

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

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

**Официальный журнал Российской
Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) –
русского отделения Международной
Противоэпилептической Лиги**

**Специализированное рецензируемое издание
для специалистов здравоохранения**

В числе приоритетов издания – развитие научно-информационной поддержки и укрепление связей в «профессиональном сообществе», а также содействие развитию фундаментальной медицины и практической эпилептологии. Часть публикаций посвящены непрерывному профессиональному образованию и историческим аспектам развития эпилептологии как науки. В журнале публикуются научные статьи, обзоры литературы по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению эпилепсий, эпилептических синдромов и пароксизмальных состояний, российские и зарубежные новости в области эпилептологии. Журнал предоставляет непосредственный открытый доступ к своему контенту.

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

Реферирован 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

Тираж 5000

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-34885

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов

Перепечатка материалов номера без письменного разрешения редакции запрещена

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42340

Информация о подписке:
тел.: (495) 680-90-88, (495) 680-89-87; e-mail: public@akc.ru

Данное издание, выполненное и опубликованное ООО «ИРБИС», содержит статьи, предназначенные для медицинских работников в России. 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 статей суждения принадлежат авторам статей и необязательно отражают мнение издателя.



Материалы доступны под лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №2

DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Председатель редакционной
коллегии**

Главный редактор

Зам. главного редактора

Члены редакционной коллегии:

Аксулаков С.К. профессор
(Национальный центр нейрохирургии, г. Астана, Казахстан)

Бадальян О.Л. профессор
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия)

Белоусова Е.Д. профессор
(НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия)

Богданов З.И. профессор
(КГМУ, г. Казань, Республика Татарстан)

Вайченко-Магистрис Н. профессор
(Детское неврологическое отделение Неврологической клиники, г. Вильнюс, Литва)

Власов П.Н. профессор
(МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия)

Воронина Т.А. профессор
(НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАН, Москва, Россия)

Гехт А.Б. профессор
(НПЦ им. З.П. Соловьева, Москва, Россия)

Громов С.А. профессор
(Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия)

Гроппа С.А. профессор
(ГУМФ им. Николая Тестемичану, г. Кишинев, Молдавия)

Гузев В.И. профессор
(Минздрав России, Санкт-Петербург, Россия)

Докукина Т.В. профессор
(Республиканский НПЦ психического здоровья, г. Минск, Белоруссия)

Дубенко А.Е. профессор
(Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, г. Харьков, Украина)

Евстигнеев В.В. профессор
(ГМУ, г. Минск, Белоруссия)

Заваденко Н.Н. профессор
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия)

Зыков В.П. профессор
(ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва, Россия)

Калинин В.В. профессор
(Московский НИИ психиатрии, Москва, Россия)

Карлов В.А. член-корр. РАН, профессор
(МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия)

Киссин М.Я. профессор
(Городской эпилептологический центр, Санкт-Петербург, Россия)

Котов С.В. профессор
(Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия)

Евгений Иванович Гусев
академик РАН, профессор
(заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ)

Гагик Норайрович Авакян
заслуженный деятель науки РФ, профессор
(кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ)

Сергей Георгиевич Бурд
профессор
(кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ)

Лебедева А.В. профессор
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия)

Луцкий М.А. профессор
(Воронежский государственный университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия)

Магистрис М.Р. профессор
(Клиника неврологии, г. Женева, Швейцария)

Маджидова Ё.Н. профессор
(ТашМПИ, г. Ташкент, Узбекистан)

Михайлов В.А. профессор
(НИПНИ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия)

Морозова Е.А. профессор
(кафедра детской неврологии филиала РМАПО ДПО КГМА, Казань, Россия)

Мухин К.Ю. профессор
(Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва, Россия)

Никанорова М.Ю. профессор
(Южно-датский университет, г. Оденсе, Дания)

Одинак М.М. член-корр. РАН, профессор
(Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия)

Петрухин А.С. профессор
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия)

Рахмонов Р.А. профессор
(ТГМУ, г. Душанбе, Таджикистан)

Скоромец А.А. академик РАН, профессор
(ГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия)

Спирин Н.Н. профессор
(Ярославский ГМУ, г. Ярославль, Россия)

Суфьянов А.А. профессор
(Федеральный центр нейрохирургии, г. Тюмень, Россия)

Табеева Г.Р. профессор
(НИЦ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия)

Тассинари К.А. профессор
(Болонский университет, г. Сан-Джорджо-ди-Пиано, Италия)

Татишвили Н. профессор
(Президент Ассоциации детских неврологов и нейрохирургов, Медицинский Центр Д. Татишвили, г. Тбилиси, Грузия)

Топузян В.О. член-корр. НАН РА, профессор
(Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии, г. Ереван, Армения)

Федин А.И. профессор
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия)

Хольтхаузен Х. профессор
(Нейропедиатрическая клиника и клиника Нейрореабилитации при Центре эпилепсии для детей и подростков, Фогтштадт, Германия)

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

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

Издатель: ООО «Ирбис» – Член Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ)
Тел.: +7 (495) 649-54-95
www.epilepsia.ru;

e-mail: info@irbis-1.ru

Адрес редакции:

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

EPILEPSY and paroxysmal conditions

2019 Vol. 11 (2)

DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2

EDITORIAL BOARD

Editorial Board Chairperson

Editor-in-Chief

Deputy Editor-in-Chief

Editorial Board Members:

Akshulakov S.K. Professor

(National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan)

Badalyan O.L. Professor

(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Belousova E.D. Professor

(Research Clinical Institute of Pediatrics named after Yu.E. Veltishchev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Bogdanov E.I. Professor

(KSMU, Kazan, Republic of Tatarstan)

Dubenko A.E. Professor

(Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine, Kharkov, Ukraine)

Dokukina T.V. Professor

(Republican Scientific-Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus)

Fedin A.I. Professor

(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Guekht A.B. Professor

(Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov, Moscow, Russia)

Gromov S.A. Professor

(St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia)

Groppa S.A. Professor

(State University of Medicine and Pharmacology named after N. Testemitsanu, Kishinev, Moldova)

Guzeva V.I. Professor

(Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia)

Holthausen H. Professor

(Epilepsy Center for Children and Adolescents, Schön-Klinik, Vogtareuth, Germany)

Evstigneev V.V. Professor

(State Medical University, Minsk, Belarus)

Kalinin V.V. Professor

(Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia)

Karlov V.A. Associate Member

of the Russian Academy of Sciences, Professor
(Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia)

Kissin M.Ya. Professor

(City Epilepsy Center, St. Petersburg, Russia)

Kotov S.V. Professor

(Moscow Regional Vladimirsky Research Clinical Institute, Moscow, Russia)

Lebedeva A.V. Professor

(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Lutsky M.A. Professor

(Moscow State University, Voronezh, Russia)

Magistris M.R. Professor

(Clinic of Neurology, Geneva, Switzerland)

Yevgeniy I. Gusev

Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Gagik N. Avakyan

Honoured Scientist of the Russian Federation, Professor

(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Sergey G. Burd

Professor

(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Madjidova Y.N. Professor

(Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Uzbekistan)

Mikhailov V.A. Professor

(St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia)

Morozova E.A. Professor

(Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia)

Mukhin K.Yu. Professor

(Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow, Russia)

Nikanorova M.Yu. Professor

(University of South Danish, Odense, Denmark)

Odinak M.M. Associate Member

of the Russian Academy of Sciences, Professor
(Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia)

Petrukhin A.S. Professor

(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Rakhmonov R.A. Professor

(Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan)

Skoromets A.A. Member of the Russian Academy

of Sciences, Professor
(Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia)

Spirin N.N. Professor

(Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia)

Sufianov A.A. Professor

(Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russia)

Tabeeva G.R. Professor

(Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia)

Tassinari C.A. Professor

(University of Bologna, Bologna, Bologna, Italy)

Tatishvili N. Professor

(President of the Association of Pediatric Neurologists and Neurosurgeons, Medical Center D. Tatishvili, Tbilisi, Georgia)

Topuzyan V.O. Associate Member

of the Armenian Academy of Sciences, Professor
(Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Yerevan, Armenia)

Vaiciene-Magistris N. Professor

(Children's neurological department of the Neurological clinic, Vilnius, Lithuania)

Vlasov P.N. Professor

(Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia)

Voronina T.A. Professor

(Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia)

Zavadenko N.N. Professor

(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Zykov V.P. Professor

(Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia)



Official journal of the Russian League Against Epilepsy (RLAE) – International League Against Epilepsy (ILAE) Russian Chapter

Among the priorities of the Journal – providing scientific information and supporting active communications between the members of the professional community as well as promoting the development of fundamental medicine and practical epileptology. A number of publications contribute to continuous professional education and address the historical aspects of epileptology as a science. The Journal publishes scientific articles and literature reviews on diagnoses, differential diagnoses and treatments of epilepsy, epileptic syndromes and paroxysmal conditions, as well as news on epileptology from Russia and the world

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 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roscomnadzor)

The certificate on registration ПИ № ФЧ77-34885

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



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

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

Содержание

Обращение главного редактора журнала д.м.н., проф. Г.Н. Авакяна	107
Новости	108
РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ	
Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Авакян Г.Г., Акарачкова Е.С., Бурд С.Г., Власов П.Н., Воронкова К.В., Гузева В.И., Жидкова И.А., Катунина Е.А., Корабельников Д.И., Лебедева А.В., Липатова Л.В., Морозова Е.А., Олейникова О.М., Рудакова И.Г. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики	110
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Дмитренко Д.В., Голоков В.А., Насырова Р.Ф. Экзогенный мелатонин как болезнь-модифицирующая терапия эпилепсии	124
Пароникян Р.Г., Саркисян Р.Ш., Авагян М.Н., Григорян М.С., Костанян А.Л., Пароникян Н.Д., Авагян В.М., Варданян Л.Ш. О возможности бесконтактной оценки эффективной дозы ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний крыс	142
Фирсов К.В., Котов А.С. Наблюдательное исследование информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга у взрослых пациентов с эпилепсией в условиях реальной клинической практики	153
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
Холин А.А., Заваденко Н.Н., Колпакчи Л.М., Федонюк И.Д., Папикиан А.С., Заваденко А.Н., Ильина Е.С. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа: особенности клинико-электроэнцефалографической эволюции и специфика терапии	164
Хлебоказов Ф.П., Докукина Т.В., Парамонова Н.Ю., Готто С.И., Хвостова И.И., Мисюк Н.Н., Мартыненко А.И., Слобина Е.Л., Шамрук И.В. Опыт применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток мозга в комбинированном лечении симптоматической эпилепсии	176
Морозова Е.А., Гусяков Ф.И. Факторы эволюции генетических генерализованных эпилепсий	187
РЕЗОЛЮЦИЯ	
Резолюция заседания экспертов Российской Противозепилептической Лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией	195

Contents

107	Editorial from the Editor-in-Chief Prof. G.N. Avakyan
108	News
EDITORIAL	
110	Avakyan G.N., Blinov D.V., Avakyan G.G., Akarachkova E.S., Burd S.G., Vlasov P.N., Voronkova K.V., Guzeva V.I., Zhidkova I.A., Katunina E.A., Korabelnikov D.I., Lebedeva A.V., Lipatova L.V., Morozova E.A., Oleinikova O.M., Rudakova I.G. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data
ORIGINAL ARTICLES	
124	Moskaleva P.V., Shnayder N.A., Neznanov N.G., Dmitrenko D.V., Golokov V.A., Nasyrova R.F. Exogenous melatonin as a disease-modifying therapy for epilepsy
142	Paronikyan R.G., Sargsyan R.Sh., Avagyan M.N., Grigoryan M.S., Kostanyan A.L., Paronikyan N.D., Avagyan V.M., Vardanyan L.S. Non-invasive assessment of the effective dose of lamotrigine and topiramate for the treatment of epileptiform states in rats
153	Firsov K.V., Kotov A.S. Observational study of informative value of routine EEG and nocturnal EEG-video monitoring in adult patients with epilepsy in the real-life setting
CASE STUDIES	
164	Kholin A.A., Zavadenko N.N., Kolpakchi L.M., Fedonyuk I.D., Papikyan A.S., Zavadenko A.N., Ilina E.S. Early infantile epileptic encephalopathy type 4: clinical, neurophysiological and therapeutic aspects
176	Khlebokazov F.P., Dokukina T.V., Paramonova N.Yu., Gotto S.I., Khvostova I.I., Misyuk N.N., Martynenko A.I., Slobina E.L., Shamruk I.V. Use of autologous mesenchymal stem cells in the combined treatment of symptomatic epilepsy
187	Morozova E.A., Gussyakov F.I. Evolution of genetically determined generalized epilepsies
RESOLUTION	
195	Resolution of the Russian Antiepileptic League expert meeting on treatment of women with epilepsy

Дорогие коллеги!

Во втором номере журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» за 2019 год представляем российские и зарубежные новости в области эпилептологии, научные статьи по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению эпилепсий и эпилептических синдромов.

В рубрике «Редакционная статья» Российская Противозепилептическая Лига (РПЭЛ) информирует профессиональное медицинское сообщество о последствиях применения вальпроевой кислоты (ВК) при беременности и о необходимых мерах, направленных на их профилактику. В редакционной статье представлена доказательная база тератогенного риска ВК, нормативные документы регуляторных органов, определяющих меры для предотвращения неблагоприятного влияния ВК при беременности, зарубежная практика по предотвращению последствий применения ВК во время беременности, рекомендации РПЭЛ по альтернативной терапии эпилепсии для женщин препаратами с доказанной минимальной тератогенностью: ламотриджином, левитирацетамом, окскарбазепином.

В рубрике «Оригинальные статьи» представлена статья, посвященная применению экзогенного мелатонина в клинической практике эпилептологов (*Москалева П. В. и соавт.*). Разгадку – достижение баланса между проконвульсантным и антиконвульсантным эффектами экзогенного мелатонина – еще только предстоит найти. В этой же рубрике представлены возможности нового подхода – неинвазивной (бесконтактной) оценки различных доз противосудорожных препаратов на экспериментальных моделях эпилепсии у крыс аппаратным комплексом «Биоскоп» (*Пароникян Р. Г. и соавт.*).

В этой же рубрике публикуем статью об информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ у взрослых пациентов с эпилепсией (*Фирсов К. В., Котов А. С.*). Авторы на большом собственном клиническом материале (1217 пациентов эпилепсией) показали, что вероятность обнаружения эпилептиформной активности выше при ночном ЭЭГ-видеомониторинге вследствие того, что он позволяет осуществлять запись более продолжительный период и анализировать запись во время ночного сна. Целесообразно постепенно замещать рутинную ЭЭГ ночным ЭЭГ-видеомониторингом. Дальнейшие исследования не должны ограничиваться только изучением проявлений эпилептиформной активности на ЭЭГ: необходим поиск ее материального субстрата, возможно даже на молекулярном уровне.

В рубрике «Клинические случаи» в статье *Хлебозова Ф. П. и соавт.* приводится пример эффективной комбинации противозепилептической лекарственной терапии и трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (АМСК КМ) у пациента с фармакорезистентной фор-



мой эпилепсии. Авторы указывают, что на фоне многолетнего безуспешного приема противозепилептических лекарственных средств в головном мозге формируются так называемые «сложные эпилептические системы», включающие несколько эпилептических очагов; при удалении ведущего патологического очага его роль впоследствии переходит к другому и приступы возобновляются. Поэтому при ведении таких пациентов с резистентной эпилепсией необходима в частности комбинация медикаментозных и АМСК КМ.

В статье *Холина А. А. и соавт.* представлены особенности клинко-электроэнцефалографической эволюции ранней младенческой эпилептической энцефалопатии (РМЭЭ) 4-го типа, обусловленной мутацией гена STXBP1. Авторы считают, что дети с эпилептическими энцефалопатиями также нуждаются в генетическом обследовании методами экзомного секвенирования нового поколения – такими как панель «наследственные эпилепсии», клиническое и полноэкзомное секвенирование. Выявленные результаты позволяют установить точную этиологию эпилепсии и осуществлять дифференцированный подход к назначению противозепилептических препаратов.

В этой же рубрике авторами *Морозовой Е. А. и Гусяковым Ф. Г.* очерчен весь спектр четких негативных факторов, приводящих к неблагоприятным исходам генетических генерализованных эпилепсий и, в части случаев, эволюции одной формы генетической эпилепсии в другую.

В номере представлена также резолюция, принятая на заседании экспертов рабочей группы Российской Противозепилептической Лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией (18 мая 2019 г., Москва).

С наилучшими пожеланиями,

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

FDA отклоняет регистрационную заявку Zogenix на противоэпилептический препарат

FDA отказалось от полного рассмотрения регистрационной заявки компании Zogenix Inc («Зодженикс Инк.») на препарат для лечения эпилептических припадков, связанных с синдромом Драве – редкой формой эпилепсии у детей, – сообщает агентство Reuters.

В препарате, который получит торговое наименование Fintepla, присутствует малая доза раствора фенфлурамина, который использовался в комбинированном препарате для лечения ожирения, выведенном с рынка после появления данных о том, что он вызывал повреждение сердечного клапана.

После предварительного рассмотрения заявки эксперты FDA указали на отсутствие данных определенных неклинических исследований для оценки воздействия постоянного применения препарата фенфлурамина, а также на некорректный набор данных.

По информации Zogenix, регулятор еще не запросил проведения дополнительных клинических исследований. Компания обозначила намерение встретиться с представителями FDA в ближайшее время.

Zogenix уже подала заявку на регистрацию указанного препарата в Европе; решение европейского регулятора ожидается к 2020 г.

По материалам *pharmvestnik.ru*

Препарат Lyrica не эффективен при PGTC

Препарат Lyrica американской фармкомпании Pfizer («Пфайзер») не достиг первичной конечной точки в ходе пост-маркетингового клинического исследования III фазы для лечения первично-генерализованных тонико-клонических судорог (PGTC).

Препарат исследовался в дозировках по 5 и 10 мг в течение 12 недель. Исследование не выявило статистически значимого снижения частоты припадков по сравнению с плацебо.

Pfizer исследует препарат в рамках программы по применению в педиатрии. В рамках этой программы предусмотрены шесть клинических исследований Lyrica в качестве вспомогательной терапии, пять из которых успешно завершены.

В мае 2018 г. в процессе III фазы другого клинического исследования было доказано, что терапия пациентов детского возраста препаратом в дозировке 14 мг значительно снижает частоту припадков по сравнению с плацебо. При этом дозировка 7 мг такого результата не дала.

Lyrica является одним из ведущих препаратов Pfizer, однако он находится под угрозой потери патентной защиты за пределами США.

В Великобритании препарат оказался в центре судебного разбирательства из-за патента на его применение при нейропатической боли, которое Pfizer проиграл.

По материалам *PharmaPhorum*

Одежда, которая позволяет контролировать больных эпилепсией

Специалисты компании-стартапа BioSerenity и парижской больницы Hospital De La Salpetriere совместно разрабатывают новые носимые устройства, предназначенные для диагностики и мониторинга здоровья пациентов, в частности страдающих от эпилепсии.

Решение основано на разработке BioSerenity – «умной» одежды Neuronaute с биометрическими сенсорами ЭКГ, ЭЭГ и ЭМГ, которые постоянно фиксируют физиологические параметры человека. Такой метод позволяет несколько раз за день записывать показатели активности мозга, что повышает шансы записи припадка. Если появляются признаки судорог, то в приложение отсылается соответствующий сигнал и смартфон начинает транслировать данные в реальном времени врачу и медицинским специалистам, что позво-

ляет им сразу предпринять нужные действия.

Одной из главных проблем в лечении эпилепсии является время, необходимое для стабилизации состояния пациента. Около 70% пациентов могут быть стабилизированы с помощью существующего фармацевтического лечения. Однако иногда для стабилизации состояния пациента требуются месяцы или годы. И одна из причин заключается в том, что данные на этапе диагностики просто не-доступны. Именно эту проблему и стараются с помощью своего продукта решить специалисты BioSerenity.

С Neuronaute данные могут записываться удаленно в течение более длительного периода времени и, по мнению разработчиков, это может помочь сократить диагностику с нескольких лет до нескольких недель.

Все данные также сохраняются в облачной системе. Доступ к этой информации может получать как лечащий врач, так и другие специалисты, которым выдается на это разрешение. Например, данные также отсылаются в исследовательские организации, которые заключили партнерское соглашение с BioSerenity, что позволяет исследователям разрабатывать системы обнаружения признаков приступов эпилепсии. Врач может использовать эти данные для оптимизации диагноза, а также отслеживать влияние на болезнь лечения и подстраивать его в реальном времени.

В настоящее время компания работает над созданием прототипов для других хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, а также для мониторинга беременности и нарушения сна.

По материалам *Wearable Technologies*

Браслет компании Empratica разрешен для использования у больных детей с эпилепсией

Итальянская компания "Empratica" объявила, что получила очередное разрешение FDA (*U. S. Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов*) на использование на территории США для своего носимого устройства "Embrace", которое предназначено для обнаружения судорог у детей с эпилепсией. На этот раз это разрешение позволяет использовать браслет и детьми. Соответствующий сертификат, позволяющий пользоваться этим устройством взрослыми, был утвержден год назад. Сертификацию европейских регулирующих органов это устройство в качестве медицинского при-

бора для обнаружения судорог прошло в 2017 г.

Браслет "Embrace" помогает детям с эпилепсией обнаруживать приближение приступов генерализованных тонико-клонических судорог и сигнализировать об этом родственникам или врачу, отсылая им сообщение с просьбой о помощи. Для обнаружения приступов устройство использует данные проводимости кожи, акселератора, датчика температуры и гиromетра. Кроме того, "Embrace" может отслеживать уровень физиологического стресса, параметры сна и физической активности. Это устройство может также применяться для предотвращения судорог. Браслет начинает вибриро-

вать, когда уровень стресса чрезмерно велик, предоставляя пользователю возможность предпринять какие-нибудь меры прежде, чем будет слишком поздно.

"Embrace" – это первое устройство для мониторинга приступов при эпилепсии, основанное не на использовании ЭЭГ, а контроле физиологических сигналов, которое FDA разрешила для использования в педиатрии.

Клинические испытания этого браслета на 141 пациенте, включая 80 детей, показали 98%-ю точность его работы в обнаружении генерализованных тонико-клонических судорог.

По материалам пресс-релиза компании **Empratica**

Почему у людей с эпилепсией страдает память – ответ ученых

В рамках нового исследования было доказано, что у людей с эпилепсией постепенно снижается плотность клеток в гиппокампе. Данный участок головного мозга напрямую связан с хранением и воспроизведением воспоминаний, рассказывают исследователи из Университета Сан-Паулу. Они провели полное обследование 72 пациентов с эпилептическим очагом в височной области.

У данной группы пациентов наиболее часто развивается склероз гиппокампа и нарушения памяти. Ученые оценили состояние головного мозга добровольцев, ис-

следовали особенности клеточного строения ткани мозга, извлеченной после удаления эпилептического очага.

При дегенерации правой части гиппокампа пациенты хуже справлялись с заданиями на зрительную память и быстрое изменение поведения. Похожий феномен ученые описали ранее. Тогда было доказано, что при снижении плотности в левой части гиппокампа ухудшается вербальная память.

По материалам **Enovosty**

Создано новое лекарство против эпилепсии

Исследователи из Университетского колледжа Лондона в Великобритании уверены, что новый противосудорожный препарат, который может приниматься «по необходимости», станет настоящим спасением для 30% фармако-резистентных больных с эпилепсией, не отвечающих на «стандартные» противоэпилептические препараты.

Новое лечение, которое пока испытано только на грызунах, делает нервные клетки более чувствительными к определенным веществам в мозге, которые в норме неактивны. Профессор Дмитрий Куллманн из Института Невроло-

гии 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».

Профессор предусматривает прием нового препарата и при аб-

сансах, повышении риска судорожной активности у больных на фоне недосыпания, а также при некоторых периодах менструального цикла и др.

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.

По материалам **Medbe.ru**



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики

Авакян Г.Н.¹, Блинов Д.В.²⁻⁴, Авакян Г.Г.¹, Акарачкова Е.С.^{5,6}, Бурд С.Г.¹, Власов П.Н.⁷, Воронкова К.В.¹, Гузева В.И.⁸, Жидкова И.А.⁷, Катунина Е.А.¹, Корабельников Д.И.³, Лебедева А.В.¹, Липатова Л.В.⁹, Морозова Е.А.¹⁰, Олейникова О.М.¹, Рудакова И.Г.¹¹

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 Институт Превентивной и Социальной Медицины (ул. Садовая-Триумфальная, д. 4-10, Москва, Россия)

³ Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П.Гааза» (2-я Брестская улица, д. 5, с. 1-1а, Москва 123056, Россия)

⁴ Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя» (1-е Успенское шоссе, д. 111, Московская область, Одинцовский район, Лапино, Россия)

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва 119048, Россия)

⁶ Международное общество «Стресс под контролем»

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Делегатская, д. 20-1, Москва 127473, Россия)

⁸ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург 194100, Россия)

⁹ **Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»**
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

¹⁰ **Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»**
(ул. Муштары, д. 11, г. Казань 420012, Россия)

¹¹ **Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»**
(ул. Щепкина, д. 61/2, Москва 129110, Россия)

Для контактов: Блинов Дмитрий Владиславович, e-mail: blinov2010@googlegmail.com.

Резюме

Вальпроевая кислота (ВК) более полувека является препаратом первой линии выбора для контроля эпилептических приступов при различных синдромах эпилепсии и эпилептическом статусе, применяется для лечения биполярных расстройств. Однако накоплены негативные данные об исходах беременностей женщин, получавших вальпроаты. Результаты обследований детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией или биполярным расстройством и принимавших вальпроевую кислоту, продемонстрировали повышенный риск развития серьезных врожденных пороков развития. Также ВК влияет на развитие центральной нервной системы (ЦНС) ребенка в утробе матери, что с высокой вероятностью реализуется в синдром гиперактивности с дефицитом внимания (СДВГ), расстройства аутистического спектра (РАС), детский аутизм и др. Накопленные данные о тератогенных эффектах ВК повлекли ограничительные действия со стороны регуляторных органов и производителя референтного препарата в отношении применения ВК у женщин детородного возраста. Российская Противозепилептическая Лига (РПЭЛ) настоящей статьей информирует профессиональное медицинское сообщество о последствиях применения вальпроевой кислоты при беременности и о необходимых мерах, направленных на их профилактику. В статье представлена доказательная база тератогенного риска ВК, нормативные документы регуляторных органов (ЕМА, МНРА, Росздравнадзора РФ), определяющих меры для предотвращения неблагоприятного влияния ВК при беременности. Согласно предписаниям, препараты, содержащие ВК, больше не должны использоваться женщинами или девочками с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или противопоказаны. Представлены изменения, внесенные в официальную инструкцию производителем референтного препарата, и требования регуляторных органов РФ по унификации инструкций по медицинскому применению воспроизведенных (генерических) препаратов, содержащих ВК. Приведена Программа предотвращения беременности, целью которой является практическое решение вопросов минимизации индивидуальных рисков для каждой конкретной женщины в связи с применением ВК. Представлена зарубежная практика по предотвращению последствий применения ВК во время беременности, рекомендации РПЭЛ по альтернативной терапии эпилепсии для женщин препаратами с доказанной минимальной тератогенностью: ламотриджином, леветирацетамом, окскарбазепином.

Ключевые слова

Эпилепсия, беременность, тератогенность, серьезные врожденные пороки развития, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, СДВГ, аутизм, расстройства аутистического спектра, РАС, вальпроевая кислота, вальпроат, антиэпилептические препараты, АЭП, программа предупреждения беременности.

Статья поступила: 28.05.2019 г.; в доработанном виде: 13.06.2019 г.; принята к печати: 21.06.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Авакян Г.Г., Акарачкова Е.С., Бурд С.Г., Власов П.Н., Воронкова К.В., Гузева В.И., Жидкова И.А., Катунина Е.А., Корабельников Д.И., Лебедева А.В., Липатова Л.В., Морозова Е.А., Олейникова О.М., Рудакова И.Г. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 110-123. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123.

Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data

Avakyan G.N.¹, Blinov D.V.²⁻⁴, Avakyan G.G.¹, Akarachkova E.S.^{5,6}, Burd S.G.¹, Vlasov P.N.⁷, Voronkova K.V.¹, Guzeva V.I.⁸, Zhidkova I.A.⁷, Katunina E.A.¹, Korabelnikov D.I.³, Lebedeva A.V.¹, Lipatova L.V.⁹, Morozova E.A.¹⁰, Oleinikova O.M.¹, Rudakova I.G.¹¹

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

² Institute of Preventive and Social Medicine, (4-10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow, Russia)

³ Moscow Haass Medical – Social Institute (5 p. 1-1a 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia)

⁴ Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group (1st Uspenskoye Highway, 111, Moscow Region, Odintsovo District, Lapino, Russia)

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University (8-2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia)

⁶ International society of stress "Stress under control"

⁷ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20-1 Delegatskaya str., Moscow 127473, Russia)

⁸ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Litovskaya Str., 2, Saint Petersburg 194100, Russia)

⁹ Bechterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (3 Bekhtereva Str., Saint Petersburg 192019, Russia)

¹⁰ Kazan State Medical Academy (11 Mushtari Str., Kazan 420012, Russian Federation)

¹¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) (61/2 Shchepkina Str., Moscow 129110, Russia)

Corresponding author: Dmitry V. Blinov, e-mail: blinov2010@googlegmail.com

Summary

For more than half a century, valproic acid (VA) has been a first-line drug to control seizures in various forms of epilepsy and status epilepticus; VA is also used in bipolar disorders. However, the accumulated clinical evidence indicates negative outcomes of pregnancies in women receiving valproate. Thus, babies born to mothers receiving VA for their epilepsy or bipolar disorder had an increased risk of serious congenital malformations. In addition, VA was found to affect the development of the CNS in a fetus that may result in attention-deficit hyperactivity syndrome (ADHD), autism spectrum disorder (ASD), childhood autism, and other diseases. The data on teratogenic effects of VA have led the regulatory authorities and the manufacturer to adopt restrictive recommendations regarding the use of VA in female patients of reproductive age. The Russian League Against Epilepsy (RLAE) presents this article to inform the medical community about the consequences of using valproic acid in pregnancy and also recommends a number of preventive measures. The article elaborates on the evidence of teratogenic risks associated with VA and reviews documents from the regulatory authorities (EMA, MHRA, Roszdravnadzor of the Russian Federation), which specify the measures needed to prevent the adverse effects of VA during pregnancy. According to these documents, medications containing VA should no longer be used in female patients of childbearing potential, except in cases where other treatments for epilepsy are ineffective or contraindicated. The changes made by the manufacturer in the official instructions for using the reference drug, and the unified instructions of the RF regulatory bodies on the reproduced (generic) drugs containing VA are also presented. The Pregnancy Prevention Program is proposed to minimize individual risks for women using VA. The article also addresses the international clinical practice on the prevention of VA-associated adverse effects during pregnancy and the recommendations of RLAE on alternative anti-epileptic therapy using minimally teratogenic drugs: lamotrigine, levetiracetam, and oxcarbazepine.

Key words

Epilepsy, pregnancy, teratogenicity, serious congenital malformations, attention deficit hyperactivity disorder, ADHD, autism, autism spectrum disorders, ASD, valproic acid, valproate, anti-epileptic drugs, AEP, pregnancy prevention program.

Received: 28.05.2019; **in the revised form:** 13.06.2019; **accepted:** 21.06.2019.

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

Avakyan G.N., Blinov D.V., Avakyan G.G., Akarachkova E.S., Burd S.G., Vlasov P.N., Voronkova K.V., Guzeva V.I., Zhidkova I.A., Katunina E.A., Korabelnikov D.I., Lebedeva A.V., Lipatova L.V., Morozova E.A., Oleinikova O.M., Rudakova I.G. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 110-123 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123.

Введение / Introduction

Вальпроевая кислота сегодня является широко используемым лекарственным средством с длительным опытом применения в клинической практике. Основной механизм действия вальпроевой кислоты связан с увеличением содержания в головном мозге тормозного нейромедиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), преимущественно путем ингибирования фермента ГАМК-трансферазы, метаболизирующего ГАМК. Обладая расширенным спектром клинической эффективности при лечении различных синдромов эпилепсии, в т.ч. до сих пор непревзойденными параметрами эффективности при лечении синдромов идиопатической (генетической) генерализованной и фокальной эпилепсии, она хорошо переносится, не вызывает у пациента сонливости или иных серьезных побочных эффектов со стороны ЦНС, свойственных другим антиэпилептическим препаратам (АЭП), применяется в широком возрастном диапазоне, начиная с первых месяцев жизни, практически лишена способности агgravировать эпилептические приступы. Исходя из этого, вальпроевая кислота может применяться в качестве препарата первой линии выбора для контроля приступов при различных эпилептических синдромах. Также вальпроаты применяются в психиатрии в терапии биполярных расстройств [1-6].

Однако растущее количество сообщений в литературе о риске врожденных пороков развития на фоне применения вальпроевой кислоты больными эпилепсией женщинами в период беременности и повышенном риске так называемого «когнитивного тератогенеза» повлекло ограничительные действия со стороны регуляторных органов и компании-производителя оригинального (референтного) препарата по ее применению у женщин детородного возраста [7].

Нормативные документы / Regulatory documents

В марте 2017 г. в научном обзоре ЕМА (англ. – European Medicines Agency, европейское Агентство по лекарственным средствам) были обобщены имеющиеся данные, касающиеся эффективности предыдущих нормативных действий в отношении вальпроатов, и экспертное мнение специалистов здравоохранения и пациентов [7]. В обзоре были предложены новые меры для предотвращения неблагоприятного влияния вальпроевой кислоты при беременности больных эпилепсией женщин.

В апреле 2018 г. регуляторный орган Великобритании MHRA (англ. – Medicines and Healthcare Products regulatory Agency – Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения) выпустил руководство, ограничивающее использование вальпроевой кислоты [8]. Согласно данному документу, препараты вальпроевой кислоты больше не должны использоваться лицами женского пола с детородным потенциалом, если они не принимают участие в так называемой Программе предупреждения беременности (за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или противопоказаны). Применение вальпроатов при беременности

противопоказано при биполярном расстройстве и допустимо только при эпилепсии, если нет подходящего альтернативного лечения. Врачам и фармацевтам, как специалистам, предоставляющим пациенту вальпроевую кислоту, необходимо убедиться, что женщины и девочки (а также их родители, опекуны или ответственные лица) полностью информированы о рисках, связанных с приемом вальпроевой кислоты, и о необходимости избегать применения вальпроатов во время беременности.

В нормативном документе MHRA указано, что врачи общей практики должны выявить и провести всестороннее обследование всех женщин и девочек с детородным потенциалом, использующих вальпроевую кислоту, предоставить им специальное Руководство для пациентов, регламентирующее регулярное посещение эпилептолога (не реже одного раза в год), и использование высокоэффективных средств контрацепции. Кроме этого, от пациенток требуется получить письменное подтверждение того, что они информированы о рисках, связанных с приемом вальпроатов, что должно быть отражено в так называемой «Форме подтверждения риска».

Важные обязательства налагаются и на фармацевтов. Они должны убедиться, что все препараты вальпроевой кислоты имеют предупреждающую надпись на упаковке, либо наклейку с предупреждающей надписью. Кроме того, фармацевты должны информировать о рисках применения вальпроатов при беременности всякий раз, когда предоставляют (отпускают) препараты вальпроевой кислоты женщинам фертильного возраста в аптеке. Фармацевты должны удостовериться, что у женщин имеется Руководство для пациентов и они обсуждали лечение и необходимость контрацепции с их лечащим врачом. При этом работники аптеки должны убедиться, что предоставили каждому пациенту установленную законом информацию, даже если препарат вальпроевой кислоты приобретается в отдельных блистерах, а не в цельной упаковке, имеющей предупреждающую информацию о рисках его применения.

В декабре 2018 г. компания-производитель референтного препарата распространила в РФ письмо, в котором проинформировала специалистов здравоохранения о новых противопоказаниях к применению вальпроевой кислоты и необходимости внедрения Программы предупреждения беременности для лиц женского пола с детородным потенциалом, которым показан препарат [9].

В письме указывается, что в 2014 г. противопоказания и ограничения к применению препаратов вальпроевой кислоты у женщин и девочек были расширены, чтобы свести к минимуму риск возникновения нарушений и врожденных пороков развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты. Эксперты по безопасности Европейского медицинского агентства (EMA), Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) в настоящее время рассмотрели влияние этих мер в связи с опасениями, что они не были достаточно эффективными в повышении осведомленности и снижении масштабов использования препаратов валь-

проевой кислоты во время беременности. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора счел эти опасения обоснованными и поэтому внедрил новые меры. Они близки к мерам, предлагаемым ЕМА и MHRA: в частности, препараты вальпроевой кислоты не следует назначать девочкам, девушкам, женщинам с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда другие виды лечения неэффективны или плохо переносятся пациенткой. Для категорий детей и подростков женского пола, фертильных и беременных женщин добавлены противопоказания: применение вальпроевой кислоты ПРОТИВОПОКАЗАНО в период беременности при эпилепсии (более ранняя версия гласила «применение С ОСТОРОЖНОСТЬЮ при беременности»), за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения; в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предупреждения беременности.

Тогда же были внесены изменения в инструкции по медицинскому применению референтных препаратов [10], однако не все производители воспроизведенных (генерических) лекарственных средств внесли соответствующие изменения в инструкции по медицинскому применению распространяемых ими вальпроатов.

21 мая 2019 г. Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России довел до сведения заявителей регистрации и производителей лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества вальпроевую кислоту, требование о необходимости внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению [13]. Основанием явилось письмо ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 16.05.2019 г. № 2-59899 [14].

Согласно этому предписанию, в ходе подготовки требований к безопасности, эффективности лекарственных средств, основанных на современной научно обоснованной информации об опыте клинического применения лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества вальпроевую кислоту, была установлена необходимость унификации инструкций по медицинскому применению и приведения их в соответствие требованиям Росздравнадзора. Ключевые требования, приведенные в письме регулятора, являются близкими к тем изменениям, которые уже внесены в инструкцию референтного препарата:

1. В разделе «Противопоказания» привести дополнительные противопоказания к применению в следующей редакции: «период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения; период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предупреждения беременности».

2. В разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» необходимо дополнительно

указать: «Применение вальпроевой кислоты противопоказано:

- а. В период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения;
- б. В период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств;
- с. У женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предупреждения беременности».

Также предписывается значительно расширить подраздел «Беременность», в частности указать риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности, с применением препарата во время беременности, добавить данные по тератогенности и врожденным порокам развития, нарушениям психического и физического развития детей, сведения о межлекарственном взаимодействии с эстроген-содержащими препаратами, влиянии на фертильность, терапевтической тактике в период планирования беременности или наступившей беременности, риске для новорожденных, о правилах безопасности во время грудного вскармливания.

3. В раздел «Особые указания» необходимо добавить информацию о Программе предупреждения беременности, индивидуальной оценке обстоятельств при назначении вальпроевой кислоты, включая назначение пациентам детского возраста женского пола; информацию о необходимости исключения беременности и использования методов контрацепции перед началом лечения, необходимости ежегодного анализа назначенной терапии, мерах по планированию беременности и порядке действий в случае наступления беременности, а также информацию по одновременному применению с эстроген-содержащими препаратами.

Доказательства тератогенного риска вальпроевой кислоты / Evidence of teratogenic risk of valproic acid

Вальпроевая кислота обладает высокой тератогенностью, и есть свидетельства того, что ее использование во время беременности приводит к серьезным врожденным порокам развития (англ. — major congenital malformations, MSM) у 10 из каждых 100 младенцев, в то время как в общей популяции этот показатель составляет от 2 до 3 на 100 младенцев. MSM определяется как существенная аномалия анатомической структуры, которая мешает функционированию или требует серьезного вмешательства [15].

Также было отмечено, что использование вальпроевой кислоты приводит к нарушениям развития когнитивных функций примерно у 30-40 из каждых 100 детей, рожденных от матерей, принимающих вальпроевую кислоту во время беременности [16-24].

Согласно информации, предоставленной компанией-производителем и Росздравнадзором, тератогенный эффект вальпроевой кислоты имеет дозозависимый характер как при применении в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Имеющиеся дан-

ные указывают на то, что при применении препаратов вальпроевой кислоты при эпилепсии в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами (АЭП), риск отклонений от нормы при разрешении беременности выше, чем при монотерапии [9].

Исследования, проведенные у детей дошкольного возраста, подвергавшихся внутриутробному воздействию препаратов вальпроевой кислоты, показали, что до 30-40% из них имели задержки в раннем развитии (такие как задержка речевого развития и/или задержка в овладении навыками ходьбы, низкие интеллектуальные возможности, плохие речевые навыки и проблемы с памятью) [21,25-28].

Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет, получивших внутриутробное воздействие препаратов вальпроевой кислоты, был в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергавшихся внутриутробной экспозиции другими противоэпилептическими препаратами. В рамках проспективного обсервационного слепого (эксперты не знали, какой АЭП был назначен матери) исследования влияния АЭП на развитие нервной системы NEAD (англ. – The Neurocognition and Emotion in Affective Disorders – Нейрокогнитивная сфера и эмоции при аффективных расстройствах) когнитивная функция детей оценивалась с интервалом в 6 лет от момента рождения. Результаты этого наблюдения показали, что воздействие вальпроата *in utero* было связано с более низкими показателями IQ, чем других обычно назначаемых АЭП (ламотриджин, карбамазепин и фенитоин). Об этом свидетельствуют показатели оценки вербальных способностей, невербальных способностей, памяти и исполнительской функции. Неблагоприятные эффекты на познавательную функцию были более заметными при назначении высоких доз вальпроевой кислоты, что не наблюдалось у других исследованных АЭП [16]. Группа детей, чьи матери в период беременности принимали вальпроевую кислоту, также продемонстрировала достоверно более низкие показатели при оценке способности к адаптации и наличие связи с развитием синдрома гиперактивности и дефицита внимания (СДВГ) [19]. В популяционном исследовании всех живорожденных в Дании за 1996-2006 гг. сопоставлялось воздействие вальпроата у матерей с диагностированными расстройствами аутистического спектра (РАС) у детей. Относительный риск диагностики РАС в этой популяции составил более 4% [17].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию препаратов вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития РАС (приблизительно трехкратный) и детского аутизма (приблизительно пятикратный) по сравнению с общей изучаемой популяцией [16]. Ограниченные данные свидетельствуют в пользу того, что у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию препаратов вальпроевой кислоты, выше вероятность развития СДВГ [17].

Как в отношении серьезных врожденных пороков развития, так и в отношении функциональных проблем развития нервной системы, существует определенная прямо пропорциональная зависимость между используемой до-

зой вальпроата и частотой развития системных аномалий и аномалий ЦНС [19,24,29,30].

Следовательно, детям женщин, которым назначают низкие дозы вальпроата, может грозить меньший риск, чем детям женщин, использующим высокие дозы этого препарата. Совокупность долгосрочных рисков, связанных с применением вальпроатов, остается неизвестной, поскольку регуляторные органы не прослеживают в долгосрочной перспективе показатели развития и здоровья всех детей, подвергшихся воздействию этого АЭП во время беременности [31].

Программа предупреждения беременности / Pregnancy prevention program

Условия «Программы предупреждения беременности» для больных эпилепсией женщин, получающих вальпроаты, соответствуют Программам, разработанным для других высокотератогенных препаратов, таких как талидомид и изотретиноин [32].

Женщины и девочки с детородным потенциалом / Female patients of reproductive age

Все женщины и девочки с детородным потенциалом, принимающие вальпроевую кислоту, должны получать поддержку в рамках Программы предупреждения беременности. Эти условия также применимы к фертильным пациенткам женского пола, которые не являются сексуально активными, за исключением случаев, когда лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала и риска беременности.

Основная цель Программы предупреждения беременности – информировать всех больных эпилепсией женщин, принимающих препараты вальпроевой кислоты:

- о риске их использования во время беременности;
- о необходимости высокоэффективной контрацепции;
- о необходимости посещения медицинского специалиста хотя бы один раз в год.

Программа требует, чтобы пациентки подписали ознакомительную Форму подтверждения риска.

Программа предупреждения беременности предусматривает проведение индивидуальной оценки обстоятельств назначения препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, в каждом конкретном случае, обсуждение с больной возможных методов терапии и достижение пациенткой понимания потенциальных рисков и необходимости проведения мер по их минимизации. Необходимо также убедиться в том, что у всех пациенток проводится оценка детородного потенциала; что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности рисков тератогенного воздействия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка. Специалист должен быть уверен, что больная понимает необходимость проведения теста на беременность перед началом и в процессе лечения вальпроатами. Лечащий врач должен информировать пациентку о возможности использования

надежных методов контрацепции для предотвращения незапланированной беременности и направить ее на консультацию к гинекологу для индивидуального подбора приемлемого метода контрацепции, соответствующего ее образу жизни, потребностям и репродуктивным планам, с учетом взаимодействия с АЭП [33]. Кроме того, лечащий врач должен убедиться, что пациентка осознает необходимость регулярно (не реже 1 раза в год) обращаться к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств для контроля и коррекции назначенной терапии. Пациентка должна быть информирована о необходимости обращения к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключения на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции. Женщине необходимо сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность. Наконец, необходимо убедиться, что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности, о чем должна быть запись в медицинской документации [9,32].

Пациенты детского возраста женского пола и подростки / Female pediatric patients and adolescents

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо [9,32,33]:

- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола / их законные представители понимают необходимость консультации с лечащим врачом при наступлении у пациентки менархе;
- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола / их законные представители при наступлении у пациентки периода менархе получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития ЦНС у плода;
- первичное консультирование гинекологом девушек с эпилепсией по поводу контрацепции должно осуществляться еще до наступления сексуальной активности. Это позволит снизить риск угрозы здоровью будущего ребенка, связанный с тератогенным эффектом вальпроатов.

Лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии препаратами вальпроевой кислоты и оценивать возможность назначения альтернативной терапии. В случае если препараты, содержащие вальпроевую кислоту, являются единственным возможным вариантом терапии, необходимо убедиться в применении надежных методов контрацепции и соблюдении условий Программы предупреждения беременности. До наступления половой зрелости необходимо регулярно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения [9,32].

Тест на беременность / Test for pregnancy

Перед началом лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, необходимо исключить беременность. Терапия препаратами, содержащими вальпроевую

кислоту, не может быть назначена женщинам с детородным потенциалом в отсутствие подтвержденного работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность), чтобы исключить назначение препарата во время беременности [9,32].

Методы контрацепции / Contraception measures

Пациентки женского пола с детородным потенциалом, которым была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, должны непрерывно использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего периода лечения. Должны оцениваться индивидуальные особенности в каждом случае во время подбора метода контрацепции, включая вовлечение женщины в обсуждение, чтобы гарантировать приверженность пациентки к выбранному методу. Если у пациентки наступила аменорея, она должна придерживаться всех рекомендаций по вопросам надежной контрацепции [9,32].

Надежная контрацепция означает вероятность неэффективности применения менее 1%. Методы контрацепции, считающиеся «надежными», включают обратимые контрацептивы длительного действия (англ. – long-acting reversible contraceptives, LARC): внутриматочную медьсодержащую спираль (англ. – copper intrauterine device, Cu-IUD), внутриматочную терапевтическую систему, выделяющую левоноргестрел (англ. – levonorgestrel intra uterine system, LNG-IUS) и противозачаточный имплант с прогестероном (англ. – intramuscular progesterone, IMP). К надежной контрацепции также относят стерилизацию мужчин и женщин [34-36]. Если такие, не зависящие от действий пользователя, методы контрацепции не применяются, следует использовать два взаимодополняющих метода контрацепции, включая барьерный метод, и рассмотреть возможность регулярного тестирования на беременность [32].

Выбор метода контрацепции необходимо определять с учетом индивидуальных особенностей женщины, вовлекая пациентку в обсуждение, чтобы добиться высокой комплаентности и деятельного участия. Индивидуальный метод контрацепции должен быть предложен гинекологом / гинекологом-эндокринологом.

Ежегодный анализ назначенной терапии / Annual analysis of prescribed therapy

Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Необходимо обсуждать риски, связанные с терапией, при назначении препарата в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски [9,32].

Хорошей практикой является заполнение и подписание формы подтверждения риска с пациентом (или его родителем / опекуном / ответственным лицом). Это означает, что пациентки обсудили и поняли риски и были полностью проинформированы о необходимости использования надежных методов контрацепции в течение всего периода лечения вальпроевой кислотой [32].

Планирование беременности / Pregnancy planning

Если пациентка планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи [9,32].

Что делать в случае наступления беременности? / What to do in case of pregnancy?

В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии [9,32].

Лучшая зарубежная практика / The best international practice

Дополнительно к мерам, описанным выше, в ряде стран на упаковке препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, размещается визуальный предупреждающий символ – беременная женщина в красном круге с линией, проходящей через него, с предупреждением о рисках и информацией о новых мерах. В странах, где допускается распространение препаратов блистерами, фармацевтам рекомендовано, по возможности, предлагать пациентам целые упаковки. Это дает гарантию того, что пациенты всегда видят предупреждающий символ и получают установленную законом информацию. Если необходимо разделить упаковку или в случае отсутствия на коробке предупреждающего символа фармацевт сам должен разместить наклейку с данной информацией. При условии, что женщина или девочка с детородным потенциалом сообщает, что она не использует надежные методы контрацепции, фармацевт должен посоветовать ей немедленно обратиться к своему лечащему врачу за консультацией. Кроме этого, фармацевт должен выдавать так называемую «Карту пациента», принимающего вальпроевую кислоту – короткую памятку, содержащую основные рекомендации (см. дополнительные материалы к статье на официальном сайте журнала <http://www.epilepsia.su>).

NHS Digital – Информационный центр здравоохранения и социального обеспечения, являющийся национальным поставщиком информации, данных и информационных систем специалистов здравоохранения в Великобритании, обратился к производителям и операторам информационных систем для практикующих врачей с просьбой предоставить функцию поиска и аудита, которая позволит врачам общей практики идентифицировать женщин, получающих вальпроат. Когда врач вносит информацию

о назначении пациенту вальпроевой кислоты в специализированную информационную систему, используемую лечебным учреждением, он видит напоминания о необходимых действиях, которые должны быть предприняты специалистами здравоохранения в соответствии с нормативными документами, описанными выше. NHS Digital также сотрудничает с производителями и операторами аптечных информационных систем, поэтому при поступлении электронного рецепта на выдачу вальпроевой кислоты фармацевт видит соответствующие предупреждения [32].

Антиэпилептические препараты, на которые следует переключать с вальпроевой кислоты / Anti-epileptic drugs to replace valproic acid

Если женщина или девочка с детородным потенциалом не использовала ранее АЭП, то следует рассмотреть возможность назначения препаратов, потенциально наиболее безопасных для женского организма. Если женщина уже использует вальпроевую кислоту, нужно принимать решение о дальнейшей тактике ее ведения с учетом ее репродуктивных планов. По современным данным, наименьшим тератогенным потенциалом обладают ламотриджин, левитирацетам и окскарбазепин [37,38].

Риск развития серьезных врожденных пороков развития у детей, чьи матери во время беременности применяли ламотриджин, левитирацетам и окскарбазепин, незначительно выше или находится в тех же пределах, что и у детей, не подвергшихся воздействию АЭП *in utero*, то есть в пределах популяционных значений.

В опубликованном недавно метаанализе трех крупных проспективных регистров беременностей у больных эпилепсией (EURAP, North American AED Pregnancy Registry, UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registry) представлены данные по развитию врожденных мальформаций плода у новорожденных, матери которых принимали различные АЭП во время беременности. Согласно этим данным, наименьшее сопоставимое количество врожденных мальформаций имели новорожденные, подвергшиеся внутриутробному воздействию левитирацетама в диапазоне доз от 250 до 4000 мг, ламотриджина – в диапазоне доз менее 325 мг и окскарбазепина – в диапазоне доз от 75 до 4500 мг (рис. 1 и 2) [39].

Согласно крупнейшему Европейскому регистру эпилепсии и беременности (англ. – the European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP), распространенность серьезных врожденных пороков развития была значительно выше для всех доз карбамазепина и вальпроата, применяемых в различных дозах, а также для фенobarбитала в дозах более 80 мг/сут., чем для ламотриджина в дозах до 325 мг/сут. Применение вальпроевой кислоты в дозе 650 мг/сут. или менее было также связано с повышенным риском серьезных врожденных пороков развития по сравнению с левитирацетамом в дозах 250–4000 мг/сут. Применение карбамазепина в дозах более 700 мг/сут. ассоциировалось с повышенным риском серьезных врожденных пороков развития по сравнению с приемом леве-

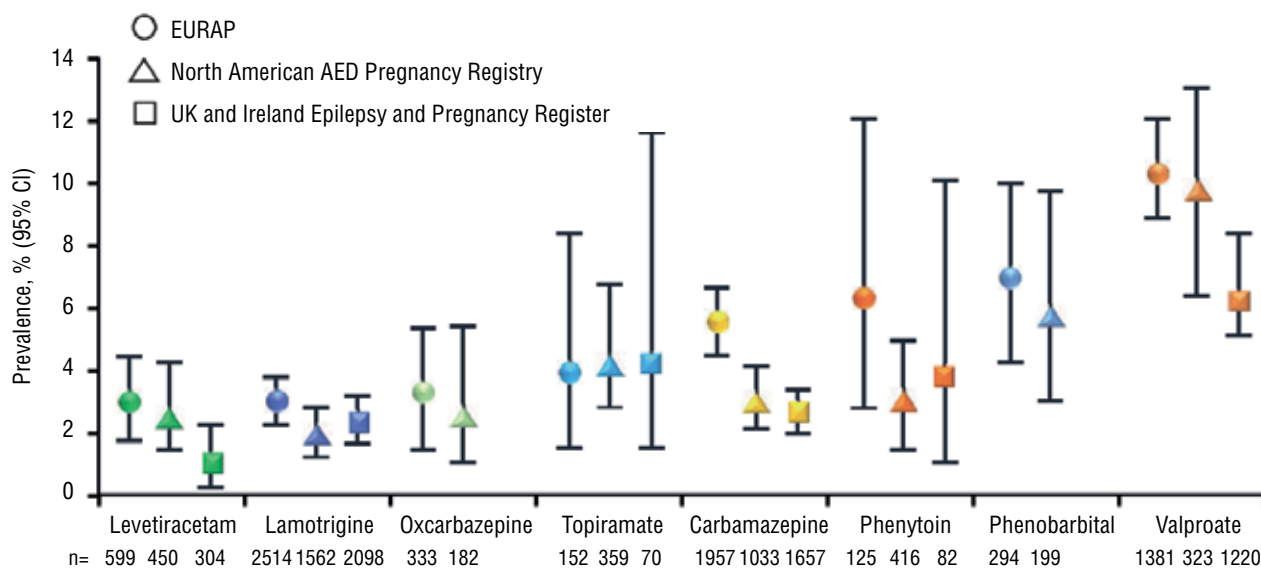


Рисунок 1. Распространенность (% и 95% ДИ, CI) больших врожденных мальформаций для различных АЭП, использованных в монотерапии, по данным трех проспективных регистров [39].

Figure 1. Prevalence (% and 95% CI) of large congenital malformations for various AEDs used in monotherapy, according to three prospective registries [39].

тирацетама в дозах 250-4000 мг/сут. и окскарбазепина в дозах 75-4500 мг/сут. [37].

Основные выводы представленного анализа свидетельствуют о том, что риск неблагоприятных эффектов на плод различен в зависимости от типа АЭП, а для некото-

рых АЭП он дозозависим. Хотя риск в основном связан с первым триместром беременности, влияние на когнитивное и поведенческое развитие может распространяться на протяжении всей беременности. Имеющаяся информация в настоящее время позволяет более рационально

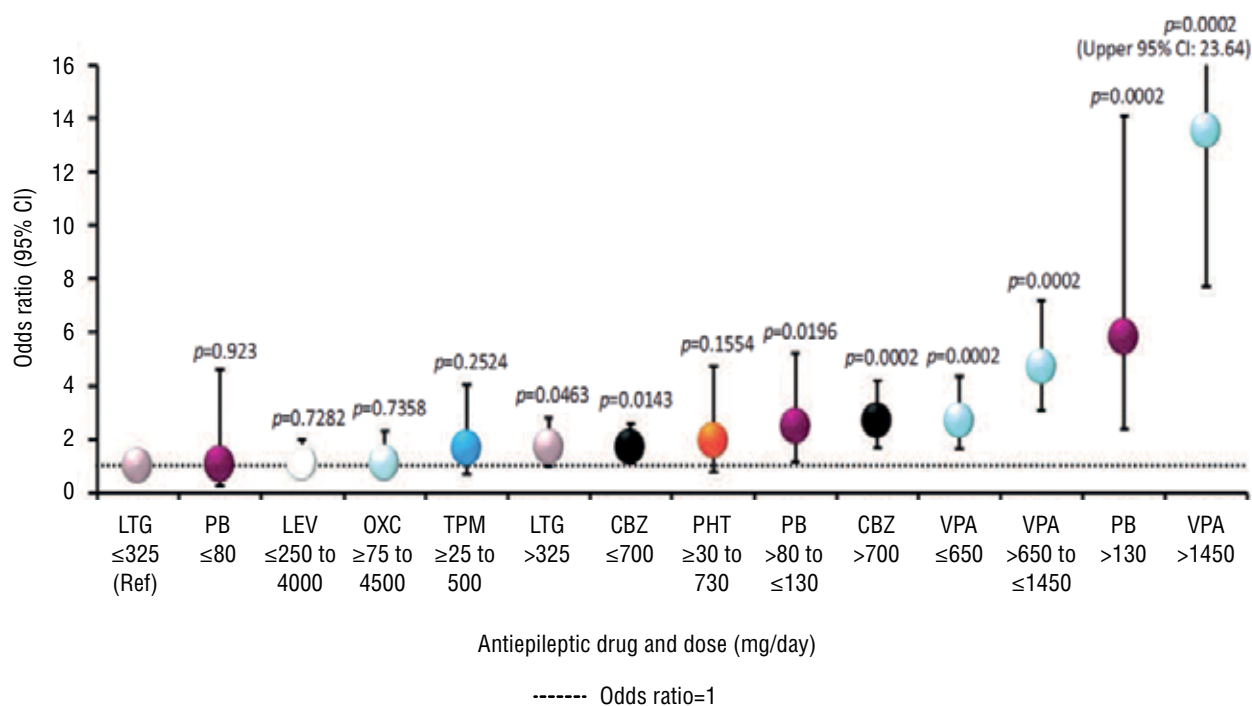


Рисунок 2. Риск больших врожденных мальформаций (% и 95% ДИ, CI) для различных АЭП в зависимости от принимаемых доз (LTG – ламотриджин, PB – фенобарбитал, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепин, TPM – топирамат, CBZ – карbamазепин, PHT – фенитоин, VPA вальпроат) [39].

Figure 2. Risk of large congenital malformations (% and 95% CI) for different AEDs taken at different doses (LTG – lamotrigine, PB – phenobarbital, LEV – levetiracetam, OXC – oxcarbazepine, TPM – topiramate, CBZ – carbamazepine, PHT – phenytoin, VPA – valproate) [39].

выбирать АЭП у женщин с детородным потенциалом и проводить научно обоснованные консультации по оптимизации лечения АЭП до зачатия [39].

Эти данные говорят в пользу приоритетного выбора АЭП нового поколения, необходимости оценки достоверно более высоких рисков, связанных с альтернативным лечением вальпроевой кислотой. Сведения в отношении тератогенного риска при использовании топирамата и фенитоина следует интерпретировать осторожно из-за небольшого количества накопленных данных. Поэтому лучшей практикой следует считать стартовую терапию ламотриджином, левитирацетамом и окскарбазепином или переключение на эти АЭП женщин и девочек с детородным потенциалом, уже получающих лечение вальпроевой кислотой.

Вместе с тем открытым остается вопрос ведения пациенток, уже достигших контроля припадков с использованием вальпроевой кислоты и опасющихся перевода на другой препарат из-за боязни потенциально жизнеугрожающих последствий неконтролируемых приступов, поскольку их ответ на альтернативный препарат еще неизвестен. Вопрос переключения на альтернативный АЭП требует опыта врача, времени, оценки эффективности и переносимости, а также необходимо учитывать возможность неэффективности перевода.

Переключение с вальпроевой кислоты на альтернативный препарат женщины во время беременности недопустимо, так как связано с риском развития судорожных приступов и непосредственной угрозой жизни матери и будущего ребенка. Поскольку титрование АЭП требует продолжительного времени, при этом труднопрогнозируемыми являются последствия политерапии, такие как достижение (сохранение) контроля приступов и вероятность развития тератогенного эффекта [31].

Если нет возможности переключить на другой антиэpileптический препарат / If switching to another anti-epileptic drug is not possible

Принципиально важно при продолжении терапии вальпроатами женщин фертильного возраста в связи с отсутствием других эффективных АЭП в каждом индивидуальном случае использовать минимальные терапевтические дозы. Именно те дозы, которые контролируют приступы и не приводят к увеличению эпилептиформной активности на ЭЭГ. С этой целью обязателен контроль концентрации вальпроата в крови с частотой не реже одного раза в 6 мес., оцениваемой натощак до приема препарата и через 3 ч после приема, проведение ЭЭГ с включением эпизода сна и консультация пациентки с детальной оценкой ее состояния минимум один раз в год. В случае наступления беременности и при невозможности перевода беременной на другой АЭП в связи с риском развития/рецидива жизнеугрожающих состояний рекомендовано снижение дозы вальпроата до минимально эффективной под контролем концентрации его в крови, мониторинговании ЭЭГ и консультации лечащего врача в период снижения дозы с частотой один раз в две недели при отсутствии экстренных показаний.

Нерешенные проблемы / Unsolved problems

Несмотря на то, что за рубежом об опасности применения вальпроевой кислоты девочками и женщинами с детородным потенциалом стали говорить с 2014 г., а начиная с 2017 г. введены масштабные ограничения в инструкции по медицинскому применению, в т.ч. необходимость использования контрацепции, накоплено достаточно данных о том, что эти меры мало повлияли на сложившуюся практику назначений. Данные анализа реальной клинической практики и исследований показывают, что беременные продолжают подвергаться воздействию вальпроевой кислоты. Кроме того, пациенты сообщили, что они все еще не получают необходимую информацию для принятия обоснованного решения при выборе АЭП [33,40]. В России такие статистические данные недоступны, но с большой долей вероятности можно отметить, что картина во многом схожа. Поэтому необходимы меры по информированию как специалистов здравоохранения, так и пациентов о рисках применения вальпроевой кислоты и о препаратах, на которые следует переводить все еще использующих вальпроевую кислоту девочек и женщин с детородным потенциалом.

В России компания-производитель референтного вальпроата проинформировала специалистов здравоохранения о том, что в целях оказания помощи медицинским работникам и пациентам в минимизации рисков внутриутробного воздействия препаратов вальпроевой кислоты будут доступны следующие образовательные материалы:

- руководство для специалистов здравоохранения, принимающих участие в лечении девочек, девушек и женщин с детородным потенциалом;
- брошюра для пациенток, которая распространяется только через специалистов здравоохранения среди пациенток с детородным потенциалом, применяющих вальпроевую кислоту, при назначении препарата. Брошюра содержит информацию о рисках, связанных с приемом препаратов вальпроевой кислоты, и условиях их минимизации. Брошюра для пациенток должна предоставляться всем женщинам с детородным потенциалом, принимающим препарат вальпроевой кислоты.
- карта пациента, которая будет доступна всем пациентам в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Однако еще не все производители воспроизведенных лекарственных средств, содержащих вальпроевую кислоту, внесли изменения в инструкции препаратов. Также срок годности препаратов вальпроевой кислоты составляет до 5 лет, поэтому еще в течение нескольких лет пациенты могут получать препараты с предыдущей версией Инструкции по медицинскому применению. Поэтому представляется крайне важным проинформировать профессиональное медицинское сообщество об этом. В дополнительных материалах к данной публикации Российская Противозепилептическая лига и редакция журнала «Эпилепсия и Пароксизмальные Состояния» приняли решение опубликовать эти документы.

Заключение / Conclusion

Данные меры позволят обеспечить безопасность терапии антиэпилептическими препаратами девочек и женщин фертильного возраста, минимизировать тератогенный риск в случае наступления беременности.

Литература:

- Карлов В.А. Депакин: 25 лет в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 11: 129-134. DOI: 10.17116/jnevro2017117111129-134.
- Hallworth M. Therapeutic drug monitoring (in *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects*. Third Edition). 2014.
- Докукина Т.В., Голубева Т.С., Матвейчук И.В., Махров М.В., Лосева В.М., Крупенькина Е.В., Марчук С.А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования эпилепсии в Белоруссии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2014; 7 (2): 33-37.
- Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2014; 7 (1): 27-32.
- Мкртчян В.Р., Сергеев А.М., Почигаева К.И., Шпак И.А. Влияние на бюджет добавления перампелла к терапии больных эпилепсией в возрасте 12 лет и старше при парциальных приступах с вторичной генерализацией и без нее и при первично-генерализованных тонико-клонических приступах в условиях Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2016; 9 (2): 28-37. DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037>.
- Пядушкина Е.А., Фролов М.Ю. Клинико-экономическое исследование препарата лакосамид у больных с парциальной эпилепсией. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2016; 9 (3): 38-47. DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.3.038-047>.
- Valproate and developmental disorders: new alert asking for patient review and further consideration of risk minimisation measures. Drug Safety Update. 24 April 2017. [Электронный ресурс] URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-and-developmental-disorders-new-alert-asking-for-patient-review-and-further-consideration-of-risk-minimisation-measures>. Дата доступа: 28.05.2019.
- Medicines and Healthcare Products regulatory Agency New Measures to Avoid Valproate Exposure in Pregnancy. 2018. [Электронный ресурс] URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines-epilim-depakote-contraindicated-in-women-and-girls-of-childbearing-potential-unless-conditions-of-pregnancy-prevention-programme-are-met>. Дата доступа: 28.05.2019.
- О новых данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества вальпроовую кислоту. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Исх. № 01л-3049/18 от 24.12.2018.
- Депакин Хроно. Инструкция по медицинскому применению. П N013004/01. [Электронный ресурс] URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 28.05.2019.
- Депакин Хроносфера. Инструкция по медицинскому применению. ЛСР-005197/08. [Электронный ресурс] URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 28.05.2019.
- Депакин Энтерик 300. Инструкция по медицинскому применению. П N013995/01. [Электронный ресурс] URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 28.05.2019.
- Письмо заявителям регистрации и производителям лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества вальпроовую кислоту №20-3.830 от 21.05.2019. Минздрав России.
- Письмо ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 15.05.2019 №10073.
- Pennell P.B. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts. *Neurotherapeutics*. 2016; 13: 811-20. DOI: 10.1007/s13311-016-0464-0.
- Meador K., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 244-52.
- Christensen J. et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 2013; 309: 1696-703.
- Veiby G. et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 2013; 54: 1462-72.
- Cohen M.J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 2013; 29: 308-15.
- Bromley R.L. et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010; 51: 2058-65.
- Cummings C., Stewart M., Stevenson M., Morrow J., Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 643-47.
- Meador K.J. et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *NEJM*. 2009; 360: 1597-605.
- Thomas S.V., et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav*. 2008; 229-36.
- Bromley R. et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Issue 10.
- Meador K., Reynolds M.W., Crean S. et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and metaanalysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008; 81 (1): 1-13.
- Meador K.J., Penovich P., Baker G.A., Pennell P.B., Bromfield E., Pack A., Liporace J.D., Sam M., Kalayjian L.A., Thurman D.J., Moore E., Loring D.W. NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav*. 2009; 15 (3): 339-43.
- Bromley R.L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G.A. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008; 71 (23): 1923-4.
- Thomas S.V., Sukumaran S., Lukose N., George A., Sarma P.S. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Dec; 48 (12): 2234-40.
- Vajda F.J., O'Brien T.J., Graham J.E., Lander C.M., Eadie M.J. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology*. 2013; 81: 10-212.
- Campbell E., Kennedy F., Russell A., Smithson W.H., Parsons L., Morrison P.J. et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 1029-34. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306318.
- Watkins L. et al. Valproate MHRA guidance: limitations and opportunities. *Frontiers in neurology*. 2019; 10: 139.
- Valproate medicines (Epilim, Depakote): contraindicated in women and girls of childbearing potential unless conditions of Pregnancy Prevention Programme are met. Drug Safety Update. 24/04/2018 [Электронный ресурс] URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines-epilim-depakote-contraindicated-in-women-and-girls-of-childbearing-potential-unless-conditions-of-pregnancy-prevention-programme-are-met>. Дата доступа: 28.05.2019.
- Epilepsy Action. Almost one-fifth of women taking sodium valproate for epilepsy still not aware of risks in pregnancy, survey shows. [Электронный ресурс] URL: <https://www.epilepsy.org.uk/news/news/almost-one-fifth-women-taking-sodium-valproate-epilepsy-still-not-aware-risks-pregnancy>. Дата доступа: 28.05.2019.
- Чернявская Г.И., Махмудходжаев А.Ш., Чернявский И.Я., Герасимов А.В. Кольцевидные клеммы с памятью формы для

хирургической контрацепции. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2014; 8 (4): 94.

35. Блинов Д.В., Ушакова Т.И., Макацария Н.А., Хамани Н.М., Бицадзе В.О., Дадак К. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2017; 11 (1): 36-48. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048>.
36. Романенкова Ю.С., Кузьмина Т.И., Кызымко М.И. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на женщин с мигренью. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2018; 12 (1): 86-92. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.1.086-092>.

References:

1. Karlov V.A. Depakin: 25 years in Russia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* (In Russ.). 2017; 11: 129-134. DOI: 10.17116/jnevro201711111129-134.
2. Hallworth M. Therapeutic drug monitoring (in Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects. Third Edition). 2014.
3. Dokukina T.V., Golubeva T.S., Matveichuk I.V., Mahrov M.V., Loseva V.M., Krupenkina E.V., Marchuk S.A. Epidemiologic research on epilepsy in Minsk. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (In Russ.). 2014; 7 (2): 33-37.
4. Kostyleva M.N., Belousov Y.B., Gratsianskaya A.N., Postnikov S.S. Evaluation of safety of drug therapy in clinical practice. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (In Russ.). 2014; 7 (1): 27-32.
5. Mkrtchyan V.R., Sergeev A.M., Pochigaeva K.I., Shpak I.A. The impact on the budget of adding perampanel to the treatment of patients with epilepsy at the age of 12 years and older with partial attacks with secondary generalization and without it, and with primary-generalized tonic-clonic attacks in the conditions of the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (In Russ.). 2016; 9 (2): 28-37. DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037>.
6. Pyadushkina E.A., Frolov M.Y. Clinical and economic evaluation of lacosamide in patients with partial epilepsy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (In Russ.). 2016; 9 (3): 38-47. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.3.038-047>.
7. Valproate and developmental disorders: new alert asking for patient review and further consideration of risk minimisation measures. Drug Safety Update. 24 April 2017. [Electronic resource] URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-and-developmental-disorders-new-alert-asking-for-patient-review-and-further-consideration-of-risk-minimisation-measures>. Accessed: 28.05.2019.
8. Medicines and Healthcare Products regulatory Agency New Measures to Avoid Valproate Exposure in Pregnancy. 2018. [Electronic resource] URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines-epilim-depakote-contraindicated-in-women-and-girls-of-childbearing-potential-unless-conditions-of-pregnancy-prevention-programme-are-met>. Accessed: 28.05.2019.
9. On new data on the safety of drugs containing as an active substance valproic acid. Federal Service for Health Supervision (Roszdravnadzor). Ex. № 01n-3049/18 dated 12.24.2018. (In Russ.).
10. Depakine Chrono. Instructions for medical use. П N013004 / 01. [Electronic resource] URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 28.05.2019. (In Russ.).
11. Depakine Chronosphere. Instructions for medical use. LSR-005197/08. [Electronic resource] URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 28.05.2019. (In Russ.).
12. Depakine Enteric 300. Instructions for medical use. П N013995 / 01. [Electronic resource] URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 28.05.2019. (In Russ.).
13. A letter to the applicants of registration and manufacturers of medicinal products containing valproic acid No. 20-3.830 dated 21.05.2019 as an active substance. Ministry of Health of Russia.
14. Letter of the Federal State Budgetary Institution "Scientific Center for Expert Evaluation of Medical Devices" of the Ministry of Health of Russia dated 05.15.2019 No. 10073.
15. Pennell P.B. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts. *Neurotherapeutics*. 2016; 13: 811-20. DOI: 10.1007/s13311-016-0464-0.
16. Meador K., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 244-52.
17. Christensen J. et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 2013; 309: 1696-703.
18. Veiby G. et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 2013; 54: 1462-72.
19. Cohen M.J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 2013; 29: 308-15.
20. Bromley R.L. et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010; 51: 2058-65.
21. Cummings C., Stewart M., Stevenson M., Morrow J., Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 643-47.
22. Meador K.J. et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *NEJM*. 2009; 360: 1597-605.
23. Thomas S.V., et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav*. 2008; 229-36.
24. Bromley R. et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Issue 10.
25. Meador K., Reynolds M.W., Crean S. et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and metaanalysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008; 81 (1): 1-13.
26. Meador K.J., Penovich P., Baker G.A., Pennell P.B., Bromfield E., Pack A., Liporace J.D., Sam M., Kalayjian L.A., Thurman D.J., Moore E., Loring D.W. NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav*. 2009; 15 (3): 339-43.
27. Bromley R.L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G.A. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008; 71 (23): 1923-4.
28. Thomas S.V., Sukumaran S., Lukose N., George A., Sarma P.S. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Dec; 48 (12): 2234-40.
29. Vajda F.J., O'Brien T.J., Graham J.E., Lander C.M., Eadie M.J. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology*. 2013; 81: 10-212.
30. Campbell E., Kennedy F., Russell A., Smithson W.H., Parsons L., Morrison P.J. et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapy.

- pies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 1029-34. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306318.
31. Watkins L. et al. Valproate MHRA guidance: limitations and opportunities. *Frontiers in neurology*. 2019; 10: 139.
 32. Valproate medicines (Epilem, Depakote): contraindicated in women and girls of childbearing potential unless conditions of Pregnancy Prevention Programme are met. *Drug Safety Update*. 24/04/2018 [Electronic resource] URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines-epilem-depakote-contraindicated-in-women-and-girls-of-childbearing-potential-unless-conditions-of-pregnancy-prevention-programme-are-met>. Accessed: 28.05.2019.
 33. Epilepsy Action. Almost one-fifth of women taking sodium valproate for epilepsy still not aware of risks in pregnancy, survey shows. [Electronic resource] URL: <https://www.epilepsy.org.uk/news/news/almost-one-fifth-women-taking-sodium-valproate-epilepsy-still-not-aware-risks-pregnancy>. Accessed: 28.05.2019.
 34. Chernyavskaya G.I., Makhmutkhodzhaev A.Sh., Chernyavskii I.Ya., Gerasimov A.V. Ring-shaped terminals with shape memory for surgical contraception. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktciya]* (in Russ.). 2014; 8 (4): 94.
 35. Blinov D.V., Ushakova T.I., Makatsariya N.A., Khamani N.M., Bitsadze V.O., Dadak C. HORMONAL CONTRACEPTION AND MAGNESIUM DEFICIENCY: A SUBANALYSIS OF THE MAGYN STUDY. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktciya]* (In Russ.). 2017; 11 (1): 36-48. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048>.
 36. Effect of combined oral contraceptives on women with migraine. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktciya]*. 2018; 12 (1): 86-92 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.086-092.
 37. Tomson T. et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology*. 2018; 17 (6): 530-538.
 38. Tomson T. et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death: a prospective observational study from EURAP. *Neurology*. 2015; 85 (7): 580-588.
 39. Tomson T., Battino D., Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32 (2): 246-525.
 40. NHS England. Data for prescribing of sodium valproate. [Electronic resource] URL: <https://www.nhs.uk/prescribing-data/prescribing-data/sodium-valproate>. Accessed: 28.05.2019.

Сведения об авторах:

Авакян Гагик Норайрович — д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>.

Блинов Дмитрий Владиславович — к.м.н., руководитель по научным и медицинским вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины; преподаватель, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии, АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза»; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя». Researcher ID: E-8906-2017; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>, RSCI: 9779-8290. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Авакян Георгий Гагикович — к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Акарачкова Елена Сергеевна — д.м.н., президент Международного общества «Стресс под контролем»; невролог, ведущий научный сотрудник НИО неврологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Бурд Сергей Георгиевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Власов Павел Николаевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Воронкова Кира Владимировна — д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Гузева Валентина Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России, главный внештатный детский специалист-невролог Минздрава России.

Жидкова Ирина Александровна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

Катунина Елена Анатольевна — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Корабельников Даниил Иванович — к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсами семейной медицины, функциональной диагностики, инфекционных болезней, ректор АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>, RSCI: 7380-7790.

Лебедева Анна Валерьевна — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Липатова Людмила Валентиновна — д.м.н., профессор, научный руководитель 7-го отделения лечения больных эпилепсией НИПНИ им. Бехтерева.

Морозова Елена Александровна — д.м.н., профессор, кафедры детской неврологии КГМА; главный внештатный детский невролог Приволжского федерального округа. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>.

Олейникова Ольга Михайловна — к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0423-4106>.

Рудакова Ирина Геннадьевна — д.м.н., профессор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

About the authors:

Gagik N. Avakyan – MD, PhD, Honored Scientist of Russia, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute of Preventive and Social Medicine; Faculty Member, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Moscow Haass Medical – Social Institute; Neurologist, Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group. Researcher ID: E-8906-2017; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>, RSCI: 9779-8290. E-mail: blinov2010@googlemail.com.

Georgii G. Avakyan – MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Elena S. Akarachkova – MD, PhD, President of International society of stress "Stress under control"; Neurologist, Leading Researcher, Department of Neurology, Sechenov First Moscow National Medical University.

Sergey G. Burd – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Pavel N. Vlasov – MD, PhD, Professor of Neurology, Faculty of Medicine, Evdokimov Moscow National University of Medicine and Dentistry.

Kira V. Voronkova – MD, PhD, Professor of Neurology, Pirogov Russian National Research Medical University.

Valentina I. Guzeva – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, St. Petersburg National Pediatric Medical University, Chief Consultant in Pediatric Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Irina A. Zhidkova – MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases, Evdokimov National University of Medicine and Dentistry in Moscow.

Elena A. Katunina – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Daniil I. Korabelnikov – M.D., Ph.D., Professor of The Department of Internal Diseases, General practice, Functional Diagnostics and Infectious Diseases, Rector, Moscow Haass Medical – Social Institute. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>, RSCI: 7380-7790.

Anna V. Lebedeva – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Lyudmila V. Lipatova – MD, PhD, Professor, Scientific Director, Department of Epilepsy, Bechterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology.

Elena A. Morozova – MD, Professor at the Department of Pediatric Neurology, Kazan National Medical Academy; Consultant in Pediatric Neurology, Privolzhsky Federal District. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>.

Olga M. Oleinikova – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0423-4106>.

Irina G. Rudakova – MD, Professor, Moscow Regional Research and Clinical Institute.



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.124-141

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Экзогенный мелатонин как болезнь-модифицирующая терапия эпилепсии

Москалева П.В.¹, Шнайдер Н.А.¹, Незнанов Н.Г.¹,
Дмитренко Д.В.², Голоков В.А.³, Насырова Р.Ф.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Россия)

³ Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия)
«Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины»
(ул. Сергеляхское шоссе, д. 4, Якутск 677000, Республика Саха (Якутия), Россия)

Для контактов: Шнайдер Наталья Алексеевна, e-mail: naschnaider@yandex.ru.

Резюме

Использование мелатонина, как наиболее широко известного регулятора ритмов сна и бодрствования, в настоящее время вызывает большой интерес в отношении болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии, так как одним из основных триггеров развития эпилептических припадков при некоторых формах эпилепсии является нарушение циркадианного ритма, при других – припадки развиваются из поверхностной фазы сна.

Цель – анализ исследований эффективности и безопасности применения экзогенного мелатонина как дополнительного лекарственного средства в рамках болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии у детей и взрослых.

Материалы и методы. Проведен поиск русскоязычных и англоязычных статей, отражающих результаты исследований эффективности и безопасности экзогенного мелатонина у пациентов с эпилепсией. Базы данных: ELibrary.ru, Web of Science, Scopus, Clinical Case, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. Поиск статей осуществлен по ключевым словам: мелатонин, эпилепсия, эпилептический синдром, болезнь-модифицирующая терапия, дети, подростки, взрослые, безопасность, эффективность, редукция припадков, нежелательные побочные эффекты, качество жизни. Критерии включения: полнотекстовые статьи на русском и английском языках; оригинальные исследования; кокрейновские обзоры; клинические наблюдения; дата публикации – с 2003 по 2018 г. Критерии исключения: абстракты; тезисы; монографии; руководства; учебные пособия; дата публикации – до 2003 г. Всего найдено 986 публикаций. Критериям включения соответствовали 114 публикаций.

Результаты. Проведенные исследования эффективности и безопасности применения экзогенного мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии у детей и взрослых немногочисленны, выполнены на небольших группах пациентов и значительно различаются между собой по дизайну, что не позволяет в настоящее время рекомендовать мелатонин к широкому применению в повседневной клинической практике эпилептолога. Важно отметить, что определить оптимальную для пациентов, страдающих эпилепсией, суточную дозу экзогенного мелатонина и рекомендовать ее для широкого применения достаточно сложно, поскольку такая болезнь-модифицирующая терапия заболевания будет требовать индивидуального подхода к каждому пациенту для достижения баланса между проконвульсантным и антиконвульсантным эффектами экзогенного мелатонина.

Выводы. Вопросы применения экзогенного мелатонина при эпилепсии далеки от разрешения, хотя такой подход может рассматриваться как один из возможных вариантов болезнь-модифицирующей терапии. Необходимо проведение крупных мультицентровых исследований эффективности и безопасности экзогенного мелатонина при эпилепсии. В настоящее время применение экзогенного мелатонина при эпилепсии не регламентировано законодательно.

Ключевые слова

Мелатонин, эпилепсия, болезнь-модифицирующая терапия, безопасность, эффективность, редукция припадков, нежелательные побочные эффекты, качество жизни.

Статья поступила: 15.04.2019 г.; **в доработанном виде:** 16.05.2019 г.; **принята к печати:** 24.06.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Дмитренко Д.В., Голоков В.А., Насырова Р.Ф. Экзогенный мелатонин как болезнь-модифицирующая терапия эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 124-141. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.124-141.

Exogenous melatonin as a disease-modifying therapy for epilepsy

Moskaleva P.V.¹, Shnayder N.A.¹, Neznanov N.G.¹, Dmitrenko D.V.², Golokov V.A.³, Nasyrova R.F.¹

¹ Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (3 Bekhtereva Str., Saint-Petersburg 192019, Russia)

² Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk 660022, Russia)

³ Republic Hospital No. 1 of National Center of Medicine (4 Sergelyehskoye Highway Str., Yakutsk 677000, Republic of Sakha (Yakutia), Russia)

Corresponding author: Natalia A. Shnayder, e-mail: naschnaider@yandex.ru.

Abstract

Melatonin – the most well studied factor of the circadian rhythm – attracts much interest in regard to a disease-modifying therapy for epilepsy. In some forms of epilepsy, circadian dysrhythmias and sleep disorders can trigger the development of epileptic seizures, while in others – seizures develop from the REM-phase of sleep.

The aim is to review and analyze studies on the efficacy and safety of exogenous melatonin as an additional medication for disease-modifying therapy in pediatric and adult patients with epilepsy.

Materials and methods. The search was conducted for Russian and English articles reflecting the results of studies on the efficacy and safety of exogenous melatonin in patients with epilepsy. We used the following databases: ELibrary.ru, Web of Science, Scopus, Clinical Case, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. The search was carried out using the keywords: melatonin, epilepsy, epileptic syndrome, disease-modifying therapy, children, adolescents, adults, safety, efficacy, reduction of seizures, adverse drug reactions, quality of life. The following materials were included in the search: full-text articles in Russian and English; original research papers; Cochrane reviews; clinical observations; publication dates – from 2003 to 2018. We did not review: abstracts; theses; monographs; handbooks; textbooks; materials published before 2003. In total we found 986 publications; of those, 114 met the inclusion criteria.

Results. Clinical studies on the efficacy and safety of exogenous melatonin in a disease-modifying therapy for epilepsy in children and adults are rare, conducted in small groups of patients, and differ in their design. These findings do not allow recommending melatonin, at the present time, for widespread use in the routine clinical treatment of epilepsy. Notably, determining the optimal daily dose of exogenous melatonin is rather difficult because this drug has both pro-convulsive and anticonvulsant effects. Therefore, such a disease-modifying therapy requires a personalized approach to achieve a balance between these two actions of melatonin.

Conclusion. The role of exogenous melatonin as a treatment modality in epilepsy remains unclear, although this approach is considered possible for disease-modifying therapy. Large-scale clinical studies on the efficacy and safety of exogenous melatonin in epilepsy are needed. Currently, the use of exogenous melatonin in epilepsy is not regulated by law.

Key words

Melatonin, epilepsy, disease-modifying therapy, safety, efficacy, reduction of seizures, adverse events, quality of life.

Received: 15.04.2019; **in the revised form:** 16.05.2019; **accepted:** 24.06.2019.

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

Moskaleva P.V., Shnayder N.A., Neznanov N.G., Dmitrenko D.V., Golokov V.A., Nasyrova R.F. Exogenous melatonin as a disease-modifying therapy for epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 124-141 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.124-141.

Введение / Introduction

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у детей и взрослых, характеризующееся высоким уровнем социальной стигматизации больных [1]. По данным зарубежных авторов, у детей (с периода новорожденности до 15 лет) заболеваемость эпилепсией варьирует от 5:10000 до 7:10000 в год, а распространенность, в среднем, достигает 5:1000 детей [2]. В Российской Федерации примерно 800 тыс. детей и подростков страдают активной формой эпилепсии; при этом 2/3 заболеваемости эпилепсией приходится на детский и подростковый возраст [3–7]: дебют заболевания в возрасте до трех лет отмечается у 29% детей с эпилепсией; до 15 лет – около 50% всех больных эпилепсией; до 20 лет – у 75% пациентов [8,9]. Заболеваемость эпилепсией среди взрослого населения варьирует от 40:100000 до 70:100000 в год. По данным Rochester Epidemiology Project [10], ежегодная заболеваемость эпилепсией достигает 52,3 на 100000 человек. Распространенность среди лиц старше 18 лет, в среднем, составляет от 5 до 10:1000 человек [11,12].

Нежелательные явления при приеме ПЭП

Эпилепсия требует длительного и зачастую пожизненно-го приема противоэпилептических препаратов (ПЭП). ПЭП, назначаемые в формате моно- или политерапии, рассматриваются как базовые лекарственные средства в терапии эпилепсии и эпилептических синдромов [13]. При этом важной и нерешенной проблемой современной неврологии является формирование фармакорезистентности и нежелательных побочных реакций (НПР), ассоциированных с приемом ПЭП [14,15]. По определению Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, НПР – это любая неблагоприятная и непреднамеренная реакция организма, возникающая при применении лекарственного препарата; реакция считается связанной с лекарственным препаратом, если причинно-следственную связь нельзя исключить (адаптировано из ICH E2D) [16].

Фармакорезистентная эпилепсия

Согласно дефиниции, данной Международной противозепилептической Лигой (International League Against Epilepsy, ILAE, 2010), фармакорезистентная эпилепсия – это «неблагоприятный исход лечения как минимум двумя переносимыми пациентом, верно подобранными и примененными» схемами лечения противоэпилептическими

препаратами «с целью достижения устойчивой ремиссии» [17,18]. Фармакорезистентность развивается у 22,5% всех пациентов, страдающих эпилепсией [19,20].

Сохранение припадков на фоне регулярного приема ПЭП при моно- и политерапии и/или НПР существенно снижает качество жизни пациентов с эпилепсией: пациенты испытывают сложности при трудоустройстве, зачастую не могут работать по специальности или получить желаемую специальность, отмечают трудовую дезадаптацию [21–24]. Это явилось поводом к изменению методологических подходов к терапии рассматриваемой патологии и внедрению новой дефиниции – болезнь-модифицирующей терапии, которая направлена, в первую очередь, на снижение темпов прогрессирования заболевания (рис. 1). Болезнь-модифицирующая терапия подразумевает под собой как фармакологические [25], так и нефармакологические подходы [26,27].

Нарушения метаболизма

Нарушения метаболизма при эпилепсии и эпилептических синдромах у детей и взрослых очень вариабельны и могут быть не только причиной (например, наследственные и приобретенные болезни обмена), но и следствием заболевания (например, ПЭП-индуцированные метаболические расстройства). Соответственно, медикаментозная коррекция метаболических расстройств, а также других этиологических факторов развития эпилептических припадков, таких как инфекционно-воспалительные процессы в ЦНС, церебральная ишемия, гипоксия, гипогликемия, требуют назначения специфичной для каждой из рассматриваемых фоновых патологий патогенетической и симптоматической терапии [30,31]. Так, в качестве болезнь-модифицирующей терапии при эпилепсии в настоящее время рассматриваются гормоны (адренокортикотропный гормон, глюкокортикоиды), витамины (тиамин, пиридоксин, цианокабаламин, колекальциферол и т.д.), минералы (железо, кальций, йод, цинк), аминокислоты (ГАМК, глицин и т.д.) [32–35].

Эндогенный мелатонин

Большой интерес вызывает и изучение мелатонина как наиболее известного регулятора ритмов сна и бодрствования. Исследования возможности применения мелатонина в эпилептологии активно проводятся в течение многих лет. Еще в 1977 г. Brzezinski A. и соавт. показали противоэпилептическую роль эндогенного мелатонина [36], син-



Рисунок 1. Роль болезнь-модифицирующей терапии в лечении эпилепсии (по материалам Loscher W. (2002, 2008), перевод П. В. Москалевой и Н. А. Шнайдер, 2019) [28,29].

Figure 1. The role of disease-modifying therapy in the treatment of epilepsy (according to Loscher W. (2002, 2008); translated by P.V. Moskaleva and N.A. Shnyder, 2019) [28,29].

тезируемого в индоламиноном цикле из триптофана, в основном, в эпифизе [37-39]. Стимуляция синтеза эндогенного мелатонина возможна с помощью светотерапии [40,41], включая исключение работы за ПК и отключение основного освещения (использование ламп и торшеров) за 2 ч до планируемого отхода ко сну, а также соблюдение режима и гигиены сна (укладывание в одно и то же время, оптимально в 22.00, так синтез мелатонина в организме человека происходит с 23.00 до 02.00 по местному солнечному времени (рис. 2) [42,43]). Это можно объяснить сложным путем активации эпифизарных клеток сигналами, получаемыми от фоторецепторов сетчатки, раздражаемой световыми стимулами (рис. 3) [44,45].

Экзогенный мелатонин

Экзогенный мелатонин впервые был запатентован Wurtman R. в 1995 г. как низкодозированное снотворное [46-48]. В клинической практике экзогенный мелатонин стал использоваться с 2000-х гг. У детей применение мелатонина практикуется для лечения нарушений сна при неврологических патологиях и нарушениях развития [49,50], а у взрослых – для терапии нарушений цикла сна и бодрствования [51], таких как: инсомния [52]; синдром смены часового пояса [53-55]; расстройств сна при сменном («скользящем») графике работы [56-58]; расстрой-

ства сна при непсихотических психиатрических расстройствах [59-61]; при мигрени [62-64]; а также при онкологических (раке молочной железы, немелкоклеточном раке легкого, метастатическом почечно-клеточном раке, гепатоцеллюлярной карциноме, метастазах в мозг от солидных опухолей) [59] и сердечно-сосудистых заболеваниях [65,66]. Однако еще на заре «мелатонинового бума» появлялись исследования, авторами которых опровергалась эффективность экзогенного мелатонина [67], что объяснялось упрощенными гипотезами развития выше описанных заболеваний или чисто коммерческими соображениями [68].

В то же время многочисленные исследования экзогенного мелатонина *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют о его противоэпилептической активности [69-72], включая влияние на следующие механизмы: повышение уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС [73]; повышение аффинности ГАМК-ергических рецепторов [74]; редукцию эксайтотоксического эффекта N-метил-D-аспартата (NMDA) [75]; антиоксидантный эффект [76]. Хотя найдено одиночное исследование, авторы которого показали проконвульсантный эффект экзогенного мелатонина [77].

В связи с этим вопрос об эффективности и безопасности экзогенного мелатонина, как одного из возможных



Рисунок 2. Секретция мелатонина в эпифизе человека в течение дня (перевод П. В. Москалевой и Н. А. Шнайдер, 2019) [43].

Figure 2. Melatonin secretion in the human epiphysis during the day (translated by P. V. Moskaeva and N. A. Shnayder, 2019) [43].

компонентов болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии у детей и взрослых, находится на острие научного дискурса с начала 2000-х гг. и до настоящего времени [78].

Цель – анализ исследований эффективности и безопасности применения экзогенного мелатонина как дополнительного лекарственного средства в рамках болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии у детей и взрослых.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проведен поиск доступных полнотекстовых русскоязычных и англоязычных статей, отражающих результаты исследований эффективности и безопасности экзогенного мелатонина у пациентов с эпилепсией, в отечественной (ELibrary.ru) и зарубежных базах данных (Web of Science, Scopus, Clinical Case, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews). Поиск статей осуществлен по ключевым словам: мелатонин, эпилепсия, эпилептический синдром, болезнь-модифицирующая терапия, дети, подростки, взрослые, безопасность, эффективность, редукция припадков, нежелательные побочные эффекты, качество жизни, melatonin, epilepsy, epileptic syndrome, disease-modifying therapy, children, adolescents, adults, safety, efficacy, reduction of seizures, adverse drug reactions, quality of life. Критерии включения: полнотекстовые статьи на русском и английском языках; оригинальные исследования; кокрейновские обзоры; клинические наблюдения; дата публикации – с 2003 по 2018 г. Критерии исключения: абстракты; тезисы; монографии; руководства; учебные пособия; дата публикации – до 2003 года. Глубина поиска – 15 лет (2003-2018). Всего найдено 986 публикаций. Критериям включения/исключения соответствовали 114 публикаций, которые дополнительно проанализированы и систематизированы по дате проведенного исследования (см. табл. 1) и по рубрикам: 1) применение экзогенного мелатонина при эпилепсии с нарушением психомоторного

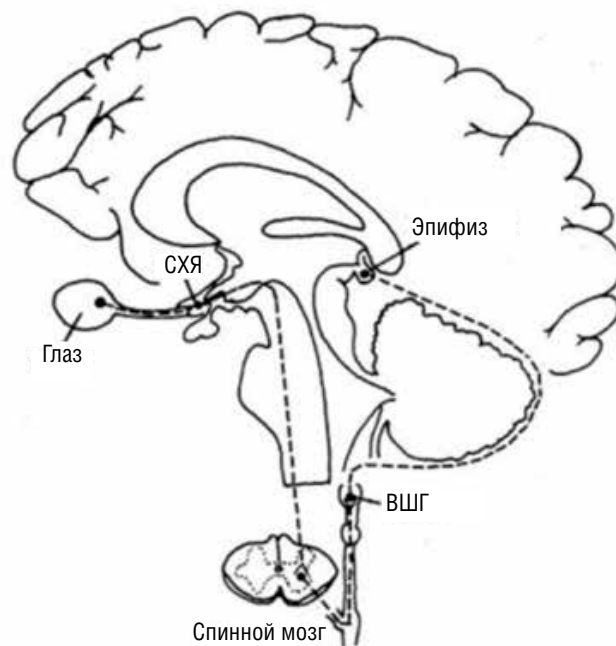


Рисунок 3. Сагитальный срез мозга человека с указанием пути активации эпифиза: сетчатка – ретикулогипоталамические волокна – супрахиазмальные ядра (СХЯ) – паравентрикулярные ядра – клетки промежуточных боковых столбов серого вещества – верхние шейные ганглии (ВШГ) – *nervi conarii* – эпифиз [44] (схема Hatonen T. в переводе П. В. Москалевой и Н. А. Шнайдер, 2019) [45].

Figure 3. Saggital section of the human brain indicating the activation pathway of the epiphysis: retina – reticulohypothalamic fibers – suprachiasmatic nuclei (СХЯ) – paraventricular nuclei – cells of the intermediate lateral columns of the gray matter – upper cervical ganglia (ВШГ) – *nervi conarii* – epiphysis [44] (from Hatonen T.; translated by P. V. Moskaeva and N. A. Shnayder, 2019) [45].

развития; 2) применение экзогенного мелатонина при фармакорезистентной эпилепсии; 3) применение экзогенного мелатонина при различных формах эпилепсии.

Результаты / Results

Сон и эпилепсия тесно связаны между собой [79-81]. Как сами эпилептические приступы, так и прием ПЭП могут привести к различным нарушениям сна, и, наоборот, нарушения сна могут провоцировать эпилептические приступы [82] или вызывать дневную сонливость, когнитивные нарушения [83-86], провоцировать развитие депрессивных и тревожных состояний [87-88], что приводит к нерегулярному приему препаратов и влечет за собой потерю контроля над эпилептическими приступами (рис. 4). Тесная взаимосвязь эпилепсии и сна, влияние ПЭП на сон, а также синтез экзогенного мелатонина и все более широкое его использование в клинической практике приводят к тому, что многие исследователи не перестают

предпринимать попытки его изучения и применения в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии.

Применение экзогенного мелатонина при эпилепсии с нарушением психомоторного развития

Gupta M. с соавт. (2004) провели рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое исследование влияния экзогенного мелатонина на качество сна у 31 ребенка с эпилепсией в возрасте от 3 до 12 лет, получавших в качестве базового ПЭП карбамазепин (КБЗ). У всех детей, включенных в исследование, была достигнута фармакоиндуцированная ремиссия эпилептических припадков в течение последних 6 мес. Из них 16 детей (средний возраст – 8,3 года) получали болезнь-модифицирующую терапию мелатонином (от 3 до 9 мг в зависимости от возраста и веса), а 15 (средний возраст – 8,1 года) – получали плацебо. В последующем два ребенка из группы плацебо и один ребенок из группы мелатонина выбыли из исследования. Тестирование качества сна детей проводилось с использованием вопросника для родителей (Sleep Behavior Questionnaire) до начала приема мелатонина/плацебо и через четыре недели от начала их приема. Процент снижения общего времени сна составил 8,3 (диапазон: 0,0-26,6) в группе КБЗ+мелатонин по сравнению с 15,3 (диапазон: 9,3-27,3) в группе КБЗ+плацебо ($p=0,01$). Не было значимой разницы между процентным снижением показателей дневной сонливости, показателей парасомнии и показателей фрагментации сна. Безопасность приема мелатонина была удовлетворительной, мелатонин-индуцированные НПР не были зарегистрированы. О случаях срыва ранее достигнутой фармакоиндуцированной ремиссии эпилепсии авторы не сообщили [2,89]. Кроме того, авторами исследовано взаимодействие экзогенного мелатонина с КБЗ и его активными метаболитами (карбамазепин-10,11-эпоксидами), а также влияние мелатонина на уровень антиоксидантных ферментов глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы. Показано повышение уровня активности фермента глутатион-редуктазы в группе детей, получающих дополнительно к КБЗ мелатонин, в то время как у детей, получающих КБЗ и плацебо, уровень глутатион-редуктазы снижался. Статистически значимых изменений активности глутатион-пероксидазы не найдено. Уровень КБЗ и его активных метаболитов в плазме крови статистически значимо не различался в обеих группах (мелатонин/плацебо). В результате проведения исследования авторы пришли к выводу, что мелатонин оказывает антиоксидантную активность у пациентов с эпилепсией, принимающих КБЗ, и не влияет на уровень КБЗ и его активных метаболитов в крови, в связи с чем комбинация этих лекарственных средств, по мнению авторов, безопасна и не приводит к срыву ремиссии эпилептических припадков, существенно не влияя на уровень КМЗ в крови [90].

Параллельно выше описанному исследованию Gupta M. с соавт. (2004) проведено рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое исследование безопасности применения экзогенного мелатонина и его влияние на качество жизни у детей с эпилепсией

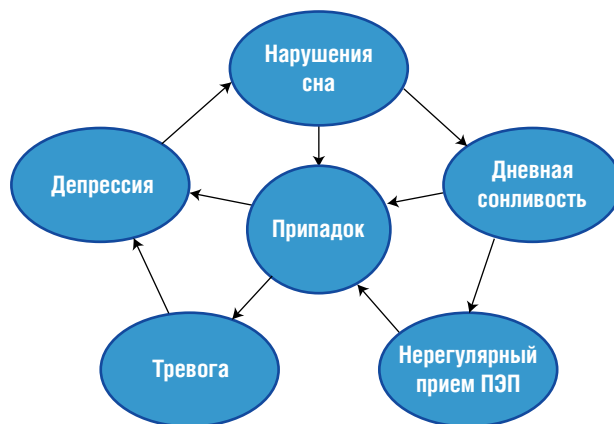


Рисунок 4. Взаимосвязь нарушений сна и развития припадков у пациентов с эпилепсией [81].

Figure 4. The relationship between sleep disorders and the development of seizures in patients with epilepsy [81].

в возрасте от 3 до 12 лет, получающих монотерапию вальпроатами (ВК). Дети, участвующие в этом исследовании также не имели эпилептических приступов в течение последних шести месяцев. Всего в исследование был включен 31 ребенок, из них 16 (средний возраст – 7,4 года) получали болезнь-модифицирующую терапию мелатонином, а 15 (средний возраст – 6,6 лет) – плацебо. В последующем один ребенок из группы плацебо выбыл из исследования. Тестирование качества жизни детей проводилось с использованием вопросника для родителей The Usefulness of Quality of Life Childhood Epilepsy (QOLCE) до начала приема мелатонина/плацебо и спустя четыре недели от начала их приема. Разница между общими показателями по вопросу до и после лечения в группе ВК+мелатонин была статистически не значимой ($p=0,08$). Однако по субшкалам были достигнуты статистически значимые внутригрупповые улучшения после добавления к ПЭП мелатонина: шкала внимания ($p=0,001$), шкала памяти ($p=0,05$) и шкала речи ($p=0,004$), шкала «другие когнитивные процессы» ($p=0,05$). При сравнении группы плацебо с группой мелатонина по общему показателю вопросника до и после лечения получены следующие результаты: средний балл до назначения болезнь-модифицирующей терапии (мелатонин/плацебо) составил 3,7 (диапазон: 2,6-4,0) среди всех участников; после терапии – в группе ВК+мелатонин – 4,0 (диапазон: 3,0-4,0; $p=0,08$) и в группе ВК+плацебо – 3,0 (диапазон: 2,0-4,0; $p=0,16$). Так же как и в предыдущем исследовании, авторами не отмечено случаев срыва ранее достигнутой ремиссии эпилепсии и/или мелатонин-индуцированных НПР. В заключении было предложено использование экзогенного мелатонина как болезнь-модифицирующей терапии при эпилепсии, что объяснялось его разнообразным спектром действия (антиоксидант, нейротрофикатор и поглотитель свободных радикалов) и благотворным влиянием на сон, широким профилем безопасности и способностью преодолевать гемато-энцефалический барьер [2,91].

Кроме того, в 2005 г. Gupta M. с соавт. продемонстрировали положительное влияние мелатонина на сон, опубликовав результаты рандомизированного, двойного слепого, параллельного, плацебо-контролируемого исследования влияния экзогенного мелатонина на качество сна у 31 ребенка (от 3 до 12 лет), получающего монотерапию ВК, с использованием вопросника для родителей (Sleep Behavior Questionnaire). 16 детей получали мелатонин, 15 – плацебо. Процент снижения общего времени сна составил 24,4 (диапазон – 0,0–34,9) в группе ВК+мелатонин по сравнению с 14,0 (диапазон – 2,2–18,8) в группе ВК+плацебо ($p<0,05$). Процент снижения среднего показателя по парасомнии составил 60 (диапазон – 0,0–70,8) в группе ВК+мелатонин по сравнению с 36,4 (диапазон – 0,0–63,2) в группе ВК+плацебо ($p<0,05$). Не было существенной разницы между процентным снижением показателей дневной сонливости и показателей фрагментации сна [92]. Доказательства нейропротективного, антиоксидантного и антиэксцитотоксического эффекта экзогенного мелатонина авторы приводят в другом своем исследовании на примере измерения уровня ферментов глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы в сыворотке крови после утреннего приема ВК до начала терапии мелатонином/плацебо и через 14 дней после старта исследования. Авторами показано повышение активности обоих антиоксидантных ферментов (как глутатион-пероксидазы, так и глутатион-редуктазы) в группе детей, получающих экзогенный мелатонин по сравнению с группой плацебо ($p=0,05$ и $p=0,005$ соответственно) [93].

Важность проведенных Gupta M. и соавт. (2004, 2005) исследований применения мелатонина как болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии при параллельном приеме КБЗ или ВК у детей и пациентов молодого возраста подтверждается ранее проведенными исследованиями. Так, Solowiej E. с соавт. (2003), изучая изменение механизмов антиоксидантной защиты, приводящих, в частности, к повышению перекисного окисления липидов, показали важную роль этих процессов в патогенезе эпилепсии. Авторы отметили, что уровень антиоксидантных ферментов (супероксиддесмутаза, глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза) и малондальдегида в сыворотке крови у детей и подростков в возрасте от 6 месяцев до 20 лет с впервые выявленной эпилепсией меняется на фоне монотерапии КБЗ или ВК или на фоне политерапии. Так, по результатам исследований, уровень активности супероксиддесмутаза снижается как на фоне монотерапии ВК или КБЗ ($p<0,05$), так и на фоне политерапии ($p<0,01$) по сравнению с группой контроля, которую составили здоровые дети. Уровень активности глутатион-пероксидазы повышался у всех пациентов, но статистически значимо выше был при политерапии ПЭП ($p<0,05$). Что касается глутатион-редуктазы, то уровень ее активности был ниже у пациентов, получающих ВК и политерапию (ВК+КБЗ), но повышался при монотерапии КБЗ. Концентрация малондальдегида повышалась у всех детей с эпилепсией на фоне монотерапии ВК или в случае политерапии (ВК+КБЗ). Результаты исследования свидетельствуют о том, что у детей и подростков, страдающих эпилепсией,

баланс между оксидантами и антиоксидантами в ЦНС меняется в результате приема ПЭП [94].

Hancock E. и соавт. (2005) провели рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное исследование эффективности и безопасности экзогенного мелатонина, применяемого в двух различных дозах (5 или 10 мг/сут.) у восьми пациентов в возрасте от 18 месяцев до 31 года с расстройствами сна, эпилепсией, умственными и поведенческими расстройствами, ассоциированными с туберозным склерозом. Все пациенты получали ПЭП. Первые две недели пациенты получали базовую противоэпилептическую терапию, но не получали мелатонин. Затем следовал двухнедельный период лечения мелатонином в дозе 5 или 10 мг. После этого вновь пациенты получали только ПЭП без мелатонина. Наконец, в течение еще двух недель пациенты вновь получали мелатонин, но в альтернативной дозе (то есть 5 мг вместо 10 мг или 10 мг вместо 5 мг). Анализировались латентность ко сну, общее время сна, число пробуждений во время сна, частота эпилептических приступов во время сна и дневник наблюдения за симптомами. Авторами не показано дозозависимого эффекта мелатонина (5 или 10 мг) на все вышеуказанные критерии оценки его эффективности. Частота эпилептических приступов во время исследования статистически значимо не отличалась от исходной. С другой стороны, авторами не отмечено мелатонин-индуцированной аггравации эпилептических приступов при приеме вышеуказанных доз экзогенного мелатонина в течение всего исследования, длящегося шесть недель, исключая первые две недели наблюдательного периода (период стратификации выборки). Авторами также не зарегистрировано других мелатонин-индуцированных НПР. Качество жизни пациентов существенно не изменялось [2,95].

Corròla G. и соавт. (2004) провели рандомизированное, двойное слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности экзогенного мелатонина у пациентов старше 12 месяцев, которые страдали умственной отсталостью с и без эпилептических приступов, и у которых были диагностированы расстройства сна-бодрствования. В исследование было включено 32 участника, однако в последующем семеро (28%) были исключены; таким образом исследование завершили 25 человек от 3,6 до 26 лет (средний возраст – 10,5 лет). Отмечено, что 18 из 25 участников исследования страдали эпилептическими приступами. Пациенты получали мелатонин в начальной дозе 3 мг перед ночным сном, в случае отсутствия эффективности доза мелатонина в последующем титровалась до 9 мг перед сном с шагом 3 мг в неделю при условии хорошей переносимости терапии. Применение экзогенного мелатонина хорошо переносилось всеми участниками, авторами не сообщено об НПР, однако не было показано статистически значимого влияния приема экзогенного мелатонина на контроль над эпилептическими приступами [2,96].

Jain C. и соавт. (2015) провели рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое исследование, в которое было включено 11 детей в возрасте от 6 до 11 лет, страдающих эпилепсией (семе-

ро – с фокальными формами, двое – с генерализованными формами, один – с неуточненной формой), но без задержки психомоторного развития. Участники были распределены в группы плацебо и группу приема 9 мг мелатонина, который они получали приблизительно за 30 мин. до укладывания в постель в течение четырех недель. После этого следовала неделя, в течение которой пациенты не получали мелатонин/плацебо. Затем следовало четыре недели приема мелатонина детьми, ранее получавшими плацебо, и наоборот, дети, которые ранее получали мелатонин, получали плацебо. Частота эпилептических приступов регистрировалась в дневнике наблюдения за симптомами родителями или опекунами наблюдаемых детей. Кроме того, пациентам проводилась полисомнография (ПСГ) и электроэнцефалография (ЭЭГ). У четырех пациентов были зарегистрированы НПР (усиление интенсивности головной боли у ребенка с мигренью в анамнезе; бронхит, отит, ажитация и учащенное мочеиспускание). На фоне приема плацебо у двух пациентов зарегистрировано НПР (ажитация, учащенное мочеиспускание). У двух детей отмечено урежение частоты приступов на 50% на фоне приема мелатонина. У восьми пациентов не зарегистрировано приступов во время исследования. Не зарегистрировано нарастание частоты приступов как на фоне приема мелатонина, так и плацебо. Мелатонин снижал латентность ко сну в среднем на 11,4 мин. ($p=0,02$) по сравнению с плацебо, но не влиял на спайковую активность на ЭЭГ или частоту эпилептических приступов. Продолжительность медленно-волнового сна (non-REM-сна) и латентность сна с быстрыми движениями глаз (REM-сна) увеличивались у детей при приеме мелатонина, в то время как длительность REM-сна снижалась. Изменения структуры ночного сна были статистически значимы при приеме мелатонина по сравнению с приемом плацебо. Однако авторы признают, что выборка больных эпилепсией была небольшой, и исследование нуждается в продолжении, чтобы рекомендовать мелатонин к широкому применению в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии, назначаемой дополнительно к получаемым ПЭП [2,97].

Применение экзогенного мелатонина при фармакорезистентной эпилепсии

Шишковидная железа – это сложный нейроэндокринный орган, оказывающий выраженное влияние на функционирование ЦНС, в частности обсуждается противосудорожная активность его основного гормона – мелатонина. Molina-Carballo A. с соавт. (1994) в поисках подтверждений гипотезы о том, что мелатонин обладает ингибирующей функцией в отношении активности ЦНС, измеряли дневные и ночные уровни мелатонина в плазме крови у здоровых детей и детей с фебрильными или эпилептическими судорогами и обнаружили значительные изменения уровня мелатонина днем и ночью во время судорог [98]. В течение следующих нескольких лет авторы на основании данных о том, что мелатонин ингибирует рецепторы к глутамату в головном мозге, а также выработку оксида азота, предположили, что он может оказывать нейропротектив-

ное и антиэксайтотоксическое действие и в 1997 г. успешно применили экзогенный мелатонин в качестве болезнь-модифицирующей терапии у девочки с тяжелой фармакорезистентной инфантильной миоклонической эпилепсией и задержкой психомоторного развития, опубликовав клинический случай. Судорожные приступы у ребенка начались в возрасте 1,5 мес. и не купировались различными комбинациями противосудорожных препаратов, включая вальпроевую кислоту, фенobarбитал, клоназепам, вигабатрин, ламотриджин и клобазам. В возрасте 29 мес. пациентка находилась в прекоматозном состоянии и к лечению был добавлен мелатонин. После 1 мес. терапии мелатонином и фенobarбиталом и в течение года после этого был достигнут контроль над приступами. Однако после снижения дозы мелатонина (по истечении года болезнь-модифицирующей терапии) судороги возобновились, и состояние пациентки улучшилось только после возвращения к схеме терапии ПЭП в комбинации с мелатонином (в клинике оставались только легкая гипотония, расстройство внимания и раздражительность). Изменения в схемах лечения в течение второго года лечения мелатонином, включая отмену фенobarбитала, сразу не обеспечивали должного уровня контроля судорог, однако постепенно состояние ребенка улучшилось и достигнута редукция приступов. В заключении авторы отметили, что мелатонин может играть важную роль в механизмах нейропротекции, что указывает на возможность его использования в других случаях фармакорезистентной эпилепсии [71].

Sarac J. и соавт. (2004) опубликовали пилотное исследование, посвященное эффектам приема мелатонина у двух детей с фармакорезистентной эпилепсией, дебютировавшей в раннем детском возрасте и не поддающейся коррекции различными ПЭП в течение многих лет. Авторы показали, что в ответ на прием 3 мг мелатонина (за 30 мин. до ночного сна) в сочетании с приемом ПЭП на ЭЭГ у обоих детей подавлялась эпилептиформная активность, а также уменьшалось количество эпилептических приступов в клинической картине заболевания. Интересно, что после прекращения приема мелатонина эпилептические приступы появлялись вновь [99].

Uberos J. с соавт. (2011) провели рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивали влияние применения мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии у 10 детей в возрасте от 4 до 10 лет с различными формами фармакорезистентной эпилепсии: 3 – с синдромом Веста; 2 – с синдромом Леннокса-Гасто; 2 – с прогрессирующей миоклонической эпилепсией; 2 – с вторичной эпилепсией на фоне гипоксически-ишемической энцефалопатии; 1 – с эпилепсией на фоне цитомегаловирусной инфекции. В течение одной недели они получали дозу 3 мг плацебо на ночь (перед сном); в течение следующих 3 мес. – плацебо заменялось приемом мелатонина в дозе 3 мг на ночь (перед сном). В конце каждого периода лечения регистрировались следующие показатели: экскреция с мочой метаболита мелатонина – 6-сульфатокси-мелатонина (с интервалами с 09:00 до 21:00 или с 21:00 до 09:00),

а также уровень мелатонина в плазме крови в течение 24 ч (в 01:00, 05:00, 09:00, 13:00, 17:00 и 21:00); актиграфия. Эффективность сна у пациентов, получавших мелатонин, была значительно выше, чем у тех, кто получал плацебо, что проявлялось меньшим количеством ночных пробуждений. Авторы отметили, что при восстановлении периодичности и цикличности появления мелатонина в плазме улучшался контроль над судорожными приступами, а количество приступов в целом уменьшалось. Авторы пришли к выводу, что мелатонин является хорошим регулятором цикла сна-бодрствования для педиатрических пациентов, страдающих труднокурабельной эпилепсией, более того, он улучшает контроль над судорогами [100].

Elkhayat H. с соавт. (2010) в рамках комплексного рандомизированного, двойного-слепого, параллельного исследования проблем, связанного со сном у детей с фармакорезистентной эпилепсией, также изучали влияние экзогенного мелатонина на течение заболевания. Было обследовано 37 детей: 23 ребенка (основная группа) – с фармакорезистентной эпилепсией, 14 детей (группа сравнения) – с контролируемыми припадками. До начала болезнь-модифицирующей терапии мелатонином у детей с фармакорезистентной эпилепсией были более высокие оценки в нескольких категориях (ходьба во время сна, бруксизм и апноэ во сне) по сравнению с группой сравнения. В течение следующих 3 мес. детям из основной группы давали по 3 мг мелатонина за 30 мин. до ночного сна (трем детям доза была снижена до 1,5 мг в связи с учащением приступов). Важно, однако, отметить, что у остальных 20 пациентов (87%) было отмечено снижение частоты и/или тяжести эпилептических приступов. После окончания курса приема мелатонина у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией наблюдалось значительное улучшение по следующим параметрам: устойчивость ко сну, продолжительность сна, латентность сна, частота ночных пробуждений, ходьба во время сна, чрезмерная дневная сонливость, ночной энурез, бруксизм, апноэ во сне; а также по ряду показателей Эпвортовской шкалы дневной сонливости. Таким образом, авторы пришли к заключению, что использование мелатонина у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией не только улучшает многие показатели, связанные со сном, у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, но и влияет на тяжесть и частоту эпилептических приступов [101].

Goldberg-Stern H. и соавт. (2012) провели рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое исследование влияния применения мелатонина у пациентов старше четырех лет с фармакорезистентной эпилепсией, которую они определяли как отсутствие эффекта на частоту эпилептических приступов при приеме трех и более ПЭП. Критериями включения пациентов в исследование были: отсутствие изменения дозы принимаемых ПЭП (терапевтическая стабильность) в течение двух месяцев до включения в исследование; наличие четырех и более эпилептических приступов в течение последних трех недель до включения пациентов в исследование. Всего было рандомизировано 12 пациентов в возрасте от 9 до 32 лет, двое пациентов в дальнейшем

выбыли из исследования, соответственно, пятеро пациентов были в возрасте до 18 лет (дети) и пятеро – в возрасте старше 18 лет (взрослые). Все взрослые, включенные в исследование, имели эпилепсию, дебютировавшую в детстве. Пациенты получали мелатонин в дозе 10 мг/сут. или плацебо на ночь в течение трех недель (1-я стадия исследования). Затем следовал период длительностью одна неделя, когда пациенты не получали мелатонин/плацебо, последующие три недели схема лечения менялась: пациенты, ранее получавшие плацебо, получали мелатонин; а пациенты, ранее получавшие мелатонин, – плацебо (вторая стадия исследования). Общая продолжительность исследования – семь недель. Среднее число эпилептических приступов в день составило 7,75 во время периода приема плацебо и 4,6 во время периода приема мелатонина ($p=0,034$). У трех пациентов показано снижение частоты приступов на 50% от исходной при приеме мелатонина относительно плацебо. Авторами не описаны мелатонин-индуцированные НПР [102].

Применение экзогенного мелатонина при различных формах эпилепсии

McArthur A. с соавт. (1998) провели рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое исследование терапии мелатонином (от 2,5 до 7,5 мг в зависимости от массы тела) нарушений сна при синдроме Ретта. Девяти девочкам от 4 до 17 лет в течение 10 недель проводился 24-часовой мониторинг с использованием актиграфии запястья. В течение первой недели были оценены исходные паттерны сна и бодрствования: по сравнению с контрольной группой отмечено низкое качество сна, длительное засыпание, короткое общее время сна и его фрагментация (около 15 пробуждений за ночь). В течение последующих четырех недель получали лечение мелатонином/плацебо, затем шла неделя «вымывания» препарата из крови, и те, кто получали плацебо, начинали получать мелатонин, и наоборот. По результатам было показано, что мелатонин значительно уменьшал латентность сна (на $19,1 \pm 5,3$ мин., $p < 0,05$). Также важно отметить, что несмотря на то, что вариабельность индивидуальной реакции была высокой, мелатонин, по-видимому, улучшал общее время сна и эффективность сна у пациентов с худшим исходным качеством сна. Авторы пришли к выводу, что 4-недельное введение мелатонина является безопасным и может рассматриваться в качестве терапии нарушений сна при синдроме Ретта, так как не было обнаружено никаких НПР, включая аггравацию эпилептических приступов, однако, долгосрочные эффекты длительного применения мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии в педиатрической практике остаются не достаточно изученными [103].

Myers K. с соавт. (2018) провели рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое исследование, в котором проанализировали изменение характеристик сна при приеме 6 мг мелатонина у 13 детей с синдромом Драве, который в 75% случаев сочетался с нарушениями сна. Авторами не было обнару-

Таблица 1. Применение экзогенного мелатонина в терапии эпилепсии (международный опыт).

Table 1. The use of exogenous melatonin in the treatment of epilepsy (international experience).

Год	Автор	Вид исследования	Заболевание	Выборка	Доза	Эффект	НПР
2004	Gupta M. [89]	Рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое	Эпилепсия (Клобазам-контролируемая)	28 (31) детей от 3 до 12 лет	3-9 мг	+ (качество сна)	—
2004	Gupta M. [91]	Рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое	Эпилепсия (Вальпроат-контролируемая)	30 (31) детей от 3 до 12 лет	3-9 мг	+ (качество жизни)	—
2005	Gupta M. [92]	Рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое	Эпилепсия (Вальпроат-контролируемая)	30 (31) детей от 3 до 12 лет	3-9 мг	+ (качество сна)	—
2005	Hancock E. [95]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное	Эпилепсия, ассоциированная с туберозным склерозом	8 пациентов от 18 месяцев до 31 года	5/10 мг	— (качество сна) — (качество жизни)	—
2004	Coppola G. [96]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое	Умственная отсталость с (18 из 25 пациентов) / без эпилептических припадков	25 (32) пациентов от 12 месяцев до 26 лет	3-9 мг	— (контроль над припадками)	—
2015	Jain C. [97]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое	Эпилепсия	11 детей от 6 до 11 лет	9 мг	+ (качество сна)	+
1997	Molina-Carballo A. [71]	Клинический случай	Фармакорезистентная инфантильная миоклоническая эпилепсия и задержка психомоторного развития	Один ребенок с 1,5 месяцев (в течение двух лет)	3-30 мг	+ (контроль над припадками)	—
2004	Saracz J. [99]	Клинический случай	Фармакорезистентная эпилепсия	2 ребенка	3 мг	+ (улучшение ЭЭГ картины)	—
2011	Uberos J. [100]	Рандомизированное, двойное-слепое, параллельное, плацебо-контролируемое	Фармакорезистентная эпилепсия	10 пациентов от 4 до 10 лет	3 мг	+ (качество сна) + (контроль над припадками)	Нет данных
2010	Elkhayat H. [101]	Рандомизированное, двойное-слепое, параллельное	Фармакорезистентная эпилепсия	37 детей	3 мг (1,5 мг)	+ (качество сна) + (контроль над припадками)	+
2012	Goldberg-Stern H. [102]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое	Фармакорезистентная эпилепсия	10 пациентов от 9 до 32 лет	10 мг	+ (контроль над припадками)	—
1998	McArthur A. [103]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое	Синдром Ретта	9 девочек от 4 до 17 лет	2,5-7,5 мг	+ (качество сна)	—
2018	Myers K. [104]	Рандомизированное, двойное-слепое, кросс-секционное, плацебо-контролируемое	Синдром Драве	13 детей	6 мг	+ (качество сна)	Нет данных

жено статистически значимых различий между показателями ночного сна, включая вторичные пробуждения после засыпания, по данным актиграфии до и после применения мелатонина. Однако, согласно опросу лиц, обеспечивающих уход за пациентами, из 11 детей, у которых были отмечены статистически значимые клинические различия по сравнению с исходным состоянием (до начала исследования), у восьми пациентов были явные улучшения при приеме мелатонина. Также интересно, что по сравнению с пациентами контрольной группы у пациентов с синдромом Драве значительно увеличился общий сон ($p=0,002$) [104].

Нами также было проанализировано два мета-анализа Brigo F. и соавт. (2016) [2] и Jain S. и соавт. (2013) [105]; часть исследований, описанных выше, вошли в данные мета-анализы. Основным выводом этих мета-анализов является невозможность сравнить результаты исследований между собой ввиду малочисленности и разрозненности выборок по возрасту и числу пациентов, форме эпилепсии, дизайну исследований и дозе экзогенного мелатонина.

В таблице 1 мы систематизировали и обобщили результаты доступных исследований. Противоречивость результатов ранее проведенных исследований эффективности и безопасности экзогенного мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии и различный подход к дизайну эксперимента, включая подход к формированию выборки пациентов, а также выбор анализируемых параметров, не позволяют в полной мере сравнить результаты исследований между собой. До сегодняшнего дня отсутствуют крупные, спланированные по единому дизайну мультицентровые рандомизированные исследования, позволяющие достоверно установить роль экзогенного мелатонина в патогенезе эпилепсии и возможность его применения в качестве болезнь-модифицирующей терапии различных форм заболевания у детей и взрослых.

Обсуждение / Discussion

Несмотря на противоречивость проанализированных нами исследований, следует отметить сохраняющийся интерес ученых и клиницистов к вопросу о влиянии экзогенного мелатонина на порог судорожной готовности. Антikonвульсантный эффект мелатонина был показан на многих животных моделях, что подробно освещено в обзорах Banach M. с соавт. (2011) [106], а также Tchekalarova J. с соавт. (2015) [107]. Проконвульсантные эффекты мелатонина на животных моделях описаны в единичных случаях. При этом сами авторы объясняют такой эффект либо отличным от остальных подобного рода исследований дизайном своего эксперимента (так, например, в 2005 г. Stewart L. S. и Leung L. S. при введении не мелатонина, а антагонистов его рецепторов пришли к выводу, что частота судорог увеличилась не за счет увеличения концентрации мелатонина, а за счет ослабляющего влияния Mel1b рецепторов на ГАМКергическую нейротрансмиссию) [108]), либо различными видами применяемых животных моделей и временем суток

при приготовлении среза [109]. Проецирование полученных на животных моделях данных на человека заставляет задуматься о целесообразности применения экзогенного мелатонина в зависимости от формы эпилепсии у пациента, то есть наличия непосредственной связи возникновения эпилептических приступов с изменениями циркадианного ритма, с депривацией сна и другими нарушениями, или с возникновением приступов непосредственно во время сна.

Еще один кластер исследований, которые важно осветить, обсуждая данную тему, – это про- и противоконвульсантные эффекты эндогенного мелатонина у человека. Так, Schapel G. J. и соавт. (1995) продемонстрировали проконвульсантный эффект эндогенного мелатонина, доказав, что флюктуация его уровня в цикле «сон-бодрствование» коррелирует с эпилептической активностью у пациентов с комплексными фокальными эпилептическими приступами [110]. Также Sandyk R. и соавт. (1992) отметили, что повышение уровня мелатонина в плазме в ночное время суток ассоциировано с большим риском развития ночных эпилептических приступов [111]. Однако Yal'yn O. и соавт. (2006) получили противоположные результаты, показав, что уровень мелатонина и его циркадианный ритм не различаются у пациентов с ночными и дневными комплексными фокальными приступами, тем самым объяснив, что выработка эндогенного мелатонина сама по себе не может приводить к развитию приступов [112]. Антikonвульсантный эффект эндогенного мелатонина был впервые описан Fauteck и соавт. (1995, 1999), которые предположили, что он может подавлять нейронную эпилептическую активность через специфические неокортикальные мелатонинергические рецепторы, а также что мелатонин увеличивает высвобождение пролактина, который усиливает ГАМК-ергическую нейротрансмиссию [72,113]. Так как метаболиты многих ПЭП могут быть прооксидантными агентами с токсическим эффектом на ЦНС, то повышение оксидативного стресса и нарушение эндогенной антиоксидантной системы, в т.ч. у пациентов с низким уровнем эндогенного мелатонина, может агgravировать судорожную активность [114]. С патогенетической точки зрения, при приеме ПЭП эндогенный мелатонин за счет своих антиоксидантных свойств [107] не только сам может играть роль антikonвульсанта, но и быть нейропротектором.

Возвращаясь к вопросу о целесообразности применения экзогенного мелатонина в зависимости от формы эпилепсии, обратим внимание на исследование Manni R. и соавт. (2016), посвященное определению хронотипа у пациентов с эпилепсией в зависимости от формы эпилепсии и выработки эндогенного мелатонина. Секреция эндогенного мелатонина была ниже у пациентов с фокальной эпилепсией и в группе контроля по сравнению с пациентами с идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсией. Авторы высказали гипотезу, что особенности паттерна секреции эндогенного мелатонина играют роль в формировании поведенческого хронотипа пациента, страдающего эпилепсией [115].

Заключение / Conclusion

Проведенные рандомизированные, двойные-слепые, плацебо-контролируемые клинические исследования эффективности и безопасности применения экзогенного мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии у детей и взрослых немногочисленны и выполнены на небольших группах пациентов. Дизайн исследований значительно отличается по форме эпилепсии, возрасту пациентов, продолжительности терапии и дозе экзогенного мелатонина (от 0,5 мг до 12 мг/сут.), что не позволяет в настоящее время рекомендовать мелатонин к широкому применению в повседневной клинической практике эпилептолога. В то же время получение новых знаний, включая экспериментальные исследования на животных моделях и новые клинические исследования, может расширить перспективу применения экзогенного мелатонина в качестве болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии.

Важно отметить, что исходя из уже имеющихся на сегодняшний день данных, определить оптимальную для пациентов, страдающих эпилепсией, суточную дозу эк-

зогенного мелатонина и рекомендовать ее для применения в клинической практике достаточно сложно, поскольку такая болезнь-модифицирующая терапия заболевания будет требовать индивидуального подхода к каждому пациенту. Возможно, применение экзогенного мелатонина становится новым интересным направлением бурно развивающейся новой отрасли медицинской науки — персонализированной медицины, однако ключ к разгадке, как достичь баланса между проконвульсантным и антиконвульсантным эффектами экзогенного мелатонина, еще только предстоит найти.

Дополнительная информация

Зарегистрированные на территории РФ лекарственные средства с активным действующим веществом мелатонин в показаниях к медицинскому применению имеют десинхроноз и нарушения сна у взрослых с 18 лет. Применение с иными целями, а также у детей является применением по параметрам, не утвержденным государственными регулирующими органами (off label).

Литература:

- Парфенова Е.В., Ридер Ф.К., Герсамян А.Г. Стигматизация пациентов с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (1S): 78-83. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-78-83.
- Brigo F., Igwe S.C., Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11 (8): CD006967. DOI: 10.1002/14651858.CD006967.pub4.
- Авакян Г.Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (4): 46-49. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021
- Авакян Г.Н. Эпидемиология эпилепсии и оптимизация медикаментозной терапии фокальных эпилепсий. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (5): 3-5.
- Крицкая Ю.А., Шнайдер Н.А., Ширшов Ю.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в Забайкалье. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012; 4 (1): 23-28.
- Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. Эпидемиология эпилепсии в России. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2006. 1: 3-7.
- Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Sadykova A.V., Sharavii L.K., Shulmin A.V., Shapovalova E.A., Pilyugina M.S., Darsavelidze O.K. Epidemiological studies on epilepsy in Siberia. *Medical Health and Science Journal*. 2011; 6: 35-42. DOI: 10.15208/mhsj.2011.105.
- Петрухин А.С. и соавт. Эпилептология детского возраста. *Руководство для врачей*. 2000; 624 с. 2000; 624 с.
- Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсия и судорожные состояния у детей. *Руководство для врачей*. 1999; 656 с.
- Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991; 32: 429-45. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb04675.x.
- McDonald B.K., Johnson A.L., Goodridge D.M., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Annals of Neurology*. 2000; 48 (6): 833-841. DOI: 10.1002/1531-8249(200012)48:6<833::AID-ANA3>3.0.CO;2-U.
- Kwan P., Sander J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004; 75: 1376-1381. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045690.
- Власов П.Н. Перспективы применения новых противозипилептических препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; 7 (4): 40-49. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045690.
- Сокова Е.А., Архипов В.В., Чилова Р.А., Демидова О.А., Проклова Г.Ф., Пикуза Т.В. Эффективность и безопасность противозипилептических лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского назначения*. 2018; 8 (2): 72-76. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76.
- Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Зырянов С.К., Дмитренко Д.В., Шаловалова Е.А., Веселова О.Ф., Шилкина О.С., Журавлев Д.А. Использование регистра пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами для анализа побочных эффектов противозипилептических препаратов. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 2: 1-6. DOI: https://elibrary.ru/item.asp?id=25869777.
- Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в вопросах и ответах: Брошюра для специалистов здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2014/12/2/1417522012.38688-1-10261.pdf>. Дата обращения: 16.11.2018.
- Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G., Moshé S.L., Perucca E., Wiebe S., French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): 1069-1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Прокопенко С.В., Народова В.В., Дмитренко Д.В. Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. 17 (3): 207-216. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-207-216.
- Picot M.C., Baldy-Moulinier M., Daurès J.P., Dujols P., Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008; 49 (7): 1230-1238. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x.
- Laxer K.D., Trinka E., Hirsch L.J., Cendes F., Langfitt J., Delanty N., Resnick T., Benbadis S.R. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 2014; 37: 59-70. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.05.031.
- Прусаков В.Ф., Белоусова М.В. Особенности социально-психологической адаптации детей и подростков, больных эпилепсией. *Казанский медицинский журнал*. 2008; 89 (3): 347-349.
- Григорьева И.В., Докукина Т.В., Махров М.М., Хлебоказов Ф.П. Основные психотерапевтические задачи в процессе дестигматизации пациентов с эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5(4): 10-12.

23. Соснина В.Г., Сарайкин Д.М., Липатова Л.В. Гендерные различия «Я»-функционирования сексуальности у больных эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (1S): 25-30. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-25-30.
24. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 3: 15-20. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-3-15-20.
25. Barker-Haliski M.L., Friedman D., French J.A., White H.S. Disease modification in epilepsy: from animal models to clinical applications. *Drugs*. 2015; 75 (7): 749-767. DOI: 10.1007/s40265-015-0395-9.
26. Narodova E.A., Shnayder N.A., Narodova V.V., Dmitrenko D.V., Artyukhov I.P. The Role of Non-Drug Treatment Methods in the Management of Epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8 (1): 9-14. DOI: 10.21103/Article8(1)_BR.
27. Jones N.C. Disease-Modification in Epilepsy by Nonpharmacological Methods. *Epilepsy Curr*. 2018; 18 (1): 45-46. DOI: 10.5698/1535-7597.18.1.45.
28. Loscher W., Gernert M., Heinemann U. Cell and gene therapies in epilepsy – promising avenues or blind alleys? *Trends Neurosci*. 2008; 31 (2): 62-73.
29. Loscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*. 2002; 23 (3): 113-118.
30. Данилова Т.В., Хасанова Т.В., Камалов И.Р. Постинсультная эпилепсия: предикторы, факторы риска, клинические варианты, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4 (1): 82-87. DOI: 10.14412/2074-2711-2012-367.
31. Липатова Л.В., Серебряная Н.Б., Сивакова Н.А. Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (1S): 38-45. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45.
32. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Авакян Г.Н., Юцкова Е.В. Возможности применения ноотропных препаратов в комплексном лечении эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5 (2): 24-30.
33. Щедеркина И.О., Орлова К.А., Колтунов И.Е., Орлова Е.М., Корнеев Д.Ю., Выхристюк О.Ф. Сложности дифференциальной диагностики эпилептических и гипокальциемических судорог у детей и подростков. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (1S): 66-74. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-66-74.
34. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Иммуный ответ, воспаление и иммуномодулирующая терапия при эпилепсии. *Медицинский совет*. 2009; 2: 19-23.
35. Студеникин В.М., Турсунжуаева С.Ш., Звонкова Н.Г., Шелковский В.И., Кузенкова Л.М., Пак Л.А. Альтернативные и дополнительные методы фармакотерапии эпилепсии. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; 13: 10-15.
36. Brzezinski A. Melatonin in humans. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336 (3): 186-195. DOI: 10.1056/NEJM199701163360306.
37. Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А., Авакян Г.Г., Лагутин Ю.В., Саркисян К.В., Делгер Л.Б. Состояние циркадного эпифизарного хроногормона при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5 (4): 39-40.
38. Donohue S.J., Roseboom P.H., Illnerova H., Weller J.L., Klein D.C. Human hydroxyindole-O-methyltransferase: presence of LINE-1 fragment in a cDNA clone and pineal mRNA. *DNA Cell Biol*. 1993; 12: 715-727. DOI: 10.1089/dna.1993.12.715.
39. Klein D.C., Coon S.L., Roseboom P.H., Weller J.L., Bernard M., Gastel J.A., Zatz M., Iuvone P.M., Rodriguez I.R., Bégay V., Falcón J., Cahill G.M., Cassone V.M., Baler R. The melatonin rhythm-generating enzyme: molecular regulation of serotonin N-acetyltransferase in the pineal gland. *Recent Prog Horm Res*. 1997; 52: 307-358. PubMed PMID: 9238858.
40. Stewart L.S. Endogenous melatonin and epileptogenesis: facts and hypothesis. *Int J Neurosci*. 2001; 107 (1-2): 77-85. PubMed PMID: 11328683.
41. Baxendale S., O'Sullivan J., Heaney D. Bright light therapy as an add on treatment for medically intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012; 24 (3): 359-364. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.04.123.
42. Наумов А.В., Коных Е.А. Мелатонин: медико-биологические функции. *Проблемы здоровья и экологии*. 2011; 3 (29): 132-136.
43. The CLIC Consortium Electronic Journal Project. [Electronic resource]. URL: http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/s_thipayang/intro.html. Accessed: 12.01.2019.
44. Klein D.C. Photoneural regulation of the mammalian pineal gland. *Ciba found Symp*. 1985; 117: 38-56. DOI: 10.1002/978047020981.ch4.
45. Hatonen T. The impact of light on the secretion of melatonin in humans. *Academic dissertation*. 2000; 79 p.
46. Everipedia (page about melatonin). [Electronic resource]. URL: https://everipedia.org/wiki/lang_en/Melatonin/#history. Accessed: 20.01.2019.
47. «Hormone Pills Aid Sleep». The Associated Press via The New York Times. 1994. March. P: C00008.
48. Beardsley T. Melatonin Mania: Separating the facts from the hype. *Scientific American*. April 1996; 1.
49. Cortesi F., Giannotti F., Ivanenko A., Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med*. 2010; 11 (7): 659-664. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.01.010.
50. Weiss M.D., Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments. *CNS Drugs*. 2010; 24 (10): 811-828. DOI: 10.2165/11538990-000000000-00000.
51. Escames G., Acuña-Castroviejo D. Melatonin, synthetic analogs, and the sleep/wake rhythm. *Rev Neurol*. (in Spanish). 2009; 48 (5): 245-254. PubMed PMID: 19263393.
52. Dahlitz M., Alvarez B., Vignau J., English J., Arendt J., Parkes J.D. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet*. 1991; 337 (8750): 1121-1124. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92787-3.
53. Claustrat B., Brun J., David M., Sassolas G., Chazot G. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry*. 1992; 32 (8): 705-711. DOI: 10.1016/0006-3223(92)90300-O.
54. Herxheimer A., Waterhouse J. The prevention and treatment of jet lag. *BMJ*. 2003; 326 (7384): 296-297. PubMed PMID: 12574022.
55. Herxheimer A. Jet lag. *BMJ Clin Evid*. 2014; 29: 2303. PubMed PMID: 24780537.
56. Слизкова Ю.Б., Брюзгин В.А. Коррекция расстройств сна у сотрудников МЧС: результаты применения мелатонина пролонгированного действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (1): 67-70. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1-67-70.
57. Eolkard S., Arendt J., Clark M. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? *Some preliminary findings*. *Chronobiol Int* 1993; 10: 315-320. PubMed PMID: 8261530.
58. Sharkey K.M., Eogg L.E., Eastman C.I. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *J Sleep Res* 2001; 10: 181-192. DOI: 10.1046/j.1365-2869.2001.00256.x.
59. Melatonin. Monograph. *Altern Med Rev*. 2005; 10 (4): 326-336. PubMed PMID: 16366741.
60. Котова О.В. Роль мелатонина в лечении депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3 (2): 85-88. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-153.
61. Прохорова С.В., Максимова Т.Н. Опыт применения пролонгированного мелатонина для терапии нарушений сна при депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7 (3): 46-50. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-3-46-50.
62. Claustrat B., Brun J., Geoffriau M., Zaidan R., Mallo C., Chazot G. Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia*. 1997; 17 (4): 511-517. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1997.1704511.x.
63. Nagtegaal J.E., Smits M.G., Swart A.C., Kerkhof G.A., van der Meer Y.G. Melatonin-responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache*. 1998; 38 (4): 303-307. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1998.3804303.x.
64. Peres M.F., Zukerman E., da Cunha Tanuri F., Moreira F.R., Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*. 2004; 63 (4): 757. DOI: 10.1212/01.WNL.0000134653.35587.24.
65. Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M., Melis G.B., Facchinetti F., Malmusi S., Volpe A. Effect of exogenous metatonin on vascular reactivity and nitric oxide in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol*. 2001; 54 (2): 261-266. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01204.x.
66. Wakatsuki A., Okatani Y., Ikenoue N. et al. Effects of short-term melatonin administration on lipoprotein metabolism in normolipidemic postmenopausal women. *Maturitas*. 2001; 38: 171-177. DOI: 10.1016/S0378-5122(00)00221-8.

67. Wirz-Justice A. Melatonin: a new wonder drug? Praxis (Bern 1994) (in German). 1996; 85 (42): 1332-1336. PubMed PMID: 8966432.
68. No authors listed. Melatonin: interesting, but not miraculous. *Prescrire Int.* 1998; 7 (38): 180-187. PMID: 10848053.
69. Antion-Tay F. Melatonin: effects on brain function. *Advances in Biochemical Psychopharmacology.* 1974; 11: 315-324. PubMed PMID: 4367648.
70. Jan J.E., O'Donnell M.E. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *Journal of Pineal Research.* 1996; 21 (4): 193-199. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1996.tb00286.x.
71. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Reiter R.J., Sánchez-Forte M., Moreno-Madrid F., Rufo-Campos M., Molina-Font J.A., Acuña-Castroviejo D. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *Journal of Pineal Research.* 1997; 23 (2): 97-105. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1997.tb00341.x.
72. Fauteck J., Schmidt H., Lerchl A., Kurlmann G., Wittkowski W. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept.* 1999; 8 (1-2): 105-110. DOI: 10.1159/000014577.
73. Niles L.P., Pickering D.S., Arciszewski M.A. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *Journal of Neural Transmission.* 1987; 70 (1-2): 117-124. PubMed PMID: 3668517.
74. Acuna-Castroviejo D., Lowenstein P.R., Rosenstein R., Cardinali D.P. Diurnal variations of benzodiazepine binding in rat cerebral cortex: disruption by pinealectomy. *Journal of Pineal Research.* 1986; 3 (2): 101-109. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1986.tb00732.x.
75. Munoz-Hoyos A., Sanchez-Forte M., Molina-Carballo A., Escames G., Martin-Medina E., Reiter R.J., Molina-Font J.A., Acuña-Castroviejo D. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *Journal of Child Neurology.* 1998; 13 (10): 501-509. DOI: 10.1177/088307389801301007.
76. Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N. Melatonin inhibits ironinduced epileptic discharges in rats by suppressing peroxidation. *Epilepsia.* 1998; 39 (3): 237-243. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01367.x.
77. Sheldon S.H. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet.* 1998; 351 (9111): 1254. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)79321-1.
78. Rufo-Campos M. Melatonin and epilepsy. *Rev Neurol.* (in Spanish). 2002; 35 (1): 51-58. PubMed PMID: 12373656.
79. Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А., Авакян Г.Г., Лагутин Ю.В., Авакян Г.Н. Эпилепсия и гормон эпифиза: современное состояние проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2011; 3 (4): 22-27. <https://www.epilepsia.ru/jour/article/view/234/262>.
80. Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А. Изучение основного регулятора циркадианной системы при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2014; 6 (4): 67-71.
81. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Shnayder N.A., Artyukhov I.P., Dmitrenko D.V., Yuryeva E.A. Advances in the management of sleep disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine.* 2018; 8 (2): 108-114. DOI: 10.21103/Article8(2)_RA3.
82. Авакян Г.Н., Денисова С.В., Олейникова О.М., Курбанова С.А. Роль циркадных факторов и мелатонина в возникновении эпилептических пароксизмов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007; 107 (9): 85-92. PubMed PMID: 18686374.
83. Котов А.С. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013; 5 (1S): 45-51. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2489.
84. Белоусова Е.Д. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции: в фокусе – перампанел. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2016; 8 (3): 6-10. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.3.006-010.
85. Shilkina O., Artyukhov I., Moskaleva P., Strotskaya I., Shnayder N. Cognitive disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine.* 2017; 7 (1): 9-14. DOI: 10.21103/Article7(1)_RA1.
86. Malow B.A., Vaughn B.V. Treatment of sleep disorders in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2002; 3 (5S): 35-37. DOI: 10.1016/S1525-5050(02)00507-3.
87. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Artyukhov I.P., Strotskaya I.G., Dmitrenko D.V., Shnayder N.A. Nonpsychotic psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine.* 2017; 7 (2): 85-90. DOI: 10.21103/Article7(2)_RA1.
88. Усюкина М.В., Корнилова С.В., Лаврушич М.В. Клинико-психопатологические особенности органического расстройства личности в связи с эпилепсией. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2018; 1: 49-55.
89. Gupta M., Gupta Y.K., Aneja A.S., Kohli K. Effects of add-on melatonin on sleep in epileptic children on carbamazepine monotherapy: a randomized placebo controlled trial. *Sleep and Biological Rhythms.* 2004; 2: 215-9. DOI: 10.1111/j.1479-8425.2004.00146.x.
90. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal S., Aneja S., Kalaivani M., Kohli K. Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia.* 2004; 45 (12): 1636-1639. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.17604.x.
91. Gupta M., Aneja S., Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (3): 316-321. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.01.012.
92. Gupta M., Aneja S., Kohli K. Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol.* 2005; 20 (2): 112-115. DOI: 10.1177/08830738050200020501.
93. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal S., Aneja S., Kohli K. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect on glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 58 (5): 542-547. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02210.x.
94. Solowiej E., Sobaniec W. The effect of antiepileptic drug therapy on antioxidant enzyme activity and serum lipid peroxidation in young patients with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol.* (in Polish). 2003; 37 (5): 991-1003. PubMed PMID: 15174247.
95. Hancock E., O'Callaghan F., Osborne J.P. Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology.* 2005; 20 (1): 78-80. DOI: 10.1177/08830738050200011302.
96. Coppola G., Iervolino G., Mastrosimone M., La Torre G., Ruiu F., Pascotto A. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev.* 2004; 26 (6): 373-376. DOI: 10.1016/S0387-7604(03)00197-9.
97. Jain S.V., Horn P.S., Simakajornboon N., Beebe D.W., Holland K., Byars A.W., Glauser T.A. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med.* 2015; 16 (5): 637-644. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.01.005.
98. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Rodríguez-Cabezas T., Acuña-Castroviejo D. Day-night variations in melatonin secretion by the pineal gland during febrile and epileptic convulsions in children. *Psychiatry Res.* 1994; 52 (3): 273-283. DOI: 10.1016/0165-1781(94)90073-6.
99. Saracz J., Rosdy B. Effect of melatonin on intractable epilepsies. *Orv Hetil.* (in Hungarian). 2004; 145 (51): 2583-2587. PubMed PMID: 15715292.
100. Ueberos J., Augustin-Morales M.C., Molina Carballo A., Florido J., Narbona E., Muñoz-Hoyos A. Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. *J Pineal Res.* 2011; 50 (2): 192-196. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00828.
101. Elkhayat H.A., Hassanein S.M., Tomoum H.Y., Abd-Elhamid I.A., Asaad T., Elwakkad A.S. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2010; 42 (4): 249-254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.11.002.
102. Goldberg-Stern H., Oren H., Peled N., Garty B.Z. Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy: a pilot study. *J Child Neurol.* 2012; 27 (12): 1524-1528. DOI: 10.1177/0883073811435916.
103. McArthur A.J., Budden S.S. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol.* 1998; 40 (3): 186-192. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb15445.x.
104. Myers K.A., Davey M.J., Ching M., Ellis C., Grinton B.E., Roten A., Lightfoot P.A., Scheffer I.E. Randomized Controlled Trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Dravet Syndrome: The DREAMS Study. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14 (10): 1697-1704. DOI: 10.5664/jcs.m.7376.

105. Jain S., Besag F.M. Does melatonin affect epileptic seizures? *Drug Saf.* 2013; 36 (4): 207-215. DOI: 10.1007/s40264-013-0033-y.
106. Banach M., Gurdziel E., Jędrzych M., Borowicz K.K. Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacol Rep.* 2011; 63 (1): 1-11. PubMed PMID: 21441606.
107. Tchekalarova J., Moyanova S., Fusco A.D., Ngomba R.T. The role of the melatonergic system in epilepsy and comorbid psychiatric disorders. *Brain Res Bull.* 2015; 119 (Pt A): 80-92. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.08.006.
108. Stewart L.S., Leung L.S. Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold. *Epilepsia.* 2005; 46 (4): 473-480. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.30204.x.
109. Musshoff U., Speckmann E.J. Diurnal actions of melatonin on epileptic activity in hippocampal slices of rats. *Life Sci.* 2003; 73 (20): 2603-2610. DOI: 10.1016/S0024-3205(03)00614-3.
110. Schapel G.J., Beran R.G., Kennaway D.L., McLoughney J., Matthews C.D. Melatonin response in active epilepsy. *Epilepsia.* 1995; 36 (1): 75-78. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01669.x.
111. Sandyk R., Tsagas N., Anninos P.A. Melatonin as a proconvulsive hormone in humans. *Int J Neurosci.* 1992; 63 (1-2): 125-135. PubMed PMID: 1342024.
112. Yalın O., Arman F., Erdoğan F., Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav.* 2006; 8 (3): 542-546. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.12.015.
113. Fauteck J.D., Bockmann J., Böckers T.M., Wittkowski W., Köhling R., Lücke A., Straub H., Speckmann E.J., Tuxhorn I., Wolf P., et al. Melatonin reduces low-Mg²⁺ epileptiform activity in human temporal slices. *Exp Brain Res.* 1995; 107 (2): 321-5. PubMed PMID: 8773250.
114. Yüksel A., Cengiz M., Seven M., Ulutin T. Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2000; 11 (1): 73-81. PubMed PMID: 10851665.
115. Manni R., De Icco R., Cremascoli R., Ferrera G., Furia F., Zambrelli E., Canevini M.P., Terzaghi M. Circadian phase typing in idiopathic generalized epilepsy: Dimlight melatonin onset and patterns of melatonin secretion-Semicurves findings in adult patients. *Epilepsy Behav.* 2016; 61: 132-137. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.05.019.

References:

1. Parfenova E.V., Rider F.K., Gersamia A.G. Stigmatization of patients with epilepsy. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2017; 9 (1S): 78-83. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-78-83.
2. Brigo F., Igwe S.C., Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11 (8): CD006967. DOI: 10.1002/14651858.CD006967.pub4.
3. Avakyan G.N. Modern epileptology. Problems and Solutions. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2014; 6 (4): 46-49. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021.
4. Avakyan G.N. Epidemiology of epilepsy and optimization of drug therapy for focal epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2014; 6 (5): 3-5.
5. Kritskaya Yu.A., Shnayder N.A., Shirshov Yu.A. Clinical and epidemiological characteristics of epilepsy in Transbaikalia. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2012; 4 (1): 23-28.
6. Guecht A.B., Milchakova L.E., Churilin Yu.Y. Epidemiology of epilepsy in Russia. *J Nevrologiya i psihiatriya* (in Russ.). 2006; 1: 3-7.
7. Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Sadykova A.V., Sharavii L.K., Shulmin A.V., Shapovalova E.A., Pilyugina M.S., Darsavelidze O.K. Epidemiological studies on epilepsy in Siberia. *Medical Health and Science Journal.* 2011; 6: 35-42. DOI: 10.15208/mhsj.2011.105.
8. Petruhin A.S. et al. Childhood Epilepsy. *A guide for doctors.* (in Russ.). 2000; 624 c.
9. Temin P.A., Nikanorova M.Yu. Epilepsy and convulsions in children. *A guide for doctors.* (in Russ.). 1999; 656 c.
10. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia.* 1991; 32: 429-45. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb04675.x.
11. McDonald B.K., Johnson A.L., Goodridge D.M., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Annals of Neurology.* 2000; 48 (6): 833-841. DOI: 10.1002/1531-8249(200012)48:6<833::AID-ANA3>3.0.CO;2-U.
12. Kwan P., Sander J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2004; 75: 1376-1381. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045690.
13. Vlasov P.N. Prospects for the use of new antiepileptic drugs. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2015; 7 (4): 40-49. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045690.
14. Sokova E.A., Arkhipov V.V., Chilova R.A., Demidova O.A., Proklova G.F., Pikuza T.V. Efficacy and safety of antiepileptic drugs in pregnant women: pharmacogenetic aspects. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo naznacheniya* (in Russ.). 2018; 8 (2): 72-76. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76.
15. Shnayder N.A., Bochanova E.N., Zyryanov S.K., Dmitrenko D.V., Shapovalova E.A., Veselova O.F., Shilkina O.S., Zhuravlev D.A. Using a register of patients with epilepsy and epileptic syndromes to analyze the side effects of antiepileptic drugs. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* (in Russ.). 2016; 2: 1-6. DOI: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25869777>.
16. Monitoring of drug safety in questions and answers: Brochure for health care professionals [Electronic resource]. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/upload/images/2014/12/2/1417522012.38688-1-10261.pdf>. Accessed: 16.11.2018.
17. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G., Moshé S.L., Perucca E., Wiebe S., French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010; 51 (6): 1069-1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
18. Narodova E.A., Shnayder N.A., Prokopenko S.V., Narodova V.V., Dmitrenko D.V. Epidemiology of pharmacoresistant epilepsy in adults. *Byulleten sibirskoy meditsiny / Bulletin of Siberian Medicine* (in Russ.). 2018; 17 (3): 207-216. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-207-216.
19. Picot M.C., Baldy-Moulinier M., Daurès J.P., Dujols P., Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia.* 2008; 49 (7): 1230-1238. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x.
20. Laxer K.D., Trinka E., Hirsch L.J., Condes F., Langfitt J., Delanty N., Resnick T., Benbadis S.R. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014; 37: 59-70. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.05.031.
21. Prusakov V.F., Belousova M.V. Features of the socio-psychological adaptation of children and adolescents with epilepsy. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* (in Russ.). 2008; 89 (3): 347-349.
22. Grigoryeva I.V., Dokukina T.V., Makhrov M.M., Khlebokazov F.P. The main psychotherapeutic tasks in the process of destigmatization of patients with epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2013; 5(4): 10-12.
23. Sosnina V.G., Saraykin D.M., Lipatova L.V. Gender differences in sexuality Ego-functioning in patients with epilepsy. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2018; 10 (1S): 25-30. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-25-30.
24. Dmitrenko D.V., Shnaider N.A., Govorina Yu.B., Murav'eva A.V. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2015; 3: 15-20. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-3-15-20.
25. Barker-Haliski M.L., Friedman D., French J.A., White H.S. Disease modification in epilepsy: from animal models to clinical applications. *Drugs.* 2015; 75 (7): 749-767. DOI: 10.1007/s40265-015-0395-9.

26. Narodova E.A., Shnayder N.A., Narodova V.V., Dmitrenko D.V., Artyukhov I.P. The Role of Non-Drug Treatment Methods in the Management of Epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8 (1): 9-14. DOI: 10.21103/Article8(1)_BR.
27. Jones N.C. Disease-Modification in Epilepsy by Nonpharmacological Methods. *Epilepsy Curr*. 2018; 18 (1): 45-46. DOI: 10.5698/1535-7597.18.1.45.
28. Loscher W., Gernert M., Heinemann U. Cell and gene therapies in epilepsy – promising avenues or blind alleys? *Trends Neurosci*. 2008; 31 (2): 62-73.
29. Loscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*. 2002; 23 (3): 113-118.
30. Danilova T.V., Khasanova T.V., Kamalov I.R. Post-stroke epilepsy: predictors, risk factors, clinical options, treatment. *Nevrologiya, nejrropsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2012; 4 (1): 82-87. DOI: 10.14412/2074-2711-2012-367.
31. Lipatova L.V., Serebryanaya N.B., Sivakova N.A. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy. *Nevrologiya, nejrropsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2018; 10 (1S): 38-45. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45.
32. Badalyan O.L., Savenkov A.A., Avakyan G.N., Yutskova E.V. The possibility of using nootropic drugs in the complex treatment of epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2013; 5 (2): 24-30.
33. Shchederkina I.O., Orlova K.A., Koltunov I.E., Orlova E.M., Korneyev D.Yu., Vykhristyuk O.F. Difficulties of differential diagnosis of epileptic and hypocalcemic convulsions in children and adolescents. *Nevrologiya, nejrropsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2018; 10 (1S): 66-74. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-66-74.
34. Boldyreva S.R., Ermakov A.Yu. Immune response, inflammation and immunomodulatory therapy for epilepsy. *Meditsinskiy sovet* (in Russ.). 2009; 2: 19-23.
35. Studenikin V.M., Tursunkhuzhayeva S.Sh., Zvonkova N.G., Shelkovskiy V.I., Kuzenkova L.M., Pak L.A. Alternative and additional methods of pharmacotherapy for epilepsy. *Effektivnaya farmakoterapiya* (in Russ.). 2012; 13: 10-15.
36. Brzezinski A. Melatonin in humans. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336 (3): 186-195. DOI: 10.1056/NEJM199701163360306.
37. Avakyan G.N., Oleynikova O.M., Kareva E.N., Bogomazova M.A., Avakyan G.G., Lagutin Yu.V., Sarkisyan K.V., Delger L.B. State of the circadian epiphyseal chronogormone with epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2013; 5 (4): 39-40.
38. Donohue S.J., Roseboom P.H., Illnerova H., Weller J.L., Klein D.C. Human hydroxyindole-O-methyltransferase: presence of LINE-1 fragment in a cDNA clone and pineal mRNA. *DNA Cell Biol*. 1993; 12: 715-727. DOI: 10.1089/dna.1993.12.715.
39. Klein D.C., Coon S.L., Roseboom P.H., Weller J.L., Bernard M., Gastel J.A., Zatz M., Iuvone P.M., Rodriguez I.R., Bégay V., Falcón J., Cahill G.M., Cassone V.M., Baler R. The melatonin rhythm-generating enzyme: molecular regulation of serotonin N-acetyltransferase in the pineal gland. *Recent Prog Horm Res*. 1997; 52: 307-358. PubMed PMID: 9238858.
40. Stewart L.S. Endogenous melatonin and epileptogenesis: facts and hypothesis. *Int J Neurosci*. 2001; 107 (1-2): 77-85. PubMed PMID: 11328683.
41. Baxendale S., O'Sullivan J., Heaney D. Bright light therapy as an add on treatment for medically intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012; 24 (3): 359-364. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.04.123.
42. Naumov A.V., Konyukh E.A. Melatonin: biomedical function. *Problemy zdorovia i ekologii* (in Russ.). 2011; 3 (29): 132-136.
43. The CLIC Consortium Electronic Journal Project. [Electronic resource]. URL: http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/s_thipayang/intro.html. Accessed: 12.01.2019.
44. Klein D.C. Photoneural regulation of the mammalian pineal gland. *Ciba found Symp*. 1985; 117: 38-56. DOI: 10.1002/978047020981.ch4.
45. Hatonen T. The impact of light on the secretion of melatonin in humans. *Academic dissertation*. 2000; 79 p.
46. Everipedia (page about melatonin). [Electronic resource]. URL: https://everipedia.org/wiki/lang_en/Melatonin/#history. Accessed: 20.01.2019.
47. «Hormone Pills Aid Sleep». *The Associated Press via The New York Times*. 1994. March. P: C00008.
48. Beardsley T. Melatonin Mania: Separating the facts from the hype. *Scientific American*. April 1996; 1.
49. Cortesi F., Giannotti F., Ivanenko A., Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med*. 2010; 11 (7): 659-664. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.01.010.
50. Weiss M.D., Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments. *CNS Drugs*. 2010; 24 (10): 811-828. DOI: 10.2165/11538990-000000000-00000.
51. Escames G., Acuña-Castroviejo D. Melatonin, synthetic analogs, and the sleep/wake rhythm. *Rev Neurol*. (in Spanish). 2009; 48 (5): 245-254. PubMed PMID: 19263393.
52. Dahlitz M., Alvarez B., Vignau J., English J., Arendt J., Parkes J.D. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet*. 1991; 337 (8750): 1121-1124. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92787-3.
53. Claustat B., Brun J., David M., Sassolas G., Chazot G. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry*. 1992; 32 (8): 705-711. DOI: 10.1016/0006-3223(92)90300-0.
54. Herxheimer A., Waterhouse J. The prevention and treatment of jet lag. *BMJ*. 2003; 326 (7384): 296-297. PubMed PMID: 12574022.
55. Herxheimer A. Jet lag. *BMJ Clin Evid*. 2014; 29: 2303. PubMed PMID: 24780537.
56. Slizkova Yu.B., Bryuzgin V.A. *Nevrologiya, nejrropsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2017; 9 (1): 67-70. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1-67-70.
57. Folkard S., Arendt J., Clark M. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? Some preliminary findings. *Chronobiol Int*. 1993; 10: 315-320. PubMed PMID: 8261530.
58. Sharkey K.M., Eogg L.E., Eastman C.I. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *J Sleep Res*. 2001; 10: 181-192. DOI: 10.1046/j.1365-2869.2001.00256.x.
59. Melatonin. Monograph. *Altern Med Rev*. 2005; 10 (4): 326-336. PubMed PMID: 16366741.
60. Kotova O.V. The role of melatonin in the treatment of depression. *Nevrologiya, nejrropsihiatriya, psihosomatika* (in Russ.). 2011; 3 (2): 85-88. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-153.
61. Prokhorova S.V., Maksimova T.N. Experience with sustained-release melatonin for the treatment of sleep disorders in depression. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; 7 (3): 46-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-46-50>.
62. Claustat B., Brun J., Geoffriau M., Zaidan R., Mallo C., Chazot G. Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia*. 1997; 17 (4): 511-517. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1997.1704511.x.
63. Nagtegaal J.E., Smits M.G., Swart A.C., Kerkhof G.A., van der Meer Y.G. Melatonin-responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache*. 1998; 38 (4): 303-307. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1998.3804303.x.
64. Peres M.F., Zukerman E., da Cunha Tanuri F., Moreira F.R., Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*. 2004; 63 (4): 757. DOI: 10.1212/01.WNL.0000134653.35587.24.
65. Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M., Melis G.B., Facchinetti F., Malmusi S., Volpe A. Effect of exogenous metatonin on vascular reactivity and nitric oxide in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol*. 2001; 54 (2): 261-266. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01204.x.
66. Wakatsuki A., Okatani Y., Ikenoue N. et al. Effects of short-term melatonin administration on lipoprotein metabolism in normolipidemic postmenopausal women. *Maturitas*. 2001; 38: 171-177. DOI: 10.1016/S0378-5122(00)00221-8.
67. Wirz-Justice A. Melatonin: a new wonder drug? *Praxis (Bern 1994)* (in German). 1996; 85 (42): 1332-1336. PubMed PMID: 8966432.
68. No authors listed. Melatonin: interesting, but not miraculous. *Prescrire Int*. 1998; 7 (38): 180-187. PMID: 10848053.
69. Anton-Tay F. Melatonin: effects on brain function. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. 1974; 11: 315-324. PubMed PMID: 4367648.
70. Jan J.E., O'Donnell M.E. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *Journal of Pineal Research*. 1996; 21 (4): 193-199. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1996.tb00286.x.
71. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Reiter R.J., Sánchez-Forte M., Moreno-Madrid F., Rufo-Campos M., Molina-Font J.A., Acuña-Castroviejo D. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant

- therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *Journal of Pineal Research*. 1997; 23 (2): 97-105. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1997.tb00341.x.
72. Fauteck J., Schmidt H., Lerchl A., Kurlmann G., Wittkowski W. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept*. 1999; 8 (1-2): 105-110. DOI: 10.1159/000014577.
 73. Niles L.P., Pickering D.S., Arciszewski M.A. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *Journal of Neural Transmission*. 1987; 70 (1-2): 117-124. PubMed PMID: 3668517.
 74. Acuna-Castroviejo D., Lowenstein P.R., Rosenstein R., Cardinali D.P. Diurnal variations of benzodiazepine binding in rat cerebral cortex: disruption by pinealectomy. *Journal of Pineal Research*. 1986; 3 (2): 101-109. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1986.tb00732.x.
 75. Munoz-Hoyos A., Sanchez-Forte M., Molina-Carballo A., Escames G., Martin-Medina E., Reiter R.J., Molina-Font J.A., Acuña-Castroviejo D. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *Journal of Child Neurology*. 1998; 13 (10): 501-509. DOI: 10.1177/088307389801301007.
 76. Kabuto H., Yokoi I., Ogawa N. Melatonin inhibits ironinduced epileptic discharges in rats by suppressing peroxidation. *Epilepsia*. 1998; 39 (3): 237-243. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01367.x.
 77. Sheldon S.H. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet*. 1998; 351 (9111): 1254. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)79321-1.
 78. Rufo-Campos M. Melatonin and epilepsy. *Rev Neurol*. (in Spanish). 2002; 35 (1): 51-58. PubMed PMID: 12373656.
 79. Oleynikova O.M., Kareva E.N., Bogomazova M.A., Avakyan G.N., Lagutin Yu.V. Epilepsy and the hormone of the pineal gland: the current state of the problem. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2011; 3 (4): 22-27. <https://www.epilepsia.su/jour/article/view/234/262>.
 80. Avakyan G.N., Oleynikova O.M., Kareva E.N., Bogomazova M.A. Study of the main regulator of the circadian system in epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2014; 6 (4): 67-71.
 81. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Shnayder N.A., Artyukhov I.P., Dmitrenko D.V., Yuryeva E.A. Advances in the management of sleep disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8 (2): 108-114. DOI: 10.21103/Article8(2)_RA3.
 82. Avakian G.N., Denisova S.V., Oleynikova O.M., Kurbanova S.A. The role of circadian factors and melatonin in the occurrence of epileptic paroxysms. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. (in Russ.). 2007; 107 (9): 85-92. PubMed PMID: 18686374.
 83. Kotov A.S. The effect of antiepileptic drugs on cognitive function. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika* (in Russ.). 2013; 5 (1S): 45-51. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2489.
 84. Belousova E.D. Impact of antiepileptic drugs on cognitive functions: focus on perampanel. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 8(3): 6-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.3.006-010>.
 85. Shilkina O., Artyukhov I., Moskaleva P., Strotskaya I., Shnayder N. Cognitive disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2017; 7 (1): 9-14. DOI: 10.21103/Article7(1)_RA1.
 86. Malow B.A., Vaughn B.V. Treatment of sleep disorders in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2002; 3 (5S): 35-37. DOI: 10.1016/S1525-5050(02)00507-3.
 87. Moskaleva P.V., Shilkina O.S., Artyukhov I.P., Strotskaya I.G., Dmitrenko D.V., Shnayder N.A. Nonpsychotic psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2017; 7 (2): 85-90. DOI: 10.21103/Article7(2)_RA1.
 88. Usyukina M.V., Kornilova S.V., Lavruschik M.V. Clinical and psychopathological features of organic personality disorder due to epilepsy. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psichologii imeni V.M. Behтерева*. (in Russ.). 2018; 1: 49-55.
 89. Gupta M., Gupta Y.K., Aneja A.S., Kohli K. Effects of add-on melatonin on sleep in epileptic children on carbamazepine monotherapy: a randomized placebo controlled trial. *Sleep and Biological Rhythms*. 2004; 2: 215-9. DOI: 10.1111/j.1479-8425.2004.00146.x.
 90. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal S., Aneja S., Kalaivani M., Kohli K. Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2004; 45 (12): 1636-1639. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.17604.x.
 91. Gupta M., Aneja S., Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2004; 5 (3): 316-321. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.01.012.
 92. Gupta M., Aneja S., Kohli K. Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2005; 20 (2): 112-115. DOI: 10.1177/08830738050200020501.
 93. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal S., Aneja S., Kohli K. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect on glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58 (5): 542-547. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02210.x.
 94. Solowiej E., Sobaniec W. The effect of antiepileptic drug therapy on antioxidant enzyme activity and serum lipid peroxidation in young patients with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*. (in Polish). 2003; 37 (5): 991-1003. PubMed PMID: 15174247.
 95. Hancock E., O'Callaghan F., Osborne J.P. Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*. 2005; 20 (1): 78-80. DOI: 10.1177/08830738050200011302.
 96. Coppola G., Iervolino G., Mastrosimone M., La Torre G., Ruiu F., Pascotto A. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev*. 2004; 26 (6): 373-376. DOI: 10.1016/S0387-7604(03)00197-9.
 97. Jain S.V., Horn P.S., Simakajornboon N., Beebe D.W., Holland K., Byars A.W., Glauser T.A. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med*. 2015; 16 (5): 637-644. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.01.005.
 98. Molina-Carballo A., Muñoz-Hoyos A., Rodríguez-Cabezas T., Acuña-Castroviejo D. Day-night variations in melatonin secretion by the pineal gland during febrile and epileptic convulsions in children. *Psychiatry Res*. 1994; 52 (3): 273-283. DOI: 10.1016/0165-1781(94)90073-6.
 99. Saracz J., Rosdy B. Effect of melatonin on intractable epilepsies. *Orv Hetil*. (in Hungarian). 2004; 145 (51): 2583-2587. PubMed PMID: 15715292.
 100. Uberos J., Augustin-Morales M.C., Molina Carballo A., Florido J., Narbona E., Muñoz-Hoyos A. Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy. *J Pineal Res*. 2011; 50 (2): 192-196. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00828.
 101. Elkhayat H.A., Hassanein S.M., Tomoum H.Y., Abd-Elhamid I.A., Asaad T., Elwakkad A.S. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2010; 42 (4): 249-254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.11.002.
 102. Goldberg-Stern H., Oren H., Peled N., Garty B.Z. Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy: a pilot study. *J Child Neurol*. 2012; 27 (12): 1524-1528. DOI: 10.1177/0883073811435916.
 103. McArthur A.J., Budden S.S. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol*. 1998; 40 (3): 186-192. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb15445.x.
 104. Myers K.A., Davey M.J., Ching M., Ellis C., Grinton B.E., Roten A., Lightfoot P.A., Scheffer I.E. Randomized Controlled Trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Dravet Syndrome: The DREAMS Study. *J Clin Sleep Med*. 2018; 14 (10): 1697-1704. DOI: 10.5664/jcsm.7376.
 105. Jain S., Besag F.M. Does melatonin affect epileptic seizures? *Drug Saf*. 2013; 36 (4): 207-215. DOI: 10.1007/s40264-013-0033-y.
 106. Banach M., Gurdziel E., Jędrych M., Borowicz K.K. Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2011; 63 (1): 1-11. PubMed PMID: 21441606.
 107. Tchekalarova J., Moyanova S., Fusco A.D., Ngomba R.T. The role of the melatonergic system in epilepsy and comorbid psychiatric disorders. *Brain Res Bull*. 2015; 119 (Pt A): 80-92. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.08.006.
 108. Stewart L.S., Leung L.S. Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold. *Epilepsia*. 2005; 46 (4): 473-480. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.30204.x.
 109. Musshoff U., Speckmann E.J. Diurnal actions of melatonin on epileptic activity in hippocampal slices of rats. *Life Sci*. 2003; 73 (20): 2603-2610. DOI: 10.1016/S0024-3205(03)00614-3.

110. Schapel G.J., Beran R.G., Kennaway D.L., McLoughney J., Matthews C.D. Melatonin response in active epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36 (1): 75-78. DOI: 0.1111/j.1528-1157.1995.tb01669.x.
111. Sandyk R., Tsagas N., Anninos P.A. Melatonin as a proconvulsive hormone in humans. *Int J Neurosci*. 1992; 63 (1-2): 125-135. PubMed PMID: 1342024.
112. Yalın O., Arman F., Erdoğan F., Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav*. 2006; 8 (3): 542-546. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.12.015.
113. Fauteck J.D., Bockmann J., Böckers T.M., Wittkowski W., Köhling R., Lücke A., Straub H., Speckmann E.J., Tuxhorn I., Wolf P., et al. Melatonin reduces low-Mg²⁺ epileptiform activity in human temporal slices. *Exp Brain Res*. 1995; 107 (2): 321-5. PubMed PMID: 8773250.
114. Yüksel A., Cengiz M., Seven M., Ulutin T. Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2000; 11 (1): 73-81. PubMed PMID: 10851665.
115. Manni R., De Icco R., Cremascoli R., Ferrera G., Furia F., Zambrelli E., Canevini M.P., Terzaghi M. Circadian phase typing in idiopathic generalized epilepsy: Dimlight melatonin onset and patterns of melatonin secretion-Semicurve findings in adult patients. *Epilepsy Behav*. 2016; 61: 132-137. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.05.019.

Сведения об авторах:

Москалева Полина Викторовна – невролог, ординатор отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Elibrary ID: 996170; SPIN-код: 9097-3068; Researcher ID: U-7810-2018; Scopus ID: 57201523579; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8833-1052>.

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Elibrary ID: 185359; SPIN-код: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Незнов Николай Григорьевич – д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, руководитель отделения гериатрической психиатрии. Elibrary ID: 108604; SPIN-код: 9772-0024; Researcher ID: U-1562-2017; Scopus ID: 35593613200; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>.

Дмитренко Диана Викторовна – д.м.н., руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики Университетской клиники, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Elibrary ID: 614958; SPIN-код: 9180-6623; Researcher ID: H-7787-2016; Scopus ID: 55413907300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>.

Голоков Владислав Алексеевич – к.м.н., невролог женской консультации Перинатального центра Якутской государственной клинической больницы. Elibrary ID: 838987; SPIN-код: 8468-4325.

Насырова Регина Фаритовна – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Elibrary ID: 551543; SPIN-код: 3799-0099; Researcher ID: B-1259-2014; Scopus ID: 15769218400; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>.

About the authors:

Polina V. Moskaleva – MD, Neurologist, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology. Elibrary ID: 996170; SPIN-код: 9097-3068; Researcher ID: U-7810-2018; Scopus ID: 57201523579; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8833-1052>.

Natalia A. Shnyder – MD, PhD, D. Med. Sci., Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology. Elibrary ID: 185359; SPIN-код: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Nikolai G. Neznanov – MD, PhD, D. Med. Sci., Director of the Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Head of the Department of Geriatric Psychiatry. Elibrary ID: 108604; SPIN-код: 9772-0024; Researcher ID: U-1562-2017; Scopus ID: 35593613200; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>.

Diana V. Dmitrenko – MD, PhD, D. Med. Sci., Head, Center for Neurology, Epileptology and Neurogenetics, University Hospital; Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, IPO, Voino-Yasensky State Medical University, City of Krasnoyarsk. Elibrary ID: 614958; SPIN-код: 9180-6623; Researcher ID: H-7787-2016; Scopus ID: 55413907300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>.

Vladislav A. Golokov – MD, PhD, Neurologist, Women's Health Clinic, Yakut City Clinical Hospital. Elibrary ID: 838987; SPIN-код: 8468-4325.

Regina F. Nasyrova – MD, PhD, D. Med. Sci., Chief Researcher, Head of Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology. Elibrary ID: 551543; SPIN-код: 3799-0099; Researcher ID: B-1259-2014; Scopus ID: 15769218400; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>.



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.142-152

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

О возможности бесконтактной оценки эффективной дозы ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний крыс

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

¹ Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения (пр. Азатутян, д. 26, г. Ереван 0014, Армения)

² Институт физиологии имени Л.А. Орбели (ул. Братьев Орбели, д. 22, Ереван 0028, Армения)

³ Отделение реабилитационной и традиционной медицины «АльтМед» Института хирургии Микаелян (ул. Асратян, д. 9, Ереван 0052, Армения)

⁴ Американский университет Армении (ул. Маршала Баграмяна, д. 40, Ереван 0019, Армения)

Для контактов: Пароникян Рузанна Гарниковна, e-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru

Резюме

Цель – оценить возможность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для определения оптимальных доз ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний.

Материалы и методы. На белых крысах проведены пять серий экспериментов с использованием различных доз противосудорожных препаратов ламотриджина и топирамата. В каждой серии экспериментов вначале исследовалось интегративное состояние животных в норме, затем после введения противосудорожного препарата и в последующем после введения коразола на фоне его действия.

Результаты. Показана чувствительность сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» к введению различных доз противосудорожных препаратов. Низкие дозы препарата не влияют на интегративные показатели состояния животных. С увеличением дозы препарата показатели интегративного состояния животных начинают меняться. При этом показано, что в зависимости от степени повышения дозы противосудорожного препарата после введения коразола интегративные показатели либо возвращаются к контрольным значениям, либо вообще не меняются.

Заключение. Показана возможность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для неинвазивной оценки эффективной дозы противосудорожных препаратов ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний организма крыс.

Ключевые слова

Ламотриджин, топирамат, коразол, аппаратный комплекс «Биоскоп», эпилептиформные состояния.

Статья поступила: 28.03.2019 г.; в доработанном виде: 30.04.2019 г.; принята к печати: 10.05.2019 г.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на IX Международном Форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и Пароксизмальные состояния» (26-27 октября 2018 г., г. Ростов-на-Дону, Россия).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Пароникян Р. Г., Саркисян Р. Ш., Авагян М. Н., Григорян М. С., Костанян А. Л., Пароникян Н. Д., Авагян В. М., Варданян Л. Ш. О возможности бесконтактной оценки эффективной дозы ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний крыс. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (1): 142-152. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.142-152.

Non-invasive assessment of the effective dose of lamotrigine and topiramate for the treatment of epileptiform states in rats

Paronikyan R.G.¹, Sargsyan R.Sh.², Avagyan M.N.³, Grigoryan M.S.¹, Kostanyan A.L.², Paronikyan N.D.⁴, Avagyan V.M.³, Vardanyan L.S.³

¹ The Institute of fine organic chemistry named after A.L. Mnjoyan scientific-technological center of organic and pharmaceutical chemistry of NAS of Republic of Armenia (26 Azatutyan Ave., Yerevan 0014, Armenia)

² Institute of Physiology named after L. A. Orbeli (22 Brat'yev Orbeli Str., Yerevan, Armenia)

³ Institute of Surgery Mikaelyan (9, Asratyan Str., Yerevan 0052, Armenia)

⁴ American University of Armenia (40 Marshala Bagramyana, Str., Yerevan 0019, Armenia)

Corresponding author: Ruzanna G. Paronikyan, e-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru.

Summary

Aim. This study was aimed to test the instrumental complex called «Bioscope» for its ability to determine the optimal dose of the anticonvulsant drugs lamotrigine and topiramate in the treatment of epileptiform states.

Materials and methods. The experiments were conducted with 40 mongrel white male rats weighing 180-220g. In total, there were 5 series of experiments where different doses of lamotrigine and topiramate were used. The integrative state of the animals (as determined with the Bioscope) was monitored, first at the baseline and then after the anti-epileptic drug administration and subsequently after the administration of corazol.

Results. The Bioscope signals changed with changing doses of the anticonvulsant drugs. Low doses did not affect the integrative indicators, while the increasing doses caused these indicators to change. In dependence on the anticonvulsant drug dose, the administration of corazol either brought the integrative indicators back to the baseline or did not change them at all.

Conclusion. The Bioscope instrumental complex can be used for the non-invasive evaluation of the effective dose of anticonvulsant drugs needed to suppress the epileptiform states in rats.

Key words

Lamotrigine, topiramate, corazol, «Bioscope» complex, epileptiform states.

Received: 28.03.2019; **in the revised form:** 30.04.2019; **accepted:** 10.05.2019.

Meeting Presentation

This paper was presented at the IX International Forum of Epileptologists CIS/ EurAsEC «Epilepsy and Paroxysmal Conditions» (26-27 October 2018, Rostov-on-Don, Russia).

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

Paronikyan R.G., Sargsyan R.Sh., Avagyan M.N., Grigoryan M.S., Kostanyan A.L., Paronikyan N.D., Avagyan V.M., Vardanyan L.S. Non-invasive assessment of the effective dose of lamotrigine and topiramate for the treatment of epileptiform states in rats. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (1): 142-152 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.142-152.

Введение / Introduction

В последние годы в Армении проводились работы по выявлению и внедрению новых нейротропных соединений [1-5]. Исследования по выявлению новых лекарственных соединений проводились на различных моделях эпилепсии и су-

дорожных состояний, таких как коразоловые судороги, максимальный электрошок, камфорные, тиосемикарбазидные, пикротоксиновые, никотиновые судороги. Выявленные высокоэффективные нейротропные соединения изучались также на моделях «амигдала kindлинг», «при-

поднятый крестообразный лабиринт», «принудительное плавание», «вращающийся стержень» и т.д. [6-8].

В нынешнюю эпоху научно-технического прогресса является актуальным использование новой аппаратуры, которая позволяет получать более точные и содержательные данные о функциональном состоянии организма. И в этом плане несомненный интерес представляет аппаратный комплекс «Биоскоп», который уже на протяжении ряда лет используется в институте тонкой органической химии для проведения различных исследований [9].

Аппаратный комплекс «Биоскоп» был разработан в институте физиологии НАН РА имени Л. А. Орбели [10].

Принцип работы аппаратного комплекса «Биоскоп» основан на оценке интенсивности рассеивания света в светонепроницаемой камере. При приближении к аппаратному комплексу «Биоскоп» биологических систем в нем формируются характерные осцилляции, при этом характер этих осцилляций определяется целостным (интегративным) состоянием организма [11,12]. Проведенные эксперименты выявили эффективность использования «Биоскопа» для оценки направленности влияния ряда фармакологических препаратов, влияния стресса, при различных заболеваниях [13,14], развития куриного эмбриона [15], а также изучении эпилептиформных состояний организма крыс [9]. Исходя из вышеизложенного, представляется актуальным изучить возможности применения данного аппаратного комплекса в экспериментальной оценке эффективности противосудорожных препаратов.

Цель – оценить возможность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для определения оптимальных

доз ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний.

Материалы и методы / Materials and Methods

Исследования проведены на 40 белых крысах-самцах массой 180-220 г. Ламотриджин исследовали на 24 крысах, а топирамат – на 16.

Дозировки и группы

Проведены пять серий экспериментов с использованием различных доз противосудорожных препаратов ламотриджина и топирамата. В случае ламотриджина тестировали дозы 25 мг/кг, 50 мг/кг и 70 мг/кг. В случае топирамата – 15 мг/кг и 30 мг/кг. Каждую дозу препаратов тестировали на восьми животных. Противосудорожные препараты вводились внутривенно в виде водного раствора.

Для формирования эпилептиформного состояния животным делалась инъекция коразола (50 мг/кг подкожно).

Этапы экспериментов

В каждой серии экспериментов регистрация сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» проводилась в три этапа: 90-минутная регистрация интегративного состояния животных в норме (первый этап), затем 90-минутная регистрация после введения противосудорожного препарата (второй этап) и, наконец, в течение 90 мин. – после введения коразола на фоне действия противосудорожного препарата (третий этап).

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

Table 1. Indicators of the «Bioscope» instrument signals.

No	Краткие обозначения / Abbreviations	Интерпретация / Interpretation
1	<BB> (мин.) / <BB> (min)	Среднее значение BB-интервалов / Average value of BB intervals
2	Std BB (мин.) / Std_BB (min)	Дисперсия BB-интервалов / Variance of BB intervals
3	CV (%)	Коэффициент вариации BB-интервалов / Variation coefficient of BB intervals
4	RMSDD_BB (мин.) / RMSDD_BB (min)	Квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных пар ряда BB-интервалов / The square root of the sum of squared differences of consecutive pairs of a series of BB intervals
5	Max-Min (мин.) / Max-Min (min)	Разница между максимальным и минимальным значениями BB-интервалов / The difference between the maximum and minimum values of BB intervals
6	Max/Min	Отношение максимального и минимального значений BB-интервалов / The ratio of the maximum and minimum values of BB-intervals
7	AMo (%)	Амплитуда моды гистограммы BB-интервалов / The BB-intervals histogram mode amplitude
8	Mo (мин.) / Mo (min)	Мода гистограммы BB-интервалов / The BB-intervals histogram mode
9	$F=1/<BB>$ кол./мин. / $F=1/<BB>$ min ⁻¹	Средняя частота осцилляций сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» / The average frequency of «Bioscope» signal oscillations
10	СПМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» / SPD of the Bioscope Signals	Спектральная плотность мощности аппаратного комплекса «Биоскоп» / Spectral Power Density of the «Bioscope» signals
11	СПМ BB-интервалов / SPD of the BB-intervals	Спектральная плотность мощности BB-интервалов / Spectral Power Density of BB-intervals
12	$A=AMo/(Max-Min)$	
13	$B=1/(Mo \times (Max-Min))$	
14	$C=AMo/(2 \times Mo \times (Max-Min))$	
15	D – общее количество BB-интервалов, отнесенных к AMo / D – total number of BB intervals per AMo	
16	$E=AMo/Mo$	

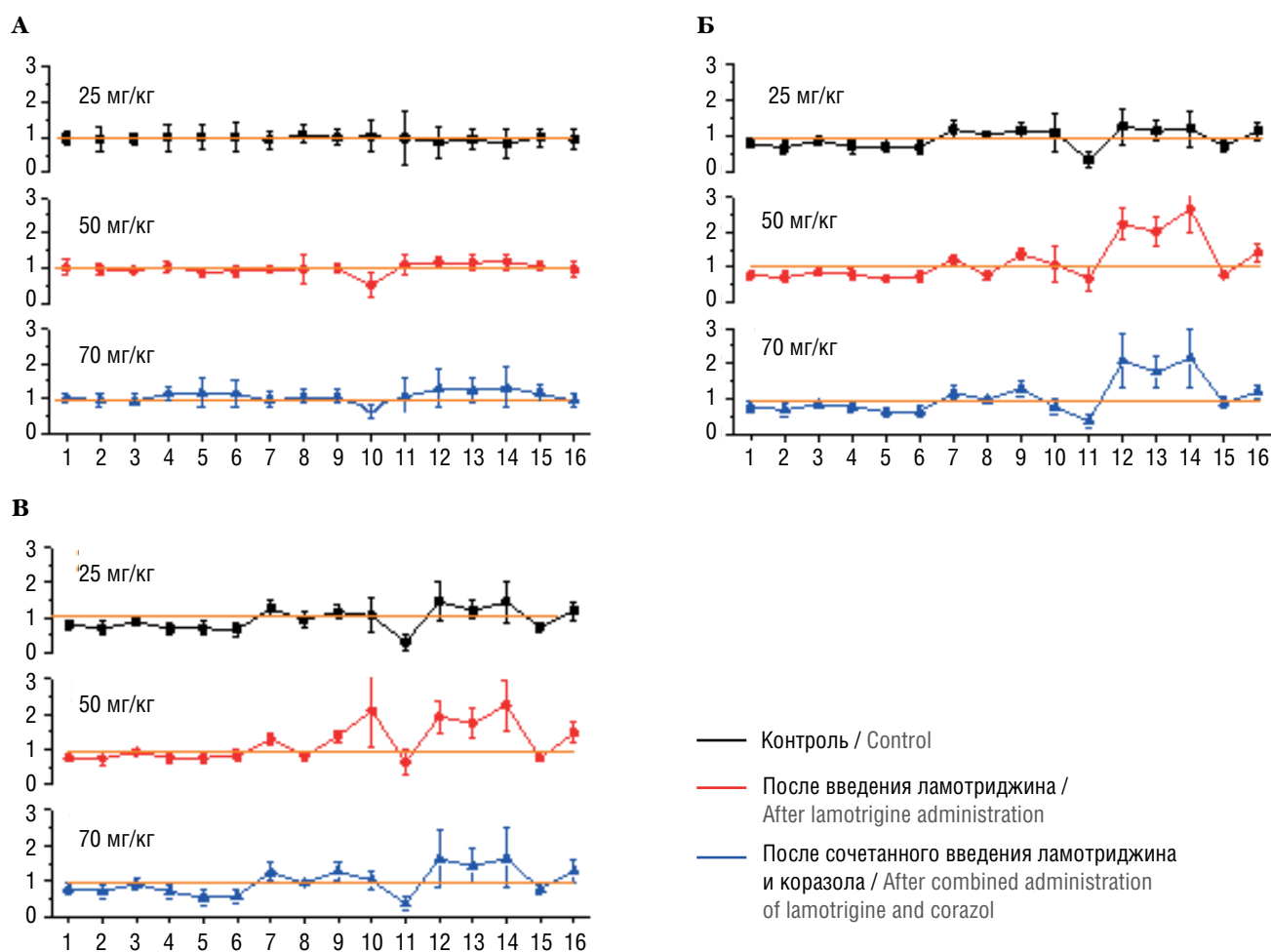


Рисунок 1. Интегративные показатели организма крыс в зависимости от различных доз ламотриджина:

А – относительные к контролю значения статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» после введения ламотриджина; **Б** – относительные к контролю значения статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» после сочетанного введения ламотриджина и коразола; **В** – изменение значений статистических показателей третьего этапа регистрации сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» по отношению к значениям статистических показателей второго этапа регистрации.

Примечание. Ось абсцисс – статистические показатели (см. табл. 1); ось ординат – значение относительных изменений интегративных статистических показателей.

Figure 1. Integrative indicators (derived from the Bioscope signals) found with various doses of lamotrigine: **A** – values obtained with lamotrigine normalized per baseline values; **Б** – values obtained with lamotrigine and corazol normalized per baseline values; **В** – changes in the indicators' values recorded at the third stage of the experiment normalized per values recorded at the second stage.

Note. The abscissa axis – integrative indicators (see Table. 1); the ordinate axis – relative changes in the integrative indicators' values.

Регистрация показателей

Детали регистрации и анализа сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» подробно изложены в нашей предыдущей статье [9]. Поэтому отметим только, что во время анализа полученных данных для каждого этапа проведенных регистраций – контроль, после введения противосудорожного препарата и после введения коразола на фоне действия противосудорожного препарата определялись интервалы времен между пиками осцилляционных сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (ВВ-интервалы), и для них рассчитывались 16 статистических показателей (табл. 1).

Для кривой последовательных ВВ-интервалов и для исходных сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» строились их спектральные распределения.

Статистика

При статистическом анализе полученных данных для каждого этапа проведенных регистраций проводилось усреднение рассчитанных статистических показателей и спектральных распределений сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» по количеству использованных животных. Для усредненных статистических показателей рассчитывались относительные к контролю их изменения после введения противосудорожного препарата и сочетанного воздействия коразола и противосудорожного препарата. Вместе с тем оценивались изменения статистиче-

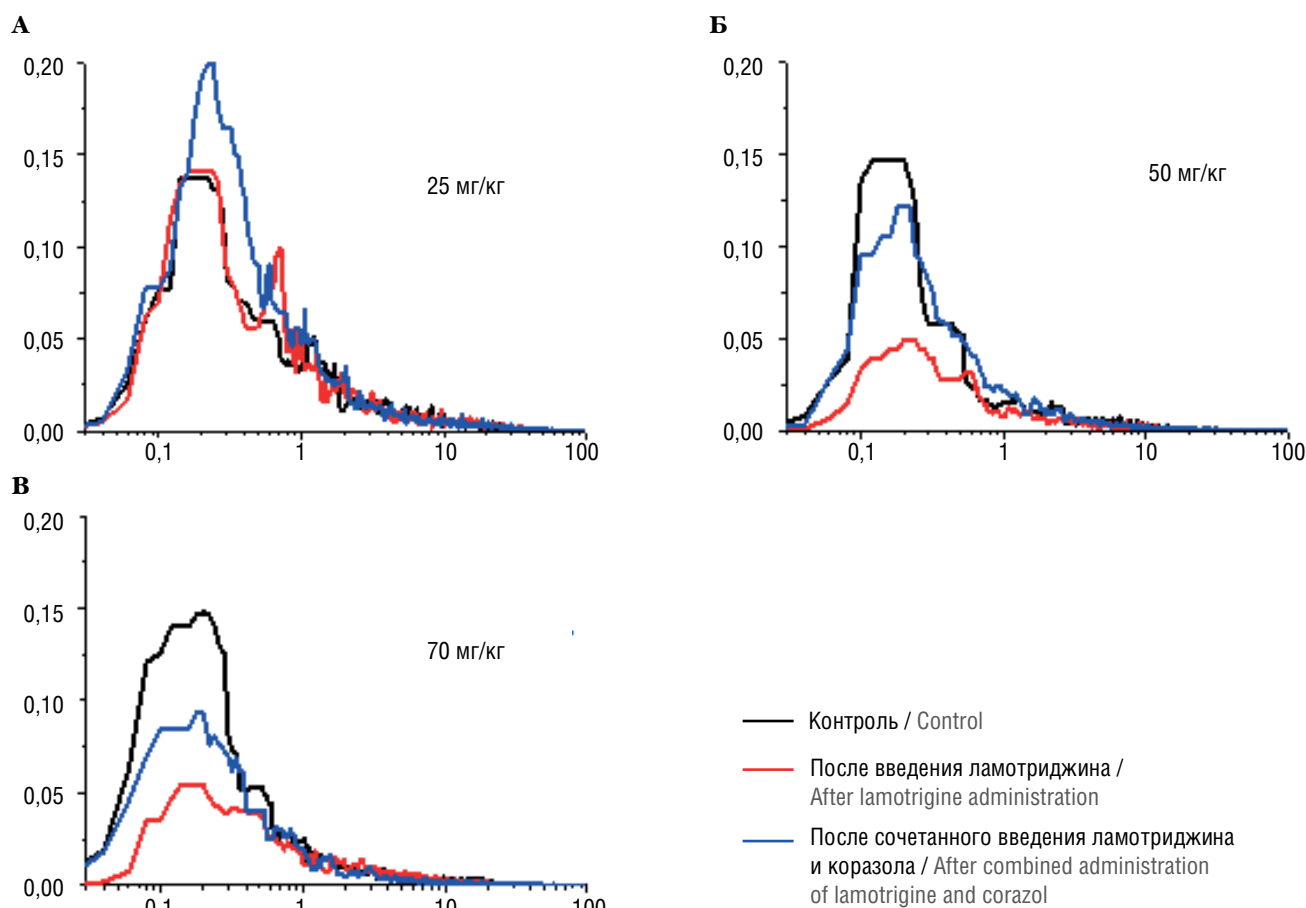


Рисунок 2. Спектральные распределения сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в зависимости от различных доз ламотриджина: **А** – 25 мг/кг; **Б** – 50 мг/кг; **В** – 70 мг/кг.

Примечание. Ось абсцисс – частота колебаний в минуту; ось ординат – плотность мощности спектра в условных единицах.

Figure 2. Spectral distribution of Bioscope signals at various doses of lamotrigine: **A** – 25 mg/kg; **B** – 50 mg/kg; **V** – 70 mg/kg.

Note. The abscissa axis – oscillation frequency (per minute); the ordinate axis – spectrum power density (arbitrary units).

ских показателей после введения коразола относительно к их значениям после введения противосудорожных препаратов.

Анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакета программ Ориджин 8.5 (Origin 8.5). Оценка статистической достоверности отличия рассчитанных показателей производилась при помощи критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Этические аспекты

Исследования с животными проводились согласно правилам «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), уход и содержание животных осуществлялись в соответствии с рекомендациями руководства по содержанию и использованию лабораторных животных [16].

Результаты / Results

Ламотриджин

Как видно из **рисунка 1А** при дозе 25 мг/кг после укола ламотриджина значения статистических показателей не меняются. Достоверное уменьшение плотности спектра мощности (ПСМ) сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (показатель 10) имеет место при увеличении дозы ламотриджина до 50 или 70 мг/кг.

После введения коразола на фоне действия ПСМ возвращается к контрольным значениям (**рис. 1Б**). Вместе с тем по сравнению с нормой введение коразола при всех исследуемых дозах ламотриджина приводит к изменению значений ряда статистических показателей: при дозе 25 мг/кг ламотриджина – к уменьшению ПСМ кривой ВВ-интервалов (показатель 11), при дозах 50 и 70 мг/кг ламотриджина ПСМ кривой ВВ-интервалов несколько падает и растут значения 12, 13 и 14 статистических показателей.

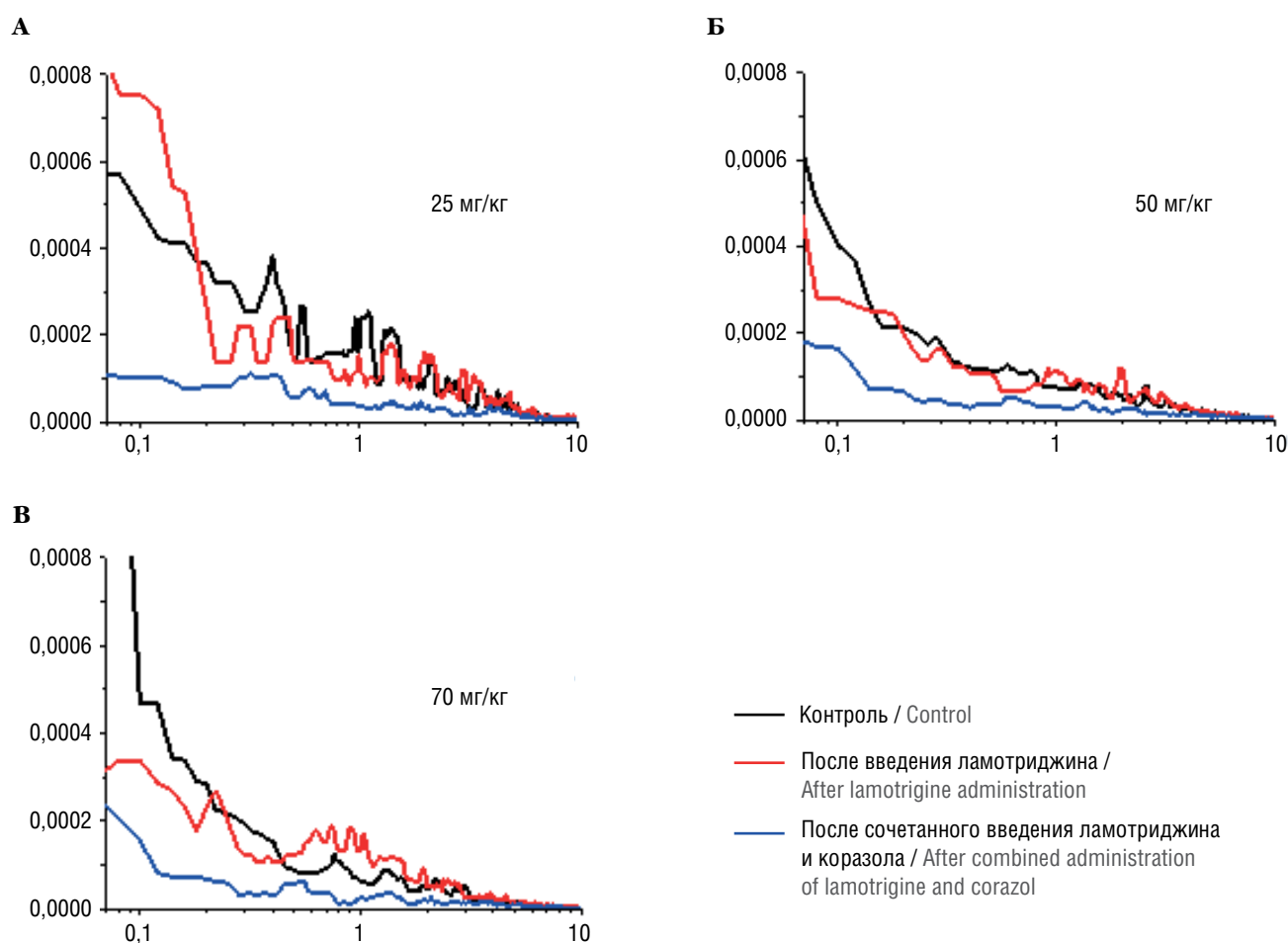


Рисунок 3. Спектральные распределения ВВ-интервалов сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в зависимости от различных доз ламотриджина: **А** – 25 мг/кг; **Б** – 50 мг/кг; **В** – 70 мг/кг.

Примечание. Ось абсцисс – частота колебаний в минуту; ось ординат – плотность мощности спектра в условных единицах.

Figure 3. Spectral distribution of BB-intervals at various doses of lamotrigine: **A** – 25 mg/kg; **B** – 50 mg/kg; **B** – 70 mg/kg.

Note. The abscissa axis – oscillation frequency (per minute); the ordinate axis – spectrum power density (arbitrary units).

Тем не менее, согласно **рисунку 1В**, на фоне действия ламотриджина с дозой 70 мг/кг введение коразола уже не влияет на значения 12, 13 и 14-го статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

На **рисунке 2** показаны распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в норме, после введения различных доз ламотриджина и сочетанного введения ламотриджина и коразола. Согласно **рисунку 2А**, введение ламотриджина с дозой в 25 мг/кг практически не влияет на характер распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». При этом дополнительное введение коразола приводит к возрастанию в 1,3 раза в области частот 0,2–0,5 кол./мин.

Согласно **рисунку 2Б**, после введения ламотриджина с дозой в 50 мг/кг более чем в 3 раза падает ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в области частот 0,07–0,5 кол./мин. После последующего введения коразола

наблюдается явно выраженная тенденция по возвращению характера спектрального распределения сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» к контрольному виду.

В случае использования дозы ламотриджина в 70 мг/кг также имеет место резкое уменьшение ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Однако после введения коразола тенденция по возвращению к контрольному виду выражена хуже, чем в случае использования ламотриджина с дозой в 50 мг/кг.

Введение различных доз ламотриджина слабо влияет на характер спектрального распределения ВВ-интервалов сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (**рис. 3**). Отметим также, что после введения коразола при всех дозах ламотриджина наблюдается существенное уменьшение ПСМ ВВ-интервалов в области частот от 0,1–1 кол./мин.

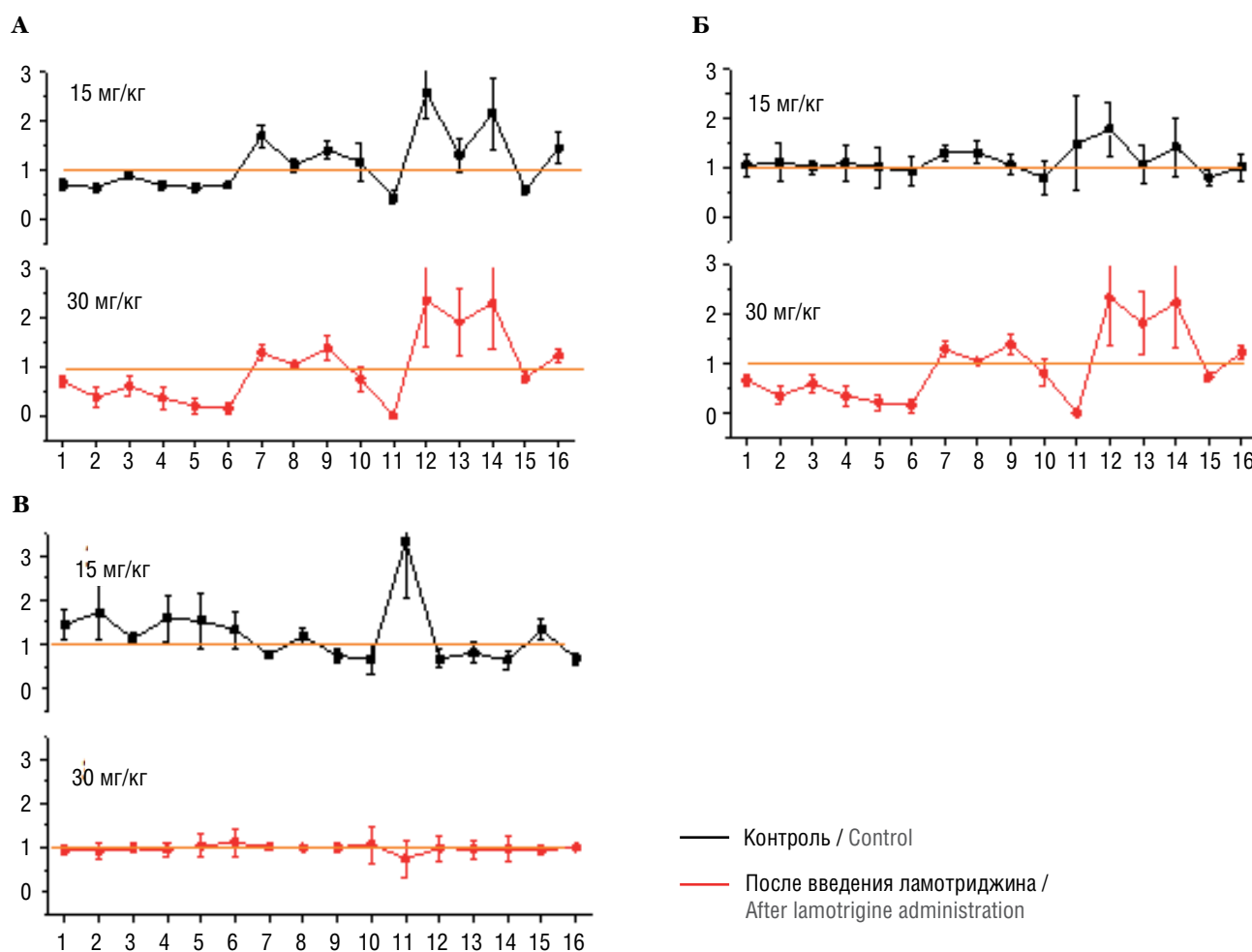


Рисунок 4. Интегративные показатели организма крыс в зависимости от различных доз топирамата: **А** – относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после введения топирамата; **Б** – относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после сочетанного введения топирамата и коразола; **В** – изменение значений статистических показателей третьего этапа регистрации интегративного состояния крыс по отношению к значениям статистических показателей второго этапа регистрации.

Примечание. Ось абсцисс – статистические показатели (см. табл. 1); ось ординат – значение относительных изменений интегративных статистических показателей.

Figure 4. Integrative indicators found with various doses of topiramate: **A** – values obtained with topiramate normalized per baseline values; **Б** – values obtained with topiramate and corazol normalized per baseline values; **В** – changes in the indicators' values recorded at the third stage of the experiment normalized per values recorded at the second stage.

Note. The abscissa axis – integrative indicators (see Table. 1); the ordinate axis – relative changes in the integrative indicators' values.

Топирамат

Согласно **рисунку 4А**, введение топирамата с дозой 30 мг/кг по сравнению с контролем приводит к более выраженным изменениям в значениях статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп», чем введение топирамата с дозой 15 мг/кг. Согласно **рисунку 4Б**, после инъекции коразола на фоне введения топирамата с дозой 15 мг/кг наблюдается тенденция по возвращению значений статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» к контрольным показателям. При этом в случае использования топирамата с дозой 30 мг/кг после введения коразола подобная тенденция отсутствует, более того, при этом отсутствуют изменения в имеющихся значениях статистических показателей.

На **рисунке 4В** представлены относительные к контролю значения статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» после введения топирамата статистических показателей организма белых крыс после сочетанного введения различных доз топирамата и коразола. Согласно рисунку, отсутствуют какие-либо изменения в значениях статистических показателей после инъекции коразола на фоне введения топирамата с дозой 30 мг/кг.

На **рисунке 5** показаны распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в норме, после введения различных доз топирамата и сочетанного введения топирамата и коразола. Согласно **рисунку 5А**, введение топирамата с дозой в 15 мг/кг приводит к резкому, в 2 раза, увеличению

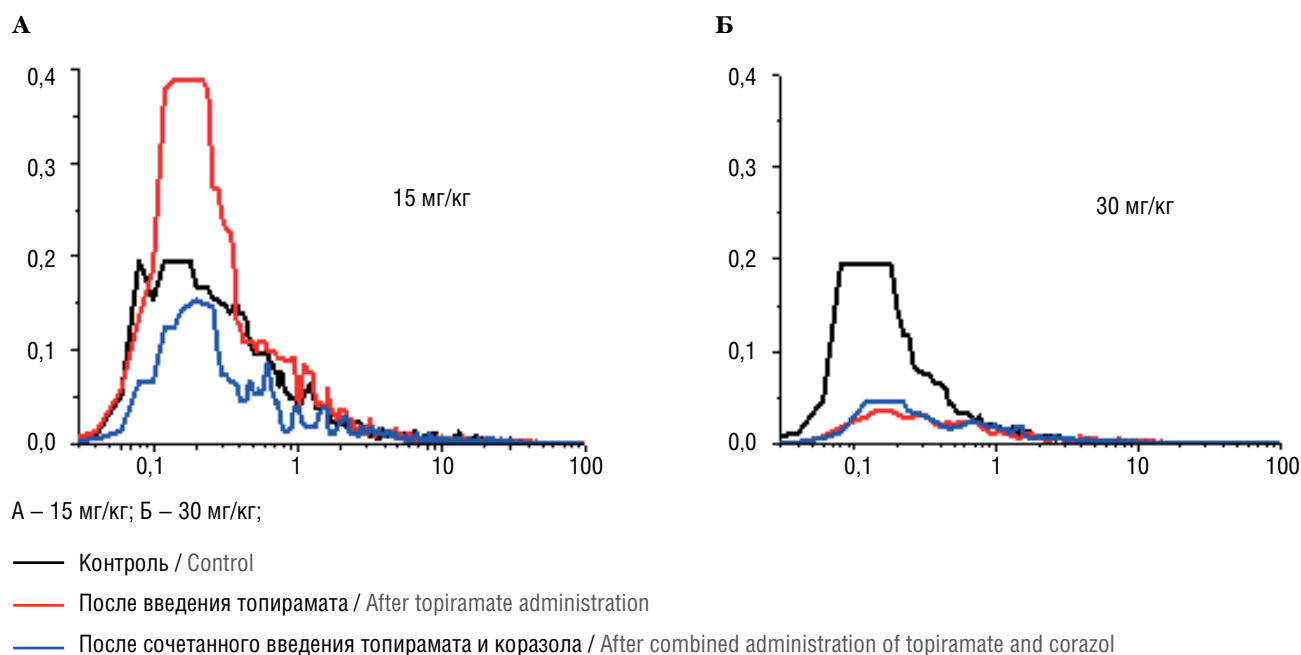


Рисунок 5. Влияние различных доз топирамата на спектральные распределения сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

Примечание. Ось абсцисс – частота колебаний в минуту; ось ординат – плотность мощности спектра в условных единицах.

Figure 5. Bioscope signal spectral distribution at different doses of topiramate.

Note. The abscissa axis – oscillation frequency (per minute); the ordinate axis – spectrum power density (arbitrary units).

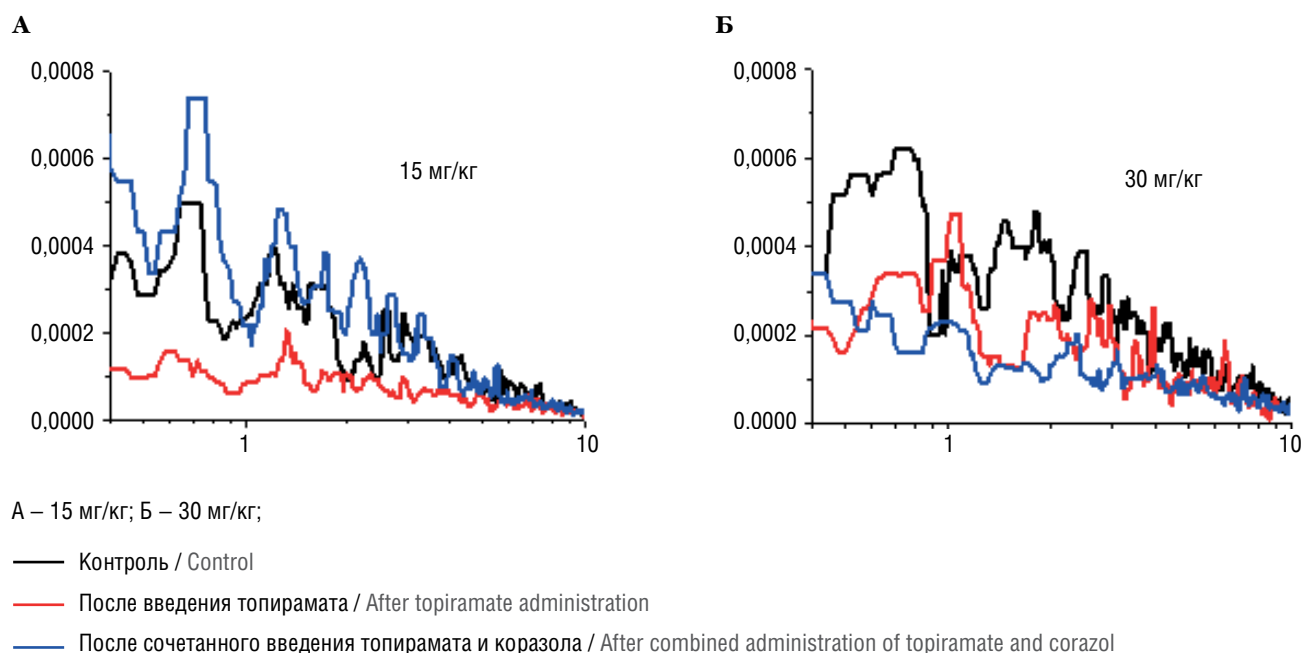


Рисунок 6. Влияние различных доз топирамата на спектральные распределения ВВ-интервалов сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп»: А – 15 мг/кг; Б – 30 мг/кг.

Примечание. Ось абсцисс – частота колебаний в минуту; ось ординат – плотность мощности спектра в условных единицах.

Figure 6. Spectral distribution of BB-intervals at various doses of topiramate: А – 15 mg/kg; Б – 30 mg/kg.

Note. The abscissa axis – oscillation frequency (per minute); the ordinate axis – spectrum power density (arbitrary units).

ПСМ в области частот 0,15–0,3 кол./мин. Однако после инъекции коразола на фоне влияния топирамата характер спектрального распределения сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» приближается к контрольному виду.

Согласно **рисунку 5Б**, введение топирамата с дозой в 30 мг/кг, наоборот, приводит к 10-кратному уменьшению ПСМ в спектральной области частот 0,1–0,3 кол./мин. При этом последующая инъекция коразола уже не оказывает существенного влияния на ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

Введение топирамата в дозе 15 мг/кг (**рис. 6А**) приводит к 5–6-кратному уменьшению ПСМ последовательных ВВ-интервалов в интервале частот 0,04–2 кол./мин. После инъекции коразола для ПСМ последовательных ВВ-интервалов наблюдается тенденция по возвращению спектрального распределения к контрольному виду.

В случае использования топирамата с дозой 30 мг/кг в отдельных частотных областях тоже имеет место уменьшение ПСМ последовательных ВВ-интервалов. Однако после инъекции коразола не наблюдается возврата характера спектрального распределения к контрольному виду.

Обсуждение / Discussion

Согласно результатам проведенного исследования, введение ламотриджина с дозой 25 мг/кг не приводит к значимым изменениям в значениях статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп», не меняется также характер распределения ПСМ. После увеличения дозы ламотриджина до 50 и 70 мг/кг меняется характер распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» и уменьшается значение мощности его спектра. Инъекция коразола на фоне введения указанных доз ламотриджина приводит к возвращению значений мощности ПСМ к контрольным значениям. При этом инъекция коразола на фоне ламотриджина, введенного в дозе 70 мг/кг, не приводит к значимым изменениям в значениях статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Отметим также, что при использовании ламотриджина в дозе 50 мг/кг после инъекции коразола в спектральном распределении сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» тенденция по возвращению характера ПСМ к норме выражена больше, чем при использовании ламотриджина в дозе 70 мг/кг.

В случае другого антисудорожного препарата – топирамата – было показано, что его введение в дозе 30 мг/кг приводит к более выраженным изменениям в значениях статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп», чем его введение в дозе 15 мг/кг. После инъекции коразола на фоне введения топирамата в дозе 15 мг/кг наблюдается тенденция по возвращению статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» к нормативным значениям. При этом на фоне введения топирамата в дозе 30 мг/кг инъекция коразола не оказывает никакого влияния на значения рассчитанных статистических показателей. Схожая картина наблюдается и в характере распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Введение различных доз топирамата приводит к противоположно направленным изменениям в характере спектральных распределений. При этом после инъекции

коразола на фоне введения топирамата в дозе 15 мг/кг наблюдается тенденция к возвращению характера спектрального распределения к норме. А инъекция коразола на фоне введения топирамата в дозе 30 мг/кг практически не меняет характер распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Добавим также, что в случае использования топирамата в дозе 15 мг/кг имеет место резкое ослабление ПСМ последовательных ВВ-интервалов. Однако на фоне введения топирамата в такой дозе после инъекции коразола имеет место возврат характера распределения ПСМ к нормативному виду.

Для анализа полученных данных нами были использованы три типа показателей, которые характеризуют интегративное состояние организма животных – 16 статистических показателей, распределение ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» и распределение ПСМ последовательных ВВ-интервалов. По характеру и степени их изменения после введения противосудорожного препарата, а также на фоне его действия после инъекции коразола можно судить об эффективности их использования с целью купирования эпилептиформных состояний организма.

Согласно проведенному анализу, доза в 25 мг/кг является подпороговой и не влияет на значения статистических показателей и ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Увеличение дозы ламотриджина приводит к изменению распределения ПСМ, падает значение ее полной мощности. После инъекции коразола в случае использования дозы ламотриджина в 50 мг/кг наблюдается тенденция по возвращению распределения ПСМ к контрольному виду, а в случае использования дозы ламотриджина в 70 мг/кг – инъекция коразола не влияет на значения статистических показателей, что может указывать на определенное купирование процесса формирования эпилептиформного состояния организма крыс.

Введение топирамата в дозах и 15, и 30 мг/кг приводит к изменению всех рассчитанных показателей интегративного состояния организма животных. При этом после инъекции коразола на фоне введения топирамата в дозе 15 мг/кг значения статистических показателей, а также характер распределения ПСМ и ПСМ последовательных ВВ-интервалов возвращаются к норме. Вместе с тем при использовании топирамата в дозе 30 мг/кг инъекция коразола уже не влияет ни на значения статистических показателей, ни на характер распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

Заключение / Conclusion

Таким образом, в результате проведенного исследования показана чувствительность сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» к введению различных доз противосудорожных препаратов. Низкие дозы препаратов не влияют на интегративные показатели состояния животных. С увеличением дозы препаратов показатели интегративного состояния животных начинают меняться. При этом было показано, что в зависимости от степени повышения дозы противосудорожного препарата после введения коразола интегративные показатели либо возвращаются к контрольным значениям, либо вообще не меняются.

Литература:

- Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Пароникян Р.Г., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Минасян Н.С. Синтез и нейротропная активность производных конденсированных триазоло[4,3-с]-и [1,5-с] пиримидинов. *Биоорганическая химия*. 2017; 43 (5): 563-571. DOI: 10.7868/S013234231704008X.
- Paronikyan E.G., Ogannisyan A.V., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Minasyan N.S. Synthesis and neurotropic activity of 4-phenylpyridine-3-carboxylic acid and 3-hydroxy-4-phenylthieno[2,3-b]-pyridine derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018; 52 (10): 22-27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-1911-0>.
- Григорян Н.П., Маркосян А.И., Пароникян Р.Г., Сукасян Р.С. Синтез и некоторые превращения этилового эфира 4'-амино-5',8'-диметил-1'-Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты и их антимонотропная и противосудорожная активность. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 51 (8): 3-8. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-3-8>.
- Hovakimyan A.A., Sirakanyan S.N., Geronikaki A., Spinelli D., Hakobyan E.K., Paronikyan R. New heterocyclic systems: pyridofuro[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-7(8)-ones with anticonvulsant activity. 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. *Thessaloniki*. 2017; p. 35.
- Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Dashyan Sh.Sh., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Paronikyan R.G. Synthesis and neurotropic activity of new condensed pyrano[4,3-b]-pyridines derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018; 52 (10): 28-33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-1912-z>.
- Джагацпаян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М. Экспериментальная характеристика нейротропного спектра некоторых антиэпилептических препаратов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 6: 20-23. eLIBRARY ID: 22391651.
- Казарян С.А., Пароникян Р.Г. N-замещенные нейроминералы и дипептиды как противосудорожные средства. *ДНАН РА*. 2017; 117 (4): 328-332.
- Пароникян Р.Г. Новые производные пиримидина с противосудорожными и психотропными свойствами. *Эпилепсия* и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (3): 40-46. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.
- Пароникян Р.Г., Саркисян Р.Ш., Авагян М.Н., Григорян М.С., Пароникян А.Д. Неинвазивная оценка эффективности использования некоторых препаратов для купирования эпилептиформных состояний организма. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 86-95. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095.
- Draayer J.P., Grigoryan H.R., Sargsyan R.Sh., Ter-Grigoryan S.A. Systems and Methods For Investigation of Living Systems. *US Patent Application* 2007; 0149866 A1.
- Sargsyan R.Sh., Gevorgyan A.S., Karamyan G.G., Vardanyan V.T., Manukyan A.M., Nikogosyan A.H. Bioscope: new sensor for remote evaluation of the physiological state of biological system. *Proceedings of NATO ARW "Physical properties of nanosystems"*, Springer. 2010; 303-314.
- Sargsyan R.Sh., Karamyan G.G., Gevorgyan A.S., Quantum-Mechanical Channel of Interactions between Macroscopic Systems, AIP (American Institute of Physics) Conference Proceedings. 2010; 1232: 267-275.
- Sarkisov G.T., Sargsyan R.Sh., Chubaryan F.A., Petrosyan R.A., Karapetyan L.M., Hakopyan N.E., Non-invasive assessment of functional state of rats at experimental trichinosis (*Trichinella Spiralis*). *Medical Parasitology*. Moscow. 2010; 2: 19-21 (in Russian).
- Даниелян И.А., Аветисян Л.Г., Маргарян Ш.Г., Давтян Т.Г., Араджян Г.М., Мушегян Г.Х., Джагинян А.В., Саркисян Р.Ш. О возможности ранней неинвазивной диагностики рака кожи у белых мышей. *Сборник материалов II Международной научной конференции «Современное общество: проблемы, идеи, инновации»*. Ставрополь. 2013; 6-10.
- Jaghinyan A.V. Non-invasive monitoring of embryonic development of the chick embryo. *National Academy of Sciences of RA "Electronic Journal of Natural Sciences"*. 2015; 2 (25): 41-44.
- Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание. Пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС. 2017.

References:

- Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Minasyan N.S. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2017; 43 (5): 563-571. (In Russ.) DOI: 10.7868/S013234231704008X.
- Paronikyan E.G., Ogannisyan A.V., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Minasyan N.S. Synthesis and neurotropic activity of 4-phenylpyridine-3-carboxylic acid and 3-hydroxy-4-phenylthieno[2,3-b]-pyridine derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018; 52 (10): 22-27. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-1911-0>.
- Grigoryan N.P., Markosyan A.I., Paronikyan R.G., Sukasyan R.S. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2018; 52 (10): 22-27. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-3-8>.
- Hovakimyan A.A., Sirakanyan S.N., Geronikaki A., Spinelli D., Hakobyan E.K., Paronikyan R. New heterocyclic systems: pyridofuro[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-7(8)-ones with anticonvulsant activity. 17-th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. *Thessaloniki*. 2017; p. 35.
- Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Dashyan Sh.Sh., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Paronikyan R.G. Synthesis and neurotropic activity of new condensed pyrano[4,3-b]-pyridines derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018; 52 (10): 28-33. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-1912-z>.
- Dzhagatspanyan I.A., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M. Experimental characterization of the neurotropic spectrum of some antiepileptic drugs. *Experimental and clinical pharmacology*. 2003; 6: 20-23. (in Russ.).
- Kazaryan S.A., Paronikyan R.G. N-substituted neuroamino acids and dipeptides as anticonvulsants. *DNAN RA*. 2017; 117 (4): 328-332. (in Russ.).
- Paronikyan R.G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (3): 40-46. (in Russ.) DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.
- Paronikyan R.G., Sarkisyan R.Sh., Avagyan M.N., Grigoryan M.S., Paronikyan A.D. Non-invasive assessment of efficiency use of some preparations to prevent epileptiform states of the organism. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017; 9 (4): 86-95 (in Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095.
- Draayer J.P., Grigoryan H.R., Sargsyan R.Sh., Ter-Grigoryan S.A. Systems and Methods For Investigation of Living Systems. *US Patent Application* 2007; 0149866 A1.
- Sargsyan R.Sh., Gevorgyan A.S., Karamyan G.G., Vardanyan V.T., Manukyan A.M., Nikogosyan A.H. Bioscope: new sensor for remote evaluation of the physiological state of biological system. *Proceedings of NATO ARW "Physical properties of nanosystems"*, Springer. 2010; 303-314.
- Sargsyan R.Sh., Karamyan G.G., Gevorgyan A.S. Quantum-Mechanical Channel of Interactions between Macroscopic Systems, AIP (American Institute of Physics) Conference Proceedings. 2010; 1232: 267-275.
- Sarkisov G.T., Sargsyan R.Sh., Chubaryan F.A., Petrosyan R.A., Karapetyan L.M., Hakopyan N.E. Non-invasive assessment of functional state of rats at experimental trichinosis (*Trichinella Spiralis*). *Medical Parasi tology*. 2010; 2: 19-21 (in Russ.).

14. Danielyan I.A., Avetisyan L.G., Margaryan Sh.G., Davtyan T.G., Aradzhyan G.M., Musheghyan G.Kh., Dzhaginyan A.V., Sarkisyan R.Sh. On the possibility of early non-invasive diagnosis of skin cancer in white mice. Collection of materials of the II International Scientific Conference "Modern Society: Problems, Ideas, Innovations". Stavropol'. 2013; 6-10 (in Russ.).
15. Jaghinyan A.V. Non-invasive monitoring of embryonic development of the chick embryo. *National Academy of Sciences of RA «Electronic Journal of Natural Sciences»*. 2015; 2 (25): 41-44.
16. Guidelines for the content and use of laboratory animals. The eighth edition. Trans. with English. Ed. I.V. Belozertseva, D.V. Blinov, M.S. Krasilshchikova. Moscow: IRBIS. 2017; (in Russ.).

Сведения об авторах:

Пароникян Рузанна Гарниковна – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник Института тонкой органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальная академия наук Республики Армения (НАН РА). E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-6324>.

Саркисян Рафик Шаваршович – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией интегративной биологии Института физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4023-4306>.

Авагян Мкртич Норайрович – к.м.н., доцент, руководитель Центра реабилитационной и традиционной медицины «АльтМед» Института хирургии Микаелян. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-6634>.

Григорян Марине Сениковна – младший научный сотрудник Института тонкой органической химии им. акад. А.Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6705-8536>.

Костанян Асмик Лаврентьевна – мл. научный сотрудник лаборатории интегративной биологии Института физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8440-0148>.

Пароникян Наира Давидовна – студентка факультета бизнеса Американского университета Армении. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9568-3892>.

Авакян Ваган Мкртичевич – заведующий отделом восстановительной и традиционной медицины Института хирургии Микаелян. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0173-9638>.

Варданян Лусине Шотаевна – врач отдела восстановительной и традиционной медицины Института хирургии Микаелян. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2929-3797>.

About the authors:

Ruzanna G. Paronikyan – PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific Technology Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the NAS of the Republic of Armenia. E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-6324>.

Rafik Sh. Sarkisyan – PhD, Professor, Head of the Laboratory of Integrative Biology, Institute of Physiology n.a. L.A. Orbeli of the NAS RA. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4023-4306>.

Mkrtych N. Avagyan – MD, Associate Professor, Head of the "AltMed" Center of Rehabilitation and Traditional Medicine, Mikaelyan Institute of Surgery. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-6634>.

Marine S. Grigoryan – Junior Researcher at the Institute of Fine Organic Chemistry of the Scientific Technology Center for Organic and Pharmaceutical Chemistry of the NAS of the Republic of Armenia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6705-8536>.

Asmik L. Kostanyan – Junior Researcher at the Laboratory of Integrative Biology at the Institute of Physiology n.a. L.A. Orbeli of the NAS RA. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8440-0148>.

Naira D. Paronikyan – BA Student, American University of Armenia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9568-3892>.

Vahan M. Avagyan – MD, Associate Professor, Head of the Department of Rehabilitation and Traditional Medicine, Mikaelyan Institute of Surgery. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0173-9638>.

Lusine Sh. Vardanyan – MD, Practicing Physician, Department of Rehabilitation and Traditional Medicine, Mikaelyan Institute of Surgery. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2929-3797>.

Наблюдательное исследование информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга у взрослых пациентов с эпилепсией в условиях реальной клинической практики

Фирсов К.В., Котов А.С.

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

Для контактов: Фирсов Константин Владимирович, e-mail: firsovkonst@yandex.ru.

Резюме

Цель – изучение информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга у взрослых пациентов с эпилепсией.

Материалы и методы. Было обследовано 1217 пациентов, обратившихся за специализированной помощью к эпилептологу: 589 (48,4%) мужчин и 628 (51,6%) женщин в возрасте от 22 до 83 лет. Возраст начала приступов – от 1 месяца до 72 лет. Критериями включения в данное обследование явились: возраст старше 18 лет; наличие двух и более эпилептических приступов в анамнезе; критериями исключения – наличие в анамнезе неэпилептических приступов любой этиологии, невозможность выполнить ЭЭГ или ЭЭГ-видеомониторинг. Обследование включало сбор анамнеза, клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Было выполнено 915 рутинных ЭЭГ и 302 ночных ЭЭГ-видеомониторинга.

Результаты. При проведении рутинной ЭЭГ патологических изменений не было выявлено у 379 (41,42%) пациентов; неэпилептические изменения определялись у 163 (17,81%); фокальная эпилептиформная активность – у 203 (22,19%); генерализованная эпилептиформная активность – у 170 (18,58%). При проведении ночного ЭЭГ-видеомониторинга патологии не было выявлено у 34 (11,26%) пациентов; неэпилептические изменения определялись у 11 (3,64%); фокальная эпилептиформная активность – у 167 (55,3%); генерализованная эпилептиформная активность – у 90 (29,8%).

Заключение. Рутинная ЭЭГ и ночной ЭЭГ-видеомониторинг не всегда выявляют эпилептиформную активность. Вероятность обнаружения эпилептиформной активности выше при ночном ЭЭГ-видеомониторинге вследствие большей продолжительности записи, а также анализа записи во время ночного сна. Целесообразно постепенно замещать рутинную ЭЭГ ночным ЭЭГ-видеомониторингом.

Ключевые слова

Эпилепсия, эпилептиформная активность, электроэнцефалография, ЭЭГ, ночной ЭЭГ-видеомониторинг.

Статья поступила: 08.04.2019 г.; в доработанном виде: 13.05.2019 г.; принята к печати: 17.06.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Фирсов К.В., Котов А.С. Наблюдательное исследование информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга у взрослых пациентов с эпилепсией в условиях реальной клинической практики. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 153-163. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.153-163.

Observational study of informative value of routine EEG and nocturnal EEG-video monitoring in adult patients with epilepsy in the real-life setting

Firsov K.V., Kotov A.S.

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

Corresponding author: Konstantin V. Firsov, e-mail: firsovkonst@yandex.ru.**Abstract**

The aim was to study the informative value of routine EEG and nocturnal EEG-video monitoring in adult patients with epilepsy.

Materials and methods. We examined 1217 patients who were referred to a specialized epilepsy clinic; of those, 589 (48.4%) men and 628 (51.6%) women aged from 22 to 83 years. In these patients, the age of seizure onset varied from 1 month to 72 years. The inclusion criteria in this study were: an age over 18 years and two or more epileptic seizures in the medical history. The exclusion criteria: a history of non-epileptic seizures of any etiology and/or the inability to perform regular EEG or EEG video monitoring. The examination included medical history records, clinical and neurological examinations, routine EEG and EEG video monitoring, brain MRI, and laboratory tests. In total, 915 routine EEG and 302 nocturnal EEG video monitoring were performed.

Results. During the routine EEG procedure, no epileptiform activity was detected in 379 (41.42%) patients. Among other patients, non-epileptic changes were found in 163 (17.81%), focal epileptiform activities – in 203 (22.19%), and generalized epileptiform activities – in 170 (18.58%) patients. During the nocturnal EEG-video monitoring, no epileptiform activity was detected in 34 (11.26%) patients; among other patients, non-epileptic changes were found in 11 (3.64%), focal epileptiform activities – in 167 (55.3%), and generalized epileptiform activities – in 90 (29.8%) patients.

Conclusion. Routine EEG and nighttime EEG video monitoring do not always reveal an epileptiform activity. The probability of detecting an epileptiform activity is higher with nocturnal EEG video monitoring due to its longer record duration and an increased epileptiform activity in sleep. The probability of detecting an epileptiform activity also depends on the form of epilepsy. It is advisable to gradually replace a routine EEG procedure with a nocturnal EEG-video monitoring.

Key words*Epilepsy, epileptiform activity, electroencephalography, EEG, nocturnal EEG-video monitoring.***Received:** 08.04.2019; **in the revised form:** 13.05.2019; **accepted:** 17.06.2019.**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 citationFirsov K.V., Kotov A.S. Observational study of informative value of routine EEG and nocturnal EEG-video monitoring in adult patients with epilepsy in the real-life setting. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (1): 153-163 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.153-163.**Введение / Introduction**

Периодически в научном сообществе возникает мнение, что по поводу какого-то явления ничего нового уже не открыть. Например, в 1932 г. А. Д. Сперанский писал, что «по поводу эпилепсии высказано так много, что не будет удивительным допустить, что высказано все» [1]. Однако, как выражаются юристы, «вновь открывшиеся обстоятельства» дают толчок к новым исследованиям и появлению удивительных открытий [2], решению стоящих перед эпилептологией проблем [3].

Аналогичная ситуация сложилась с оценкой информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга. На первый взгляд, складывается впечатление, что в этом вопросе поставлены все точки над «i» и нет повода для

дискуссии. Мнение медиков однозначно в пользу ночного или суточного мониторинга ЭЭГ. Тем не менее, перед врачом и пациентом стоит проблема выбора адекватного метода исследования, так как все они имеют свои преимущества и недостатки.

ЭЭГ-исследования различаются по месту проведения (стационарно или амбулаторно), методике (с видеозаписью или без нее), продолжительности процедуры (кратковременно или длительно), времени суток проведения (днем, ночью, круглосуточно), с провокацией или без провокации приступов [4].

Эпилептологу приходится делать сложный выбор. На одном полюсе находятся методы дешевые, но малоинформативные, на другом – дорогие, но более информа-

тивные, при этом дорогие методы не дают 100% гарантию выявления патологии.

Ситуация аналогична поиску раковых клеток в биоптате. Если клетки найдены, то диагноз установлен, если не найдены, это еще не значит, что отсутствует онкология. Опухоль могла быть расположена в нескольких миллиметрах от места взятия биоптата.

С необходимостью осуществления ЭЭГ сталкиваются не только неврологи, но и врачи других специальностей, так как эпилептические припадки могут быть при многих заболеваниях [5,6].

Только полноценно выполненное ЭЭГ-исследование позволяет проводить дифференциальную диагностику и справляться с так называемыми фармакорезистентными видами эпилепсии [7]. Между тем, на сегодняшний день накоплено недостаточное количество данных, какой же метод, рутинная ЭЭГ либо ЭЭГ-мониторинг, является наиболее предпочтительным. Это и определило необходимость данного исследования.

Цель – изучение информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга у взрослых пациентов с эпилепсией.

Материалы и методы / Materials and Methods

Работа представляет собой проспективное, наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики.

Обследовано 1217 пациентов, обратившихся за специализированной помощью к epileптологу, из них 589 (48,4%) мужчин и 628 (51,6%) женщин в возрасте от 22 до 83 лет. Возраст начала приступов – от 1 мес. до 72 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения и исключения

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- наличие двух и более эпилептических приступов в анамнезе;
- прием пациентами антиэпилептических препаратов (АЭП).

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе неэпилептических приступов любой этиологии;
- невозможность выполнить ЭЭГ или ночной ЭЭГ-видеомониторинг.

Обследование включало сбор анамнеза, клинический и неврологический осмотр, рутинную электроэнцефалографию (ЭЭГ), ночной ЭЭГ-видеомониторинг, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и лабораторные методы диагностики.

Рутинная ЭЭГ

Рутинная ЭЭГ проводилась по стандартной методике, включающей пробы с открыванием/закрыванием глаз, ритмическую прерывистую фотостимуляцию с частотой 4 Гц, 6 Гц, 8 Гц, 10 Гц, 12 Гц, 16 Гц и 20 Гц, гипервентиляцию

в течение 5 мин. Общая длительность записи составила не менее 20 мин. Исследование производилось при помощи комплекса для анализа биопотенциалов мозга 16-канального «Нейроскоп-416», регистрационное удостоверение № 292/0200/97-17-101, сертификат соответствия Госстандарта России № РОСС RU.ИМ02.В07892 (НПФ «Биола», Россия).

Ночной ЭЭГ-видеомониторинг

У ряда больных был выполнен ночной десятичасовой ЭЭГ-видеомониторинг с проведением вышеуказанных функциональных проб и регистрацией ЭЭГ сна и бодрствования синхронно с видеозаписью поведения пациента в режиме реального времени. С этой целью использовался электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26-«Энцефалан-131-03», регистрационное удостоверение № 29/03030698/0442-03 от 20.03.2003, сертификат соответствия Госстандарта России № РОСС RU.ИМ02.В12493 (НПФ «Медиком МТД», Россия).

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография проводилась с использованием магнитно-резонансного томографа со сверхпроводящим магнитом «Achieva 3.0 T» с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл и шагом сканирования 3-5 мм, регистрационное удостоверение № 2004/708, сертификат соответствия № РОСС NL CH01. В 84154 (Philips Medical System Nederland B.V., Нидерланды).

Лабораторная диагностика

Лабораторные анализы, включающие стандартный клинический и биохимический анализы крови, проводились в лаборатории МОНИКИ.

Критерии диагноза

После завершения обследования диагноз эпилепсии был подтвержден у всех 1217 пациентов соответствии с подходами, определенными ILAE в 2017 г. [8,9]. Всем пациентам была осуществлена коррекция текущей терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в программе Excel 2016 (Microsoft, США). Для качественных переменных рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Частота встречаемости признаков сравнивалась путем ранжирования.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Всего за время проведения исследования пациентам было выполнено 915 рутинных ЭЭГ и 302 ночных ЭЭГ-видеомониторинга.

Для анализа частоты приступов были выделены следующие группы пациентов:

- 1-я группа – приступы 1 раз в год и реже;
- 2-я группа – приступы несколько раз в год;
- 3-я группа – приступы несколько раз в месяц;
- 4-я группа – ежедневные приступы.



Рисунок 1. Выявление видов эпилептиформной активности с помощью рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга: А – патология не выявлена; Б – неэпилептические изменения; В – фокальная эпилептиформная активность; Г – генерализованная эпилептиформная активность.

Figure 1. Detection of various epileptiform activities using routine EEG and nocturnal EEG video monitoring: A – no pathology was detected; Б – non-epileptic changes; В – focal epileptiform activity; Г – generalized epileptiform activity.

Для анализа результатов рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга были выделены следующие группы пациентов:

- 1-я группа – патология не выявлена;
- 2-я группа – неэпилептические изменения;
- 3-я группа – фокальная эпилептиформная активность;
- 4-я группа – генерализованная эпилептиформная активность.

Выявляемость патологии в общих группах

При проведении рутинной ЭЭГ патология не была выявлена у 379 (41,42%) пациентов; неэпилептические изменения определялись у 163 (17,81%); фокальная эпилептиформная активность – у 203 (22,19%); генерализованная эпилептиформная активность – у 170 (18,58%).

При проведении ночного ЭЭГ-видеомониторинга патология не была выявлена у 34 (11,26%) пациентов; неэпилептические изменения определялись у 11 (3,64%); фокальная эпилептиформная активность – у 167 (55,3%); генерализованная эпилептиформная активность – у 90 (29,8%).

Полученные данные представлены на **рисунке 1**.

Несмотря на то, что у всех обследованных пациентов клинически имелись приступы, рутинная ЭЭГ и ночной ЭЭГ-видеомониторинг не всегда выявляли эпилептиформную активность. Причем вероятность невыявления при рутинной ЭЭГ выше, чем при ночном ЭЭГ-видеомониторинге. Вероятность обнаружения эпилептиформной активности выше при ночном ЭЭГ-видеомониторинге вслед-

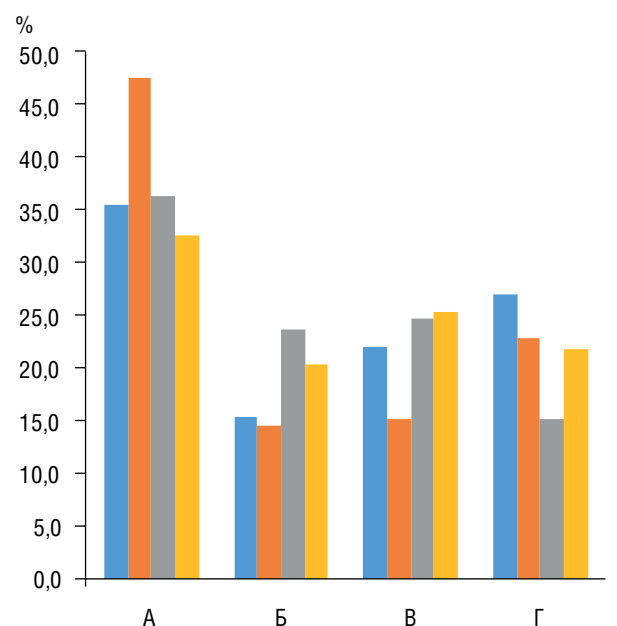


Рисунок 2. Выявление с помощью рутинной ЭЭГ видов эпилептиформной активности у пациентов с различной частотой приступов: А – патология не выявлена; Б – неэпилептические изменения; В – фокальная эпилептиформная активность; Г – генерализованная эпилептиформная активность.

Figure 2. Detection of various epileptiform activities in patients with different seizure frequencies using routine EEG: A – no pathology detected; Б – non-epileptic changes; В – focal epileptiform activity; Г – generalized epileptiform activity.

ствие того, что при нем больше продолжительность записи, а также запись производится во время ночного сна. Чаще всего выявляется фокальная эпилептиформная активность, что соответствует правилу: «чаще всего диагностируются те болезни, которыми люди чаще всего болеют». Однако даже при проведении дорогостоящего ЭЭГ-видеомониторинга примерно у 10% пациентов эпилептиформная активность не будет выявлена, что требует дополнительных, не всегда достаточно информативных обследований. Следовательно, практическому врачу не стоит уповать на ночной ЭЭГ-видеомониторинг, как на истину в последней инстанции. Зарегистрировать в ночь проведения эпилептиформную активность не всегда удастся, а каждая последующая ночь обследования должна быть дополнительно оплачена.

Также вероятность обнаружения эпилептиформной активности зависит от формы эпилепсии. Например, если приступ случается раз в год в рамках криптогенной эпилепсии, то и мониторинг, скорее всего, ничего не покажет. Если генерализованные приступы случаются раз в год в рамках юношеской миоклонической эпилепсии, напротив, есть вероятность выявления разрядов эпилептиформной активности, особенно при раннем насильственном пробуждении.

Выявляемость патологии в различных группах методом рутинной ЭЭГ

При проведении рутинной ЭЭГ у пациентов, имеющих приступы раз в год и реже (104 человека) патология не была выявлена в 37 (35,58%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 16 (15,38%) случаях; фокальная эпилептиформная активность – в 23 (22,12%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность – в 28 (26,92%) случаях.

При проведении рутинной ЭЭГ у пациентов, имеющих приступы несколько раз в год (206 человек) патология не выявлена в 98 (47,57%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 30 (14,56%) случаях; фокальная эпилептиформная активность – в 31 (15,05%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность – в 47 (22,82%) случаях.

При проведении рутинной ЭЭГ у пациентов, имеющих приступы несколько раз в месяц (415 человек) патология не выявлена в 151 (36,39%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 98 (23,61%) случаях; фокальная эпилептиформная активность – в 103 (24,82%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность – в 63 (15,18%) случаях.

При проведении рутинной ЭЭГ у пациентов, имеющих приступы ежедневно (138 человек) патология не выявлена в 45 (32,61%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 28 (20,29%) случаях; фокальная эпилептиформная активность – в 35 (25,36%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность – в 30 (21,74%) случаях (**рисунк 2**).

Несоответствие частоты приступов и выявляемости патологии методом рутинной ЭЭГ

Полученные данные опровергают мнение о том, что чем реже бывают приступы, тем меньше вероятность их обнаружения при рутинной ЭЭГ. В данном исследовании у пациентов, имеющих приступы раз в год и реже, фокальная и генерализованная эпилептиформная активность выявлялась чаще, чем у пациентов, имеющих приступы несколько раз в год.

Обнаружение фокальной эпилептиформной активности укладывается в формальную логику практического врача. Чем чаще происходят данные приступы, тем больше вероятность их обнаружения. Но это не в полной мере соблюдается. Вопреки логике, у пациентов, имеющих приступы несколько раз в год, данная эпилептиформная активность была выявлена в меньшем проценте случаев, чем у имеющих приступы раз в год и реже.

Частота выявления генерализованной эпилептиформной активности не имеет корреляции с частотой приступов, что, возможно, связано с недостаточно тщательным сбором анамнеза врачом и неправильным ведением дневника приступа пациентом. Например, пациенты с ИГЭ не отмечают в своем дневнике абсансы и/или миоклонии (по сути своей генерализованные приступы), а отмечают только генерализованные судорожные приступы.

Преимущества рутинной ЭЭГ

Основными преимуществами рутинной ЭЭГ являются малая продолжительность, относительно невысокая цена, доступность во многих лечебных учреждениях, большее количество подготовленных специалистов. Имеются стандартные рекомендации по проведению данного исследования [10]. Недостатком является малая информативность. Согласно M. Brodie и S. Schachter, информативность рутинной ЭЭГ у взрослых не превышает 50% [11].

ЭЭГ с депривацией сна имеет те же преимущества, что и рутинная ЭЭГ, информативна у пациентов с ювенильными формами идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ) [12], однако доставляет пациентам существенный дискомфорт и недостаточно информативна. Аргументами в необходимости проведения исследования ЭЭГ после депривации сна у пациентов с криптогенной фокальной эпилепсией (КФЭ) и симптоматической фокальной эпилепсией (СФЭ) являются следующие: ИГЭ может имитировать под фокальную эпилепсию (ФЭ), что может привести к неправильному диагнозу; более простое и дешевое исследование по сравнению с ночным ЭЭГ-видеомониторингом и амбулаторным ЭЭГ-мониторингом; возможность спровоцировать эпилептиформную активность у пациентов с фокальной эпилепсией [13].

Недостатки рутинной ЭЭГ

Общими тенденциями при проведении рутинной ЭЭГ является высокий процент невыявления эпилептиформной активности; выявление эпилептиформной активности находится в диапазоне примерно 15-25%; не всегда чаще всего обнаруживается эпилептиформная активность у пациентов, имеющих более частые приступы. По всей видимости, это связано со случайным характером обнаружения эпилептиформной активности при кратковременной записи ЭЭГ в условиях бодрствования пациента.

Выявляемость патологии в различных группах методом ночного ЭЭГ-мониторинга

При проведении ночного ЭЭГ-видеомониторинга у пациентов, имеющих приступы раз в год и реже (64 человека), патология не выявлена в 8 (12,5%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 5 (7,81%) случаях; фокальная эпилептиформная активность – в 37 (57,81%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность – в 14 (21,87%) случаях.

При проведении ночного ЭЭГ-видеомониторинга у пациентов, имеющих приступы несколько раз в год (69 человек), патология не выявлена в 11 (15,94%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 2 (2,9%) случаях;

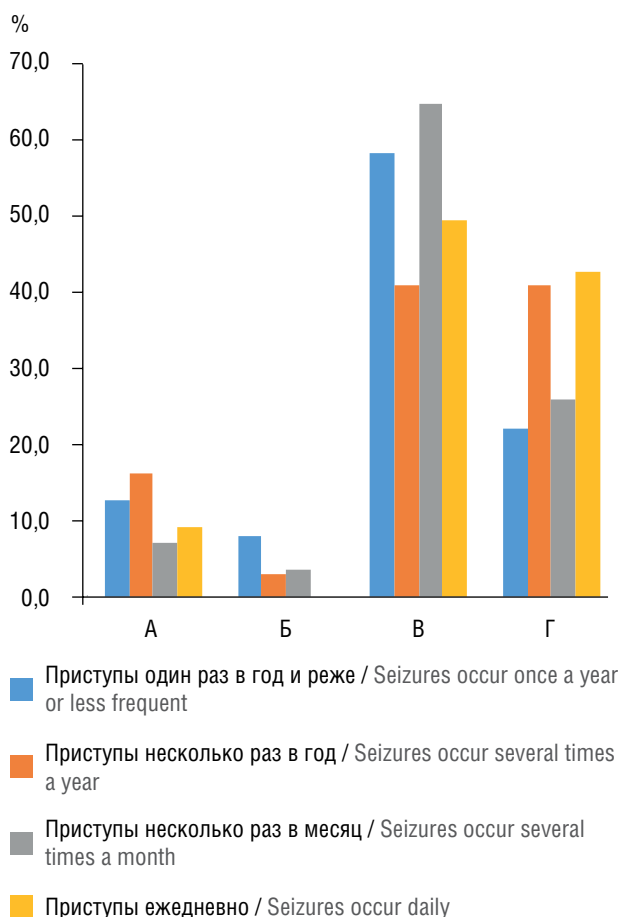


Рисунок 3. Выявление с помощью ночного ЭЭГ-видеомониторинга видов эпилептиформной активности у пациентов с различной частотой приступов: А – патология не выявлена; Б – неэпилептические изменения; В – фокальная эпилептиформная активность; Г – генерализованная эпилептиформная активность.

Figure 3. Detection of various epileptiform activities in patients with different seizure frequencies using nocturnal EEG video monitoring: А – no pathology detected; Б – non-epileptic changes; В – focal epileptiform activity; Г – generalized epileptiform activity.

фокальная эпилептиформная активность – в 28 (40,58%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность – в 28 (40,58%) случаях.

При проведении ночного ЭЭГ-видеомониторинга у пациентов, имеющих приступы несколько раз в месяц (117 человек), патология не выявлена в 8 (6,84%) случаях; неэпилептические изменения имелись в 4 (3,42%) случаях; фокальная эпилептиформная активность – в 75 (64,1%) случаях; генерализованная эпилептиформная активность – в 30 (25,64%) случаях.

При проведении ночного ЭЭГ-видеомониторинга у пациентов, имеющих приступы ежедневно (45 человек) патология не выявлена в 4 (8,89%) случаях; неэпилептические изменения не были выявлены; фокальная эпилептиформная активность – в 22 (48,89%) случаях;

генерализованная эпилептиформная активность – в 19 (42,22%) случаях (рисунок 3).

Полученные данные указывают на то, что при ночном ЭЭГ-видеомониторинге также отсутствует корреляция между частотой приступов и выявлением эпилептиформной активности. Например, у пациентов, имеющих приступы один раз в год и реже, фокальная эпилептиформная активность выявляется чаще, чем у пациентов, имеющих приступы несколько раз в год. Данный вид активности чаще обнаруживается у пациентов, имеющих приступы несколько раз в месяц. Генерализованная эпилептиформная активность чаще обнаруживается у пациентов, имеющих приступы ежедневно.

Преимущества ночного ЭЭГ-видеомониторинга

Ночной ЭЭГ-видеомониторинг более информативен, чем рутинная ЭЭГ [14] и является золотым стандартом для диагностики эпилептических приступов во время сна. ЭЭГ-видеомониторинг является безопасным и дает важную клиническую информацию более чем у 80% пациентов [15]. По мнению некоторых авторов, в видеомониторинге ЭЭГ нуждается от 5 до 30% пациентов [16]. Данный метод позволяет установить взаимосвязь между клиническими признаками и электроэнцефалографическими данными [17]. Большая продолжительность непрерывной записи позволяет распознать специфические нарушения, которые не проявлялись в процессе менее продолжительной процедуры. Имеется большая вероятность выявления разрядов эпилептиформной активности. Охватываются все стадии сна – продолжительный период бодрствования, состояние дремоты, ночной сон и момент пробуждения. Эпилептиформная активность во время сна выявляется чаще, чем при бодрствовании, так как во сне угасает десинхронизирующее влияние коры головного мозга.

Сопоставляя эпилептиформную активность на ЭЭГ с зафиксированными на видео движениями пациента, врач может отличить эпилептические приступы от неэпилептических, выявить двигательные и иные артефакты [18,19].

С помощью ночного ЭЭГ-видеомониторинга можно регистрировать миоклонические абсансы [20]. ЭЭГ-видеомониторинг позволяет дифференцировать «парасомнии» и эпилептические приступы [21,22].

Некоторые авторы считают умеренной надежностью ЭЭГ-видеомониторинга для диагностики психогенных неэпилептических припадков [23].

Недостатки ночного ЭЭГ-видеомониторинга

Недостатками являются длительность обследования (10 ч и более), очень высокая цена, недоступность во многих лечебных учреждениях, малое количество подготовленных специалистов. Некоторые авторы отмечают временное выпадение волос после длительного ЭЭГ-видеомониторинга у 2% обследованных пациентов [24]. ЭЭГ-видеомониторинг не всегда регистрирует эпилептическую активность в межприступный период [25]. Двигательные и миографические артефакты могут способствовать отсутствию иктальных ЭЭГ-паттернов в момент

эпилептического приступа, скальповая ЭЭГ малоинформативна в интериктальный период [26]. Возможна неправильная интерпретация полученных результатов.

Тщательно проведенное полисомнографическое исследование не застраховано от ошибок, приводящих к постановке неправильного диагноза. Например, скальпная ЭЭГ маскируется двигательными артефактами; в момент приступа на ЭЭГ отсутствует эпилептическая активность; приступ на ЭЭГ манифестируется паттерном пробуждения во время регистрации полисомнографии отсутствует ЭЭГ; на ЭЭГ отсутствует характерный постиктальный период. Для достоверной фиксации приступа нередко требуются повторные исследования.

Преимуществами длительного (от 2 до 6 ч) мониторинга ЭЭГ с регистрацией дневного сна является проведение в комфортных амбулаторных и привычных пациенту условиях, большая информативность, по сравнению с рутинной ЭЭГ. Недостатками являются высокая цена, возможная необходимость прибегать к употреблению седативных средств, не всем пациентам удастся заснуть днем на несколько часов, при многочасовом исследовании утомительно долго находиться в изоляции.

Идеальным для проведения дневного мониторинга является тот случай, когда у пациента имеются приступы днем примерно в одно и то же время. ЭЭГ с депривацией сна и дневная ЭЭГ бесполезны для диагностики у пациентов с ночными эпилептическими приступами, не имевших дневных приступов [27].

Преимущества и недостатки суточного ЭЭГ-мониторинга

Суточный мониторинг ЭЭГ (холтеровское ЭЭГ-мониторирование) продолжительностью от 18 ч и более позволяет провести исследование в процессе повседневной жизнедеятельности пациента, учитывает воздействие естественных раздражителей [28]. Минусами являются высокая цена, длительное обследование. Суточный мониторинг ЭЭГ в домашних условиях может дополняться использованием видеозаписывающей аппаратуры. Однако приступы не всегда удается заснять, так как они могут быть краткими и видеокамера не успевает их зафиксировать [29].

Несмотря на то, что длительный амбулаторный ЭЭГ-мониторинг дешевле ЭЭГ-видеомониторинга, он не позволяет соотнести данные ЭЭГ с двигательной активностью пациента, а также при его проведении часто возникают артефакты [30].

При многосуточном ЭЭГ-мониторировании выполняют ЭЭГ, ЭМГ, ЭКГ, регистрация экскурсии грудной клетки, брюшной стенки с одновременным ведением видеозаписи. Все это позволяет осуществить полноценный мониторинг за состоянием пациента в домашних условиях. Среди недостатков – высокая цена, недоступность во многих лечебных учреждениях, малое количество подготовленных специалистов.

В некоторых случаях для постановки правильного диагноза недостаточно проведения многочисленных и продолжительных записей ЭЭГ. Необходимо отслеживать катамнез [31].

Скальпная ЭЭГ

Скальпная ЭЭГ даже в момент приступов может не выявлять эпилептогенные очаги в глубине полушарий. Здесь необходимо применение инвазивных электродов (сфеноидальных, назофарингеальных, внутримозговых и т.д.), используемых при проведении прехирургического обследования в случае неэффективности медикаментозной терапии [32].

Провокация приступов

Некоторые авторы предлагают с целью провокации приступов при проведении ЭЭГ-видеомониторинга за 1-4 недели в домашних условиях снижать дозировку применяемого антиэпилептического средства [33]. Некорректно назначенные противоэпилептические препараты также могут агgravировать приступы [34].

ЭЭГ-видеомониторинг, особенно проводимый с провокацией приступов, не является абсолютно безопасной процедурой. Пациенты подвергаются риску травматизации из-за увеличения частоты и/или интенсивности приступов или изменения типа приступов. Основными проблемами, с точки зрения безопасности, являются следующие: неконтролируемое поведение (иктальная и пост-иктальная агрессия, самоповреждающее поведение, психоз); травмы, связанные с припадками (падения, эпилептический статус); проблемы, связанные с применением электродов, особенно имплантированных. С целью профилактики этих явлений для некоторых пациентов используются специальные удерживающие средства, амортизирующие коврики либо наблюдающий персонал, а также соответствующие медикаменты для лечения психоза и «детские» комнаты [35].

ЭЭГ в отделениях интенсивной терапии

В отделениях интенсивной терапии некоторых клиник осуществляется непрерывный мониторинг ЭЭГ или ЭЭГ-видеомониторинг, что особенно актуально для обнаружения бессудорожного эпилептического статуса. Однако экспертная интерпретация ЭЭГ, необходимая в настоящее время для точной диагностики, часто отстает от записи в реальном времени на часы или даже больше. В большинстве больниц число пациентов группы риска в отделениях интенсивной терапии значительно превышает возможности имеющегося оборудования и персонала для проведения и интерпретации ЭЭГ. Подавляющее большинство пациентов в отделениях интенсивной терапии не проходят мониторинг ЭЭГ [36].

Для постановки правильного дифференциального диагноза, помимо ЭЭГ-видеомониторинга, необходимы тщательный сбор анамнеза, описания приступов очевидцами, неврологические, психиатрические и кардиологические обследования [37].

Развитие методов ЭЭГ-диагностики

В настоящее время созданы предпосылки для дальнейшего совершенствования методов диагностики. Новые цифровые технологии пришли на смену «бумажных ЭЭГ» [38]. Появились методы автоматизированной обработки ЭЭГ [39]. Для оценки функциональных связей и степени синхронизации

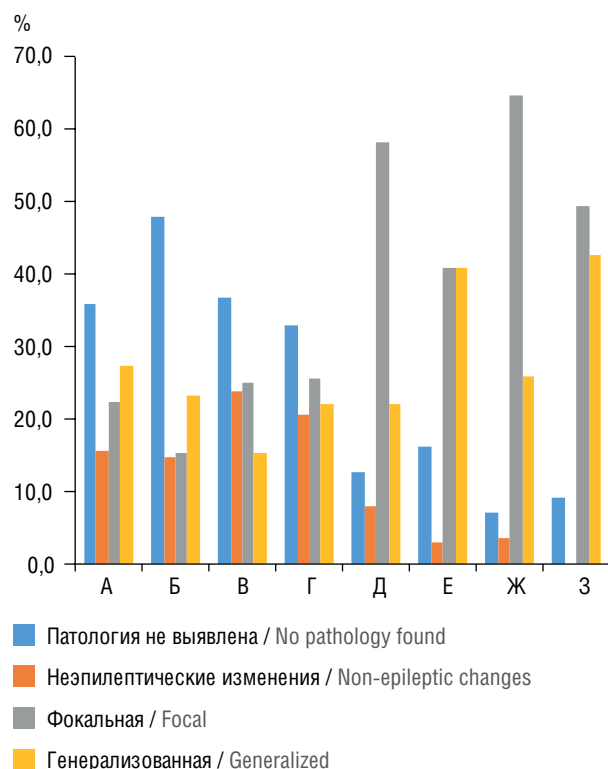


Рисунок 4. Выявление с помощью рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга видов эпилептиформной активности у пациентов с различной частотой приступов: А – рутинная ЭЭГ, приступы один раз в год и реже; Б – рутинная ЭЭГ, приступы несколько раз в год; В – рутинная ЭЭГ, приступы несколько раз в месяц; Г – рутинная ЭЭГ, приступы ежедневно; Д – ЭЭГ-видеомониторинг, приступы один раз в год и реже; Е – ЭЭГ-видеомониторинг, приступы несколько раз в год; Ж – ЭЭГ-видеомониторинг, приступы несколько раз в месяц; З – ЭЭГ-видеомониторинг, приступы ежедневно.

Figure 4. Detection of various epileptiform activities in patients with different seizure frequencies using either routine EEG or nocturnal EEG-video monitoring: А – routine EEG, seizures once a year or less frequent; Б – routine EEG, seizures several times a year; В – routine EEG, seizures several times a month; Г – routine EEG, seizures daily; Д – EEG-video monitoring, seizures once a year or less frequent; Е – EEG-video monitoring, seizures several times a year; Ж – EEG-video monitoring, seizures several times a month; З – EEG-video monitoring, seizures daily.

ции региональной активности в коре головного мозга применяется когерентный анализ спектральных характеристик ЭЭГ [40]. Для определения фокальных ЭЭГ-паттернов используются специальные компьютерные программы [41], для регистрации приступов – онлайн-ЭЭГ-мониторинг [42].

Ключевые находки исследования / Key findings of the study

Полученные данные (рис. 4) позволяют сделать следующие выводы:

1. Рутинная ЭЭГ, как и ночной ЭЭГ-видеомониторинг, не всегда выявляют эпилептиформную активность.
2. Вероятность обнаружения эпилептиформной активности выше при ночном ЭЭГ-видеомониторинге, чем при рутинной ЭЭГ, очевидно вследствие того, что при нем большая продолжительность записи, а также производится запись во время ночного сна.
3. В связи со случайным характером обнаружения эпилептиформной активности при записи ЭЭГ вероятность выявления эпилептиформной активности не имеет прямой корреляции с частотой приступов.
4. Вероятность обнаружения эпилептиформной активности зависит от формы эпилепсии.

Заключение / Conclusion

Современное состояние эпилептологии выдвигает повышенные требования к качеству диагностики. Чем сложнее исследование, тем выше требования к уровню эксперта. Идеальным вариантом является тот случай, когда лечащий врач, знакомый с историей болезни пациента, интерпретирует полученные данные. Это позволит отличить эпилептические приступы от неэпилептических.

Высокий процент не выявления патологии (41,42%) и нахождение только неэпилептических изменений (17,81%) при проведении рутинной ЭЭГ пациентам, заведомо страдающим эпилепсией, ставит под сомнение целесообразность ее проведения, содержание штата специалистов, расходования материальных и финансовых ресурсов. Часто на основании некорректных заключений люди допускаются к работе в опасных профессиях. Экономический и моральный ущерб от крушения самолета, управляемого летчиком с эпилепсией, ошибочно допущенного к полетам на основании положительного заключения после проведения рутинной ЭЭГ, в миллионы раз превышает затраты на проведение ночного ЭЭГ-видеомониторинга. Разве можно доверять миноискателю, который обнаруживает только 40% мин, или парашюту, который раскрывается в 40% случаев.

Нет необходимости проводить рутинную ЭЭГ, если врач, при отсутствии на ней эпилептиформной активности, все равно направит пациента на ночной ЭЭГ-видеомониторинг. Необходимо постепенно замещать рутинную ЭЭГ ночным ЭЭГ-видеомониторингом.

Дальнейшие научные исследования не должны ограничиваться только изучением проявлений эпилептиформной активности на ЭЭГ. Необходим поиск ее материального субстрата, возможно даже на молекулярном уровне.

Литература:

1. Сперанский А.Д. Эпилептический приступ. М. 1932; 60 с.
2. Sundaram M., Sadler R.M., Young G.B., Pillay N. EEG in epilepsy: current perspectives. *Can J Neurol Sci.* 1999 Nov; 26 (4): 255-62. Review. PubMed PMID: 10563209.
3. Авакян Г.Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2014; 6 (4): 46-49.
4. Benbadis S.R. What type of EEG (or EEG-video) does your patient need? *Expert Rev Neurother.* 2015 May; 15 (5): 461-4. DOI: 10.1586/14737175.2015.1029918. Epub 2015 Mar 25. PubMed PMID: 25804449.
5. Белова Ю.А., Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В. Эффективность лечения фокальной эпилепсии у больных, перенесших инсульт. *Клиническая геронтология.* 2014; 20 (7-8): 6-8.
6. Котов А.С. Эпилепсия у злоупотребляющих алкоголем и наркотиками больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (10): 85-88.
7. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. *Вестник эпилептологии.* 2013; 1: 3-7.
8. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F.E., Lagae L., Moshé S.L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I.E., Zuberi S.M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; doi:10.1111/epi.13670.
9. 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; doi:10.1111/epi.13709 1-3.
10. Редакционная статья. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии российской противозепилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2016; 8 (4): 99-108.
11. Brodie M., Schachter S. Fast Facts – Epilepsy. Oxford: Health Press Limited 2001; 82.
12. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благодосклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М. 2000; 623 с.
13. Котов А.С. Течение и прогноз симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий у взрослых. Дисс. ... докт. мед. наук. 2010; 192 с.
14. Гроппа С.А., Киоса В.А., Хангану А.Т. Особенности клинического полиморфизма острых эпилептических приступов. Клинико-телеметрическое видео-ЭЭГ исследование. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2010; 2 (2): 6-9.
15. Hui A.C., Kwan P., Leung T.W., Soo Y., Mok V.C., Wong L.K. Diagnostic value and safety of long-term video-EEG monitoring. *Hong Kong Med J.* 2007 Jun; 13 (3): 228-30. PubMed PMID: 17548912.
16. Erlichman M. Electroencephalographic (EEG) video monitoring. *Health Technol Assess Rep.* 1990; (4): 1-14. Review. PubMed PMID: 2104066.
17. Lancman M.E., Asconape J. Clinical value of electroencephalographic monitoring in closed-circuit television (EEG-video). Analysis of 44 studies. *Medicina (B Aires).* 1990; 50 (4): 315-8. Spanish. PubMed PMID: 2130225.
18. Benbadis S.R. What can EEG-video monitoring do for you and your patients? *J Fla Med Assoc.* 1997 Jun-Jul; 84 (5): 320-2. Review. PubMed PMID: 9260437.
19. Rémi J., Noachtar S. Differential diagnosis of epileptic seizures. *Nervenarzt.* 2012 Feb; 83 (2): 162-6. DOI: 10.1007/s00115-011-3427-z. German. PubMed PMID: 22237650.
20. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Абрамов М.О., Бобылова М.Ю., Красильщикова Т.М., Петрухин А.С. Видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике миоклонических абсансов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2016; 8 (1): 66-74. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.1.066-074>.
21. Котов А.С. Эпилепсия и сон. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2013; 7: 4-10.
22. Хачатрян С.Г., Тунян Ю.С. Дифференциальная диагностика ночных эпилептических и неэпилептических пароксизмальных феноменов у взрослых. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2013; 5 (3): 59-64.
23. Benbadis S.R. The EEG in nonepileptic seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2006 Aug; 23 (4): 340-52. Review. PubMed PMID: 16885708.
24. Morris H.H., Klem G., Gilmore-Pollak W. Hair loss after prolonged EEG/video monitoring. *Neurology.* 1992 Jul; 42 (7): 1401-2. PubMed PMID: 1620354.
25. Pillai J.A., Haut S. R. Patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: an inpatient video-EEG monitoring study. *Seizure.* 2012 Jan; 21 (1): 24-7.
26. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. М. 2004; 389-406.
27. Billiard M., Echenne B., Besset A. et al. All-night polygraphic recordings in the child with suspected epileptic seizures, in spite of normal routine and post-sleep deprivation EEGs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981; 11: 450-460.
28. Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Карлов В.А., Новоселова Г.Б. Патологические знаки эпилептической и неэпилептической природы, выявляемые при бодрствовании и во сне во время амбулаторного и палатного мониторинга ЭЭГ: проблемы интерпретации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (2): 30-40. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.030-040>.
29. Goodwin E., Kandler R.H., Alix J.J. The value of home video with ambulatory EEG: a prospective service review. *Seizure.* 2014 Jun; 23 (6): 480-2. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.008. Epub 2014 Feb 27. PubMed PMID: 24631016.
30. Гнездицкий В.В., Захаров С.М., Корепина О.С., Кошурникова Е.Е. Современные технологии длительного мониторинга ЭЭГ и полиграфических показателей в неврологической практике. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009; 3 (1): 25-34.
31. Котов А.С., Толстова Н.В. К вопросу об идиопатических генерализованных и криптогенных фокальных эпилепсиях у подростков и молодых взрослых. *Неврологический журнал.* 2012; 1: 21-25.
32. Китаева В.Е., Котов А.С. Эффективность лечения пациентов с длительным течением медиальной височной эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2018; 10 (3): 31-37. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.031-037>.
33. van Griethuysen R., Hofstra W.A., van der Salm S.M.A., Bourez-Swart M.D., de Weerd A.W. Safety and efficiency of medication withdrawal at home prior to long-term EEG video-monitoring. *Seizure.* 2018 Mar; 56: 9-13. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.01.016. Epub 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29414595.
34. Котов А.С. Противозепилептические препараты и аггравация приступов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 114 (11-2): 32-36.
35. Sanders P.T., Cysyk B.J., Bare M.A. Safety in long-term EEG/video monitoring. *J Neurosci Nurs.* 1996 Oct; 28 (5): 305-13. Review. PubMed PMID: 8950695.
36. Trevathan E. Ellen R. Grass Lecture: Rapid EEG analysis for intensive care decisions in status epilepticus. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2006 Mar; 46 (1): 4-17. PubMed PMID: 16605169.
37. Noachtar S., Güldiken B. Diagnosis of non-epileptic paroxysmal disorders and epileptic seizures. *Nervenarzt.* 2017 Oct; 88 (10): 1109-1118. DOI: 10.1007/s00115-017-0397-9. Review. German. PubMed PMID: 28842725.
38. Burgess R.C. Design and evolution of a system for long-term electroencephalographic and video monitoring of epilepsy patients. *Methods.* 2001 Oct; 25 (2): 231-48. Review. PubMed PMID: 11812208.
39. Kalitzin S.N., Bauer P.R., Lamberts R.J., Velis D.N., Thijs R.D., Lopes Da Silva F.H. Automated Video Detection of Epileptic Convulsion Slowing as a Precursor for Post-Seizure Neuronal Collapse. *Int J Neural Syst.* 2016 Dec; 26 (8): 1650027. Epub 2016 Apr 4. PubMed PMID: 27357326.
40. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Ридер Ф.К., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Спектральный и когерентный анализ пространственной организации биоэлектрической активности головного мозга у больных эпилепсией до и после лечения. *Нейродиагностика и высокие биомедицинские технологии.* 2006; 2: 91-96.

41. Pauri F., Pierelli F., Chatrian G.E., Erdly W.W. Long-term EEG-video-audio monitoring: computer detection of focal EEG seizure patterns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992 Jan; 82 (1): 1-9. PubMed PMID: 1370137.
42. Rommens N., Geertsema E., Jansen Holleboom L., Cox F., Visser G. Improving staff response to seizures on the epilepsy monitoring unit

with online EEG seizure detection algorithms. *Epilepsy Behav.* 2018 Jul; 84: 99-104. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.04.026. Epub 2018 May 11. PubMed PMID: 29758446.

References:

1. Speranskij A.D. Epileptic seizure. Moscow. 1932; 60 s. (in Russ.).
2. Sundaram M., Sadler R.M., Young G.B., Pillay N. EEG in epilepsy: current perspectives. *Can J Neurol Sci.* 1999 Nov; 26 (4): 255-62. Review. PubMed PMID: 10563209.
3. Avakyan G.N. Modern epileptology. Problems and solutions. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* (In Russ.) 2014; 6 (4): 46-49.
4. Benbadis S.R. What type of EEG (or EEG-video) does your patient need? *Expert Rev Neurother.* 2015 May; 15 (5): 461-4. DOI: 10.1586/14737175.2015.1029918. Epub 2015 Mar 25. PubMed PMID: 25804449.
5. Belova Yu.A., Rudakova I.G., Kotov A.S., Kotov S.V. The effectiveness of the treatment of focal epilepsy in stroke patients. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2014; 20 (7-8): 6-8.
6. Kotov A.S. Epilepsy in patients with alcohol and drug abuse. *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* (in Russ.) 2015; 115 (10): 85-88.
7. Rudakova I.G., Belova Yu.A., Kotov A.S. Pharmacoresistant epilepsy is treatable. *Vestnik ehpileptologii.* (in Russ.) 2013; 1: 3-7.
8. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F.E., Lagae L., Moshé S.L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I.E., Zuberi S.M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; doi:10.1111/epi.13670.
9. 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; doi:10.1111/epi.13709 1-3.
10. Editorial A. Guidelines for carrying out of routine EEG of neurophysiology expert board of Russian League Against Epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* (in Russ.) 2016; 8 (4): 99-108.
11. Brodie M., Schachter S. Fast Facts – Epilepsy. Oxford: Health Press Limited 2001; 82.
12. Petruhin A.S., Muxin K.Yu., Blagosklonova N.K., Alixanov A.A. Epileptology of childhood. Moscow. (In Russ.) 2000; 623 s.
13. Kotov A.S. The course and prognosis of symptomatic and cryptogenic partial epilepsy in adults. MD diss. (In Russ.) 2010; 192 s.
14. Groppa S.A., Kiosia V.A., Hanganu A.T. Particulars of clinical polymorphism of acute epileptic seizures. Clinical telemetric video-eeeg examination. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* (In Russ.) 2010; 2 (2): 6-9.
15. Hui A.C., Kwan P., Leung T.W., Soo Y., Mok V.C., Wong L.K. Diagnostic value and safety of long-term video-EEG monitoring. *Hong Kong Med J.* 2007 Jun; 13 (3): 228-30. PubMed PMID: 17548912.
16. Erlichman M. Electroencephalographic (EEG) video monitoring. *Health Technol Assess Rep.* 1990; (4): 1-14. Review. PubMed PMID: 2104066.
17. Lancman M.E., Asconape J. Clinical value of electroencephalographic monitoring in closed-circuit television (EEG-video). Analysis of 44 studies. *Medicina (B Aires).* 1990; 50 (4): 315-8. Spanish. PubMed PMID: 2130225.
18. Benbadis S.R. What can EEG-video monitoring do for you and your patients? *J Fla Med Assoc.* 1997 Jun-Jul; 84 (5): 320-2. Review. PubMed PMID: 9260437.
19. Rémi J., Noachtar S. Differential diagnosis of epileptic seizures. *Nervenarzt.* 2012 Feb; 83 (2): 162-6. DOI: 10.1007/s00115-011-3427-z. German. PubMed PMID: 22237650.
20. Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Abramov M.O., Bobylova M.Yu., Krasilschikova T.M., Petruhin A.S. Video-EEG-monitoring in diagnosis of myoclonic absences. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* (In Russ.) 2016; 1: 66-74. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.1.066-074>.
21. Kotov A.S. Epilepsy and sleep. *Zhurnal neurologii i psixiatrii.* (In Russ.) 2013; 7: 4-10.
22. Khachatryan S.G., Tunyan Y.S. Differential diagnosis of nocturnal epileptic and nonepileptic paroxysmal phenomena of sleep in adults. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* (In Russ.) 2013; 5 (3): 59-64.
23. Benbadis S.R. The EEG in nonepileptic seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2006 Aug; 23 (4): 340-52. Review. PubMed PMID: 16885708.
24. Morris H.H., Klem G., Gilmore-Pollak W. Hair loss after prolonged EEG/video monitoring. *Neurology.* 1992 Jul; 42 (7): 1401-2. PubMed PMID: 1620354.
25. Pillai J.A., Haut S. R. Patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: an inpatient video-EEG monitoring study. *Seizure.* 2012 Jan; 21 (1): 24-7.
26. Muxin K. Yu., Petruhin A. S., Gluxova L. Yu. Epilepsy: Atlas of electro-clinical diagnosis. Moscow. (In Russ.) 2004; 389-406.
27. Billiard M., Echenne B., Besset A. et al. All-night polygraphic recordings in the child with suspected epileptic seizures, in spite of normal routine and post-sleep deprivation EEGs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981; 11: 450-460.
28. Gnezditskiy V.V., Korepina O.S., Karlov V.A., Novoselova G.B. Pathological signs of epileptic and non-epileptic origin detected in awake/sleep EEG patterns during outpatient and inpatient monitoring: problems of interpretation. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* (In Russ.) 2017; 9 (2): 30-40. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.030-040>.
29. Goodwin E., Kandler R.H., Alix J.J. The value of home video with ambulatory EEG: a prospective service review. *Seizure.* 2014 Jun; 23 (6): 480-2. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.008. Epub 2014 Feb 27. PubMed PMID: 24631016.
30. Gnezditskiy V.V., Zaxarov S.M., Korepina O.S., Koshurnikova E.E. Modern technologies of long-term monitoring of EEG and polygraphic indicators in neurological practice. *Annaly klinicheskoy i ehksperimental'noy neurologii.* (In Russ.) 2009; 3 (1): 25-34.
31. Kotov A.S., Tolstova N.V. Towards the question of idiopathic generalized and cryptogenic focal epilepsies in adolescences and young adults. *Neurologicheskij zhurnal.* (In Russ.) 2012; 1: 21-25.
32. Kitaeva V.E., Kotov A.S. Treatment of patients with prolonged course of medial temporal epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* (In Russ.) 2018; 10 (3): 31-37. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.031-037>.
33. van Griethuysen R., Hofstra W.A., van der Salm S.M.A., Bourez-Swart M.D., de Weerd A.W. Safety and efficiency of medication withdrawal at home prior to long-term EEG video-monitoring. *Seizure.* 2018 Mar; 56: 9-13. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.01.016. Epub 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29414595.
34. Kotov A.S. Antiepileptic drugs and seizure aggravation. *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* (In Russ.) 2014; 114 (11-2): 32-36.
35. Sanders P.T., Cysyk B.J., Bare M.A. Safety in long-term EEG/video monitoring. *J Neurosci Nurs.* 1996 Oct; 28 (5): 305-13. Review. PubMed PMID: 8950695.
36. Trevathan E., Ellen R. Grass Lecture: Rapid EEG analysis for intensive care decisions in status epilepticus. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2006 Mar; 46 (1): 4-17. PubMed PMID: 16605169.
37. Noachtar S., Güldiken B. Diagnosis of non-epileptic paroxysmal

- disorders and epileptic seizures. *Nervenarzt*. 2017 Oct; 88 (10): 1109-1118. DOI: 10.1007/s00115-017-0397-9. Review. German. PubMed PMID: 28842725.
38. Burgess R.C. Design and evolution of a system for long-term electroencephalographic and video monitoring of epilepsy patients. *Methods*. 2001 Oct; 25 (2): 231-48. Review. PubMed PMID: 11812208.
39. Kalitzin S.N., Bauer P.R., Lamberts R.J., Velis D.N., Thijs R.D., Lopes Da Silva F.H. Automated Video Detection of Epileptic Convulsion Slowing as a Precursor for Post-Seizure Neuronal Collapse. *Int J Neural Syst*. 2016 Dec; 26 (8): 1650027. Epub 2016 Apr 4. PubMed PMID: 27357326.
40. Avakyan G.N., Badalyan O.L., Burd S.G., Rider F.K., Voronina T.A., Nerobkova L.N. Spectral and coherent analysis of the spatial organization of the bioelectrical activity of the brain in patients with epilepsy before and after treatment. *Nejrodiagnostika i vysokie biomedicinskie texnologii*. (In Russ.) 2006; 2: 91-96.
41. Pauri F., Pierelli F., Chatrian G.E., Erdly W.W. Long-term EEG-video-audio monitoring: computer detection of focal EEG seizure patterns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992 Jan; 82 (1): 1-9. PubMed PMID: 1370137.
42. Rommens N., Geertsema E., Jansen Holleboom L., Cox F., Visser G. Improving staff response to seizures on the epilepsy monitoring unit with online EEG seizure detection algorithms. *Epilepsy Behav*. 2018 Jul; 84: 99-104. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.04.026. Epub 2018 May 11. PubMed PMID: 29758446.

Сведения об авторах:

Фирсов Константин Владимирович – к. психол. н., невролог, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2050-7258>. E-mail: firsovkonst@yandex.ru.

Котов Алексей Сергеевич – д.м.н., заведующий детским неврологическим отделением по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

About the authors:

Konstantin V. Firsov – MD, PhD, Neurologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region – Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. Vladimirskiy. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2050-7258>. E-mail: firsovkonst@yandex.ru.

Aleksei S. Kotov – MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatric Neurology, Professor at the Department of Neurology, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region – Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. Vladimirskiy.



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.164-174

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа: особенности клинико-электроэнцефалографической эволюции и специфика терапии

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

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)

Для контактов: Холин Алексей Александрович, e-mail: DrKholin@mail.ru.

Резюме

Цель – изучение особенностей клинико-электроэнцефалографической эволюции ранней младенческой эпилептической энцефалопатии (РМЭЭ) 4-го типа, обусловленной мутацией гена STXBP1.

Материалы и методы. За период 2016-2019 гг. осуществлялась диагностика, лечение и динамическое наблюдение девочки с РМЭЭ 4-го типа с идентифицированной мутацией в гене STXBP1. Секвенирование ДНК нового поколения (клиническое экзомное секвенирование) осуществлялось на платформе Illumina HiSeq 2500 (США). Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился посредством системы «Энцефалан-Видео» на базе РМ-ЭЭГ-19/26 «ЭНЦЕФАЛАН-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», Таганрог, Россия).

Результаты. У девочки с младенческой эпилептической энцефалопатией на момент наблюдения в возрасте 3,5 года обнаружена ранее не описанная гетерозиготная аутосомно-доминантная мутация в гене STXBP1, возникшая de novo с расположением на 9-й хромосоме с геномной координатой Chr9:130453 (C.*96T>A) в 20-м экзоне. У данного ребенка с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС и формированием детского церебрального паралича отмечался дебют эпилептических приступов в возрасте 6 месяцев в виде флексорных тонических спазмов с электроэнцефалографической картиной синдрома Марканда-Блюме-Отахара – множественных независимых спайк-волновых фокусов в сочетании с паттерном «частичная аттенуация» (вариант «супрессивно-взрывного» паттерна). Отмечена слабая эффективность монотерапии вальпроатами и временный позитивный ответ на гормональную терапию, однако стойкую клиническую ремиссию приступов удалось достичь на фоне присоединения к терапии левитирацетама. Ряд мировых публикаций свидетельствует о высокой эффективности левитирацетама при мутациях гена STXBP1. С возраста 2,5 лет у девочки отмечена эволюция электронцефалографического паттерна в продолженную пик-волновую активность медленноволнового сна (CSWS) с морфологией разрядов типа «ДЭРД» (доброкачественных эпилептиформных разрядов детства).

Заключение. Несмотря на отягощенный перинатальный анамнез, дети с эпилептическими энцефалопатиями также нуждаются в генетическом обследовании методами экзомного секвенирования нового поколения – такими как панель «наследственные эпилепсии», клиническое и полноэкзомное секвенирование. Выявленные результаты позволяют установить точную этиологию эпилепсии и осуществлять дифференцированный подход к назначению противосудорожных препаратов.

Ключевые слова

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа, генетика эпилепсии, ген STXBP1, ЭЭГ.

Статья поступила: 29.04.2019 г.; в доработанном виде: 27.05.2019 г.; принята к печати: 18.06.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Холин А.А., Заваденко Н.Н., Колпакчи Л.М., Федонюк И.Д., Папикян А.С., Заваденко А.Н., Ильина Е.С. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа: особенности клинко-электроэнцефалографической эволюции и специфика терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 164-174. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.164-174.

Early infantile epileptic encephalopathy type 4: clinical, neurophysiological and therapeutic aspects

Kholin A.A., Zavadenko N.N., Kolpakchi L.M., Fedonyuk I.D., Papikyan A.S., Zavadenko A.N., Ilina E.S.

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

Corresponding author: Alexey A. Kholin, e-mail: DrKholin@mail.ru.

Summary

Objective. Study the clinical and neurophysiological evolution of early infantile epileptic encephalopathy type 4 (EIEE4) caused by a STXBP1 gene mutation.

Material and methods. During 2016-2019, we conducted dynamic observation and treatment of a girl with EIEE4 combined with a mutation in the STXBP1 gene. DNA sequencing was performed using the "Hereditary epilepsies" panel (Next Generation Sequencing on the platform of Illumina HiSeq 2500, USA). Dynamic video-EEG monitoring was performed with an "Encephalan-Video" RM-19/26 ("Medicom MTD", Russia).

Results. In this 3.5 y.o. patient with infantile epileptic encephalopathy, a heterozygous autosomal dominant de novo mutation in the STXBP1 gene was found. This mutation (not described previously) is located in chromosome 9, specifically, in the 20th exon with genome coordinates Chr9:130453 (C.*96T>A). This child suffered from severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, which led to spastic cerebral palsy. In addition, she developed seizures as early as at the age of 6 month; the seizures (flexor tonic spasms) were paralleled with EEG changes similar to the Markand-Blume-Ohtahara syndrome, namely, multiple independent spike-wave foci in combination with the partial attenuation pattern (kind of the "burst-suppression" pattern). Valproate monotherapy had little effect, and hormonal treatment caused a temporary improvement. Permanent clinical remission with no seizures was achieved by including levetiracetam in the therapeutic combination. A number of studies demonstrated a high efficacy of levetiracetam in cases of STXBP1 gene mutations. At the age of 2,5 years, the girl demonstrated changes in her EEG records toward the continuous spike-wave during sleep (CSWS) pattern with the morphology of "benign epileptiform discharges of childhood" ("BEDC").

Conclusions. In spite of the aggravated perinatal anamnesis, children with epileptic encephalopathy need genetic examination using the Next Generation Sequencing (NGS) methods (such as "Hereditary epilepsies" panel), combined with full exome sequencing. Such genetic examinations are helpful for establishing the exact etiology of epilepsy and developing a personalized approach to antiepileptic therapy.

Key words

Early infantile epileptic encephalopathy type 4, genetics of epilepsy, STXBP1 gene, EEG.

Received: 29.04.2019; **in the revised form:** 27.05.2019; **accepted:** 18.06.2019.

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

Kholin A.A., Zavadenko N.N., Kolpakchi L.M., Fedonyuk I.D., Papikyan A.S., Zavadenko A.N., Ilina E.S. Early infantile epileptic encephalopathy type 4: clinical, neurophysiological and therapeutic aspects. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 164-174 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.164-174.

Введение / Introduction

Эпилептические энцефалопатии – группа патологических состояний различной этиологии, возникающих при разных формах эпилепсии и эпилептических синдромах, проявляющиеся нейрокогнитивным дефицитом, при кото-

рых эпилептиформная активность сама по себе приводит к прогрессирующему нарушению функции мозга [1]. Наиболее тяжелыми формами эпилептических энцефалопатий являются ранние младенческие их формы, приводящие не только к тяжелым интеллектуальным, но и, как

правило, к выраженным нарушениям двигательных функций. Еще сравнительно недавно, несколько десятилетий назад, младенческие эпилептические энцефалопатии имели исключительно клинико-электроэнцефалографическую классификацию. К 2016 г. было идентифицировано уже 35 генов, ответственных за возникновение ранних младенческих эпилептических энцефалопатий (РМЭЭ), а для ряда мутаций разработаны дифференцированные подходы к терапии [2]. На настоящее время к маю 2019 г. в Международную базу наследственных болезней человека с Менделевским типом наследования (OMIM) внесено уже 75 генетических варианта РМЭЭ с идентифицированным моногенным типом наследования и их поиск постоянно продолжается, а база OMIM постоянно пополняется. Из 75 типов РМЭЭ описано 38 вариантов с аутосомно-доминантным типом наследования, 30 вариантов – с аутосомно-рецессивным типом, четыре варианта имеют Х-сцепленный рецессивный и три варианта – Х-сцепленный доминантный тип наследования [3].

РМЭЭ 4-го типа с номером фенотипа по классификации OMIM 612164 обусловлена мутацией гена STXBP1. Ген STXBP1 расположен в локусе 9q34.11 и кодирует синтаксин-связывающий белок, регулирующий функцию синаптических везикул; по классификации OMIM гену присвоен номер 602926. Мутации гена STXBP1 имеют аутосомно-доминантный тип наследования и большинство описанных в мировой литературе клинических случаев обусловлены мутациями, возникшими *de novo*. Клинически РМЭЭ 4-го типа проявляется такими младенческими эпилептическими энцефалопатиями, как синдромы Отахара и Веста [3].

Цель – изучение особенностей клинико-электроэнцефалографической эволюции РМЭЭ 4-го типа обусловленной мутацией гена STXBP1.

Материалы и методы / Materials and Methods

За период 2016–2019 гг. на базе отделения психоневрологии № 2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации осуществлялась диагностика, лечение и динамическое наблюдение девочки с РМЭЭ 4-го типа с идентифицированной мутацией в гене STXBP1.

Секвенирование ДНК нового поколения (клиническое экзомное секвенирование) осуществлялось на платформе Illumina HiSeq 2500 (США).

Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился в динамике производился посредством системы «Энцефалан-Видео» на базе РМ-ЭЭГ-19/26 «ЭНЦЕФАЛАН-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», Таганрог, Россия).

Магнитно-резонансная визуализация производилась на аппарате Signa Infinity 1,5 TI (General Electric, USA).

Также осуществлялся сбор анамнеза, динамическое исследование неврологического и соматического статуса, набор лабораторных (общий и биохимический анализы мочи и крови), инструментальных исследований, наблю-

дение и консультация специалистов (невролог, педиатр, нейроофтальмолог, генетик, кардиолог, ЛОР-врач).

Результаты / Results

У девочки А.А. (возраст 3,5 года на момент наблюдения) с младенческой эпилептической энцефалопатией в результате полноэкзомного секвенирования обнаружена аутосомно-доминантная мутация в гене STXBP1, характерная для «Ранней младенческой эпилептической энцефалопатии, 4-й тип» (Epileptic encephalopathy, early infantile, 4; OMIM#612164). Ранее не описанная гетерозиготная мутация возникшая *de novo* расположена на 9-й хромосоме с геномной координатой Chr9:130453 в 20-м экзоне гена STXBP1, транскрипт NM_003165.3, положение в транскрипте C.*96T>A. Так как данная замена находится в 3'-нетранслируемой области, данный вариант мутации способен нарушать синтез полнофункционального синтаксин-связывающего белка, регулирующего функцию синаптических везикул.

У ребенка отмечался дебют эпилептических приступов в возрасте 6 мес. в виде флексорных тонических спазмов с электроэнцефалографической картиной синдрома Марканда-Блюме-Отахара – множественных независимых спайк-волновых фокусов в сочетании с паттерном «частичная аттенуация» (вариант «супрессивно-взрывного» паттерна), корково-подкорковой атрофией с диффузной гипомиелинизацией на МРТ. У пациентки отмечена слабая эффективность к монотерапии вальпроатами и временный позитивный эффект на гормональную терапию, однако стойкой клинической ремиссии приступов удалось добиться на фоне присоединения к терапии леветиретама. Тем не менее с возрастом отмечена эволюция электроэнцефалографического паттерна в продолженную пик-волновую активность медленноволнового сна (CSWS) с морфологией разрядов типа «ДЭРД» (доброкачественных эпилептиформных разрядов детства).

Из анамнеза известно: ребенок от второй беременности двойней, протекавшей с выраженным токсикозом на всем сроке беременности, сопровождавшейся частой обильной рвотой. В связи с признаками антенатальной смерти второго плода на 30-й неделе гестации, были произведены экстренные оперативные роды с применением спинальной анестезии. В выписке из родильного дома – указание на гипоплазию плаценты. Оценка по шкале Апгар – 5/6 баллов, вес при рождении – 1150 г, длина – 38 см, окружность головы – 28 см, окружность груди – 22 см. Состояние при родах тяжелое за счет респираторного дистресс-синдрома, неврологической симптоматики с преобладанием явлений угнетения ЦНС у недоношенного ребенка. Осуществлялось выхаживание в отделении патологии новорожденных в течение девяти суток с применением искусственной вентиляции легких, затем девочка была переведена в неонатальное отделение. На серии нейросонограмм определялась умеренная вентрикуломегалия, субэпендимальные псевдокисты, перивентрикулярная кистозная лейкомаляция; в дальнейшем в динамике – нарастание явлений вентрикуломегалии, перивентрикулярной лейкомаляции. Наблюдалась в Научном центре сер-

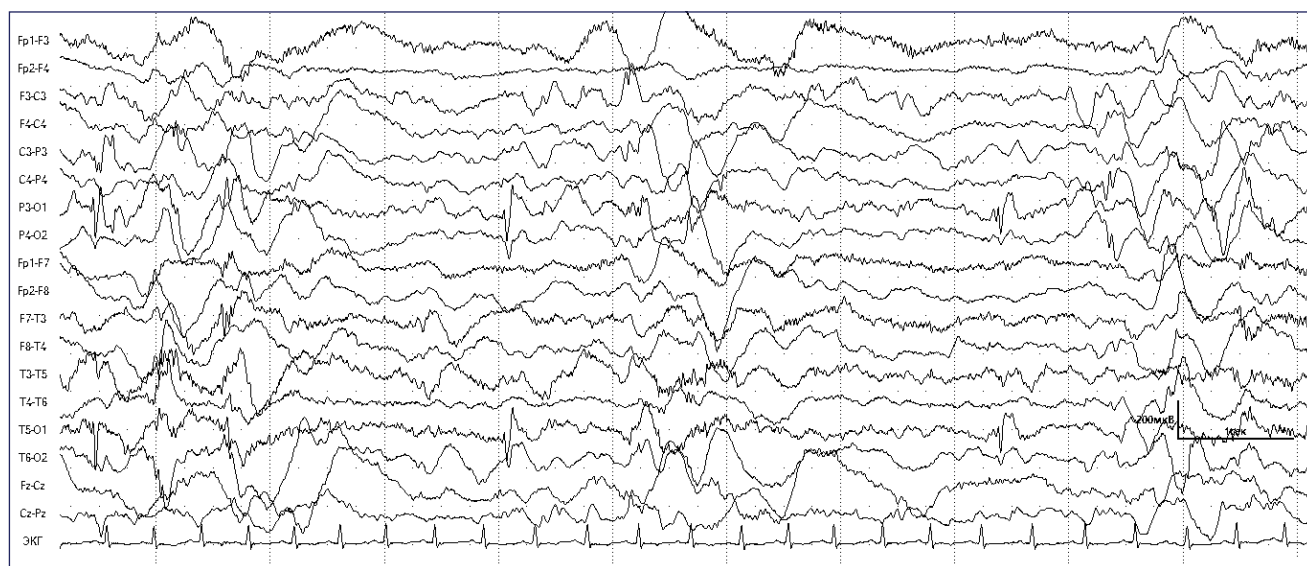


Рисунок 1. Пациентка А.А., 11 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. ЭЭГ бодрствования. Наблюдается мультирегиональная эпилептиформная активность – паттерн множественных независимых спайк-волновых фокусов с доминированием разрядов левополушарной затылочной и затылочно-теменно-височной, левополушарной лобно-центральной и правополушарной теменной локализации. Наблюдается также умеренно экспрессированный паттерн «частичная аттенуация».

Figure 1. Patient A.A., 11 mo. old, EIEE4. Awake EEG. Multiregional epileptiform activity is observed: multiple independent spike-wave foci dominated by discharges of the left hemispheric occipital and occipital-parietal-temporal, left hemispheric frontal-central and right hemispheric parietal localization. There is also a moderately expressed "partial attenuation" pattern.

дечно-сосудистой хирургии им. академика А.Н. Бакулева по поводу врожденного порока сердца: два дефекта межпредсердной перегородки (центральный и межпредсердное сообщение у нижней полой вены 8 мм), увеличение правых отделов сердца, недостаточность кровообращения 2А степени. С возраста 6 мес. мама ребенка впервые отметила пропульсивные инфантильные спазмы, группирующиеся в серии, после чего девочка стала более безучастная, стала меньше гулить, отмечалось беспокойное поведение на фоне остановки двигательного развития. Консультирована неврологом с констатацией угрозы формирования детского церебрального паралича, однако факт наличия эпилептических приступов не был зафиксирован и специфической противосудорожной терапии до госпитализации в РДКБ девочка не получала.

По данным семейного анамнеза: мать – 23 года, варикозное расширение вен нижних конечностей; отец – 29 лет, здоров. Первая беременность – мальчик, 4 года, здоров. Отягощение семейного анамнеза по неврологии: у сына родной сестры бабушки пробанда по линии матери отмечались явления детского церебрального паралича и нарушения речевого развития, а у дочери родной сестры отца пробанда – левосторонний гемипарез и врожденный порок сердца, потребовавший оперативного лечения.

Первая госпитализация в отделение ПНО-2 Российской детской клинической больницы была осуществлена в возрасте 9 мес. При этом впервые была установлена эпилептическая природа отмечавшихся у девочки приступов

и начата терапия вальпроатами. В связи с развитием аллергической реакции на депакин хроносферу была переведена на депакин сироп в дозе 50 мг 3 раза в день (150 мг в сутки – 25 мг/кг/сут.).

Ребенку был выставлен клинический диагноз: «G 80,0 – Детский церебральный паралич, спастико-паретическая форма. P96,8 – Последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения нервной системы. G 40,5 – Симптоматическая эпилепсия, синдром инфантильных спазмов. F 83,0 – Нарушение психомоторного развития». Сопутствующий диагноз: «Q 24,8 ВПС – ДМПП (2 дефекта). НК 0. J 00 – Острая респираторная вирусная инфекция. Острый ларингит».

При поступлении отмечались следующие показатели: ребенок нормостенического телосложения, температура – 36,6° С, вес тела – 6 кг, длина – 63 см, окружность головы – 41 см, большой родничок закрыт. Кожные покровы и видимые слизистые бледноватые, чистые от сыпи. Дыхание через нос не затруднено, отделяемого нет. Тургор тканей удовлетворительный, подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система без видимых повреждений и деформаций, отмечается гипермобильность в суставах. Перкуторный звук ясный легочный, дыхание аускультативно везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, частота дыханий – 32 в мин. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений – 124 уд./мин., звонкие.

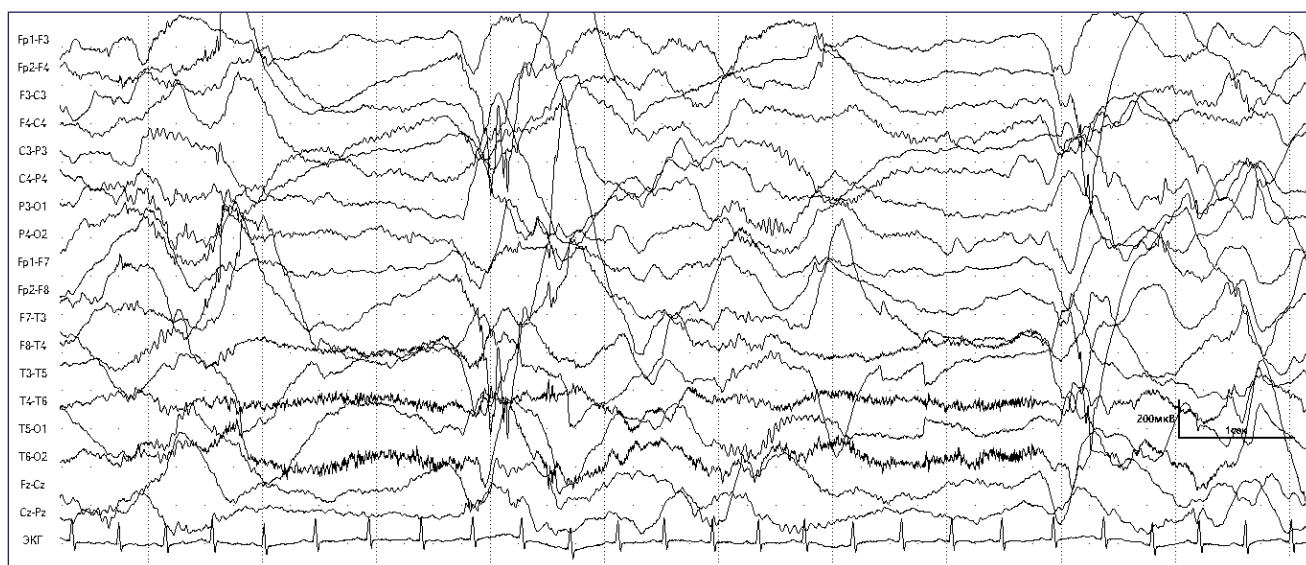


Рисунок 2. Пациентка А.А., 11 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. ЭЭГ бодрствования.

Запись во время серии из пропульсивных тонических спазмов с офталмотоническим компонентом, сопровождавшихся на ЭЭГ высокоамплитудными дельта-волновыми всплесками и полифазными потенциалами с появлением пробегов быстрой низкоамплитудной активности “lafa”, диффузных, но нередко с региональными акцентами в левой затылочно-теменно-задневисочной области, с наличием также эпизодов падения амплитуды биоэлектрической активности (“electro-decrement event”).

Figure 2. Patient A.A., 11 mo. old, EIEE4. Awake EEG.

Recorded during a series of propulsive tonic spasms with an ophthalmotonic component accompanied by high-amplitude delta-wave bursts and polyphase potentials in the EEG with the appearance of the “lafa” fast low-amplitude activity, mainly diffuse but often with regional accents in the left occipital-parietal-posterior temporal region, with episodic drops in the bioelectric activity (“Electro-decrement event”).

Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка пальпаторно и перкуторно не увеличены. Стул самостоятельный, регулярный, мочеиспускание не нарушено. Эндокринная система – без видимой патологии. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, правильно. В неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных симптомов на момент осмотра нет. Со стороны черепных нервов: Взгляд кратковременно фиксирует, следит непродолжительно, быстро утомляется. Глазные щели симметричные, зрачки обычной формы, фотореакция сохранена, периодически – явления сходящегося косоглазия, корнеальные и конъюнктивальные рефлексы вызываются, живые. Лицо симметричное. Нистагма нет. Мягкое небо: симметрично, подвижно. Глоточные и небные рефлексы оживлены, дисфагии нет, саливация умеренно усилена, язык – по средней линии. Объем движений в нижних конечностях умеренно ограничен. Наблюдается центральный спастический тетрапарез на фоне явлений мышечной дистонии. Трофика мышц не нарушена. Наблюдаются глобальные и оральные патологические синкинезии. Рефлексы ползания, автоматической