считал нужным. Эта черта характера проявлялась как в профессии, так и в его образе жизни.

Профессор В. И. Гузева

я до сих пор помню, как непревзойденные образцы). Наверное, нас всех привлекало и его доброжелательное чувство юмора. По-моему мнению, последнее десятилетие его жизни было для него счастливым, по крайней мере, я воспринимала его счастливым человеком. Он был в прекрасной физической форме, не свойственной его возрасту, периодически я видела его в зарубежных поездках либо бегающим по утрам, либо принимающим различные йоговские асаны. Помню, как в Иерусалиме мы опаздывали на ужин, и я пыталась догнать Леонида Ростиславовича с подругой, которые резво бежали впереди. Ничего у меня не вышло, при том, что я лет на 20 была его моложе. Это заставило меня задуматься о собственных физических возможностях и мотивировало регулярно ходить в бассейн. У него были прекрасные друзья, любящая и любимая подруга, дом (квартира, покупке которой он чрезвычайно радовался), много учеников, симпатии и уважение коллег. Леонид Ростиславович был прекрасным рассказчиком, и я хорошо помню один из его рассказов. За несколько лет до смерти, он был в Бурятии в дацане. Местный святой сказал ему, что он уже выполнил свое предназначение на Земле, и скоро завершит свой путь. А в будущем воплощении у него будет чрезвычайно важная миссия — спасение мира. Зная Леонида Ростиславовича, не удивлюсь, если все случится именно так.

Профессор Е. Д. Белоусова

грамм, прекрасно бы знал и клинику заболеваний нервной системы и, в частности, эпилепсию, при которой метод энцефалографии является основным и решающим в диагностики её форм. Возникло такое положение в связи с тем, что в нашей стране, собственно говоря, родины нейрофизиологии, до сих пор нет специальности «клиническая нейрофизио-

логия», а подготовка специалистов ведётся по общей специальности «функциональная диагностика», в программе которой электрофизиология нервной системы занимает очень скромное место, несмотря на то, что мозг является высшим уровнем эволюционного развития всего живого на Земле. В основном в этой подготовке уделяется внимание технике наложения электродов и изучению формы и амплитуды биологических ритмов, в отрыве от клиники, да и организационно эти лаборатории в большинстве лечебных учреждений существуют обособленно. Так вот Леонид Ростиславович работал непосредственно в клинике нервных болезней тогда ещё 1-го Московского медицинского института, клиники очень богатой традициями высшей медицинской школы, основателями которой являлись такие знаменитые врачи и ученые как А. Я. Кожевников и Г. И. Россолимо, имена которых известны всему миру. Сам по себе Леонид Ростиславович был очень общительным и разносто-

Мое знакомство с Леонидом Ростиславовичем началось заочно с его учебника «Функциональная диагностика нервных болезней», написанного совместно с М. А. Ронкиным. С самого начала медицинской карьеры эта книга постоянно лежала на моем рабочем столе с многочисленными пометками «NB!» карандашом на полях. «Запомни лучше» помечал я практически каждую страницу! Много позже я познакомился уже очно с авторами – корифеями и основоположниками функциональной диагностики в нашей стране.

Мое первое впечатление молодого врача при общении с Леонидом Ростиславовичем: «Какой простой, скромный и умнейший человек». В дальнейшем стало понятно, что первое впечатление как нельзя точно угадало облик этого замечательного человека, врача и ученого. Сейчас, когда Леонид Ростиславович ушел, стало очевидно, что для многих людей он был настоящим другом, для многих врачей – учителем, гуру. Человек чрезвычайной широты и глубины взглядов, энциклопедических знаний, Леонид Ростиславович одинаково просто мог обсуждать проблемы ЭЭГ, диагностики эпилепсии, а также поэзию, кинематографию, минералогию, породы собак и лошадей и многое, многое другое. Он был интереснейшим собеседником, сообщая факты, высказывая свое мнение, но никогда не навязывая его другим.

Уже подрастая как врач и ученый, постепенно «пробуя свои силы», я часто вступал в полемику с Леонидом Ростиславовичем. Почему так происходило? Просто потому, что я отлично знал, что в отличие от других корифеев, он никогда не унижит молодого врача, не назовет публично его вопросы глупыми, и это было безопасно! Помню, как в детской психиатрической больнице я осматривал больного эпилепсией и проводил анализ его ЭЭГ: во время сна я отметил несколько разрядов типичной эпилептиформной активности.

ронне образованным человеком, обладавшим и доброжелательностью, и хорошим юмором. А ведь по выражению Нобелевского лауреата П. Л. Капицы, «большая наука с серьезными лицами не делается». Прекрасно разбираясь в электроэнцефалографии и досконально зная клиническое разнообразие проявлений эпилепсии, Леонид Ростиславович легко вступал в дискуссию со специалистами мирового уровня, так как всегда участвовал в международных конгрессах по эпилептологии. Труды Л. Р. Зенкова являются основными в подготовке специалистов. Кроме своей специальности, он очень хорошо знал литературу, изобразительное искусство и при посещении городов других стран всегда интересовался историей страны и её архитектурой. К сожалению, людей такого уровня образованности и интеллигентности становится все меньше и меньше.

Профессор А. С. Петрухин

Каково же было мое изумление, когда Леонид Ростиславович спокойно заключил: «Да это же типичная гипнагогическая гиперсинхронизация!» Много лет спустя, став одним из авторов Атласа по ЭЭГ, я вспоминал этот случай и ту деликатность, которую проявил ко мне Леонид Ростиславович. Вообще, мы много с ним спорили, и это было здорово: ДЭПДы или ДЭРДы, генерализованные или псевдогенерализованные приступы, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция или приобретенный эпилептический нейropsychологический синдром. Классика жанра для каждого эпилептолога!

Леонид Ростиславович был очень спортивным человеком, это знают все друзья. Вспоминаю нашу командировку в Алма-Аты. В субботу нас повезли в горы кататься на лошадях. Он свободно, буквально вскочил, на огромного коня и поскакал, как профессиональный наездник. Я же предложил смотрителю денег за то, чтобы мне выдали самого низенького коня! Мне привели спокойную небольшую лошадку, которая мирно шла вперед, пощипывая по дороге траву. Леонид Ростиславович несколько раз возвращался ко мне, контролировал, все ли в порядке, успокоился. В итоге мне потребовалось в три раза больше времени, чтобы преодолеть путь, и в добавок «отваливалась» спина. А Леонид Ростиславович, спешившись, ждал меня, подпрыгивая и разминаясь на траве. А был он в то время, уже весьма пожилым человеком! Когда я возвратился, он воскликнул: «Ну давайте же вместе фотографироваться!».

Большое видится издали. Сейчас, когда Леонид Ростиславовича нет с нами, мы с грустью и необыкновенным теплом вспоминаем его. С нами его книги, гипотезы, цитаты. И они очень актуальны сейчас!

Профессор К. Ю. Мухин

В 90-х годах прошлого столетия мне посчастливилось работать над кандидатской диссертацией под руководством двух научных руководителей – поистине великих ученых: Владимира Алексеевича Карлова (он руководил клинической частью работы) и Леонида Ростиславовича Зенкова (он курировал нейрофизиологический аспект). Леонид Ростиславович, несмотря на загруженность, находил время, чтобы обсуждать со мной (в то время аспиранткой) электроэнцефалограммы сложных пациентов, которые я привозила ему в большом количестве, обучать меня клинической нейрофизиологии, за что я ему безмерно благодарна. В 90-е «перестроечные» годы, когда только зарождалась компьютерная эра, он создал и успешно внедрил

Мы его между собой называли «отец русской энцефалографии». К ЭЭГ он относился как к женщине, не раз называл её «графиня».

Л.Р. Зенков был очень талантливый человек во всем. Я не буду здесь рассказывать о его профессиональных заслугах, он умел всё! Знал 10-12 (точно не знаю) иностранных языков, умел делать коньяк собственной рецептуры, был уникальным эрудитом во всех отраслях знаний, в том числе искусстве, истории, следил за своим здоровьем, занимался йогой и в то же время не был чужд радостей жизни. Мы познакомились с ним в 1998 г., пригласили его в нашу клинику консультантом, когда впервые купили оборудование для видео-ЭЭГ-мониторинга. После этого мы тесно сотрудничали много лет.

Приведу несколько воспоминаний, связанных с Л.Р. Зенковым.

Конец 90-х, мы едем на поезде в Гурзуф (Крым) на всем известную ежегодную конференцию, организованную Л.Р. Зенковым и Е.В. Глориозовым. В поезде много делегатов, знающих друг друга, компании сидят по разным купе, выпивают, закусывают. На очередной остановке мы выходим «подышать» – покурить. Я вижу Зенкова, который легкой трусцой пробегает мимо нас вдоль поезда. Пока мы «дышали», он пробежал мимо нас несколько раз вдоль всего состава. Так было на каждой остановке. Мне стало стыдно...

Мы в Крыму на очередной конференции. Большинство делегатов женского пола, особенно молодых, собирались вокруг Л.Р. Зенкова. Закончились заседания и мы большой компанией пошли на берег отдохнуть, развеемся. Кто-то предложил в ресторан. А напротив великолепные скалистые Адалары. Тут Зенков всем объявляет: «Я вас сейчас научу готовить мидии». Конечно, все согласились. Он начал давать распоряжения: достаньте лодки, найдите на берегу лист железа, нырять за мидиями будут Власов П.Н. и Айвазян С.О., плывем на Адалары! На двух лодках поплыли на Адалары. Леонид Ростиславович выдал

в практику компьютерную программу по ранней диагностике эпилепсии «Эпидавр» на основе клинко-электроэнцефалографических индексов эпилептичности, которая с математической точностью позволяла рассчитывать риск развития эпилепсии у пациентов, перенесших единичный припадок и у других лиц с пароксизмальными расстройствами сознания; задолго до появления соответствующих рекомендаций Международной Противоэпилептической Лиги. Теперь я абсолютно уверена в том, что Леонид Ростиславович не только шагнул в ногу со временем, но и опережал его. Как жаль, что он так рано ушел от нас!

Профессор И.А. Жидкова

нам строительные матерчатые перчатки и мы с Павлом Николаевичем наловили множество мидий, почти «половина лодки» была заполнена уловом. На берегу развели костер, ржавый лист железа – на огонь, бросаем мидии на раскаленное железо, а затем раскрывшиеся с неопишным удовольствием поглощаем под белое вино и искренние разговоры. Не нужно никаких специй и соли! Это рецепт мидий по-Зенковски! Мы все, особенно девушки, были в восторге. Тот великолепный вечер, думаю, запомнили все. Леонид Ростиславович был очень романтичный человек, способный на любовь до конца своих дней.

У Зенкова была своя система изучения иностранных языков, которой он меня пытался обучить. Насколько я помню, там были две составляющие. Первое – это чтение абсолютно непонятного тебе текста ежедневно по 5 страниц. Он считал, что так можно «погрузиться в язык». Второе – запоминание слов. Слова выписывались на бумажки формата спичечного коробка. С одной стороны слово, с другой – перевод. Бумажки помещались в спичечный коробок, который должен был быть всегда в кармане. Едешь ли ты в метро или стоишь в очереди, чего-то ждешь, коробок всегда с тобой и ты повторяешь слова. Вместо уже запомнившихся слов добавляешь новые. В день необходимо запоминать по 5 слов. Как-то он рассказал нам с Д.А. Харламовым, что лежа в больнице за пару месяцев сносно выучил греческий язык, так как предстояла поездка в Грецию, о которой расскажу далее. Как вы сами понимаете, при такой системе изучения языка необходимы два качества – это невероятная настойчивость и умение четко распланировать свой день соответствующим образом. Такие качества были у Зенкова. К сожалению, со мной этот эксперимент не удался...

Поездка в Грецию. Как-то с товарищем (тоже профессор, по моему, искусствовед) Зенков решил провести отпуск в Греции. Любой из нас, наверное, купил бы тур и поехал спокойно отдыхать. Но мы ведь здесь говорим о Зенкове! Леонид Ростиславо-

вич решил, что это должна быть этнографическая экспедиция, без всяких удобств и удовольствий, придуманных цивилизацией. В качестве транспортного средства использовали байдарки. Профессора заранее связались с консулом по культуре греческого посольства, пояснили, что собираются изучать культурное наследие Греции и заручились его поддержкой в виде верительной грамоты! За месяц они на байдарках обогнули значительную часть побережья Греции, питались апельсинами, инжиром и другими фруктами, в изобилии растущими на побережье. Однажды они выловили из моря пакет хорошо сохранившегося молока, радовались как дети такому деликатесу и с наслаждением выпили, ведь много дней им приходилось питаться только расти-

тельной пищей. Естественно изучалось и культурное наследие. По рассказам Зенкова, они посетили множество никому неизвестных православных храмов, составили их описание. Об этой поездке у Леонида Ростиславовича имеется любительский фильм.

Как видите, каждый из нас мог бы сделать свою жизнь яркой, интересной, разнообразной, но далеко не всем это удастся. Нужны невероятные романтичность, фантазия, способность мечтать и умение воплотить мечту в жизнь. Такими удивительными талантами был наделен наш с вами современник Леонид Ростиславович Зенков.

Профессор С. О. Айвазян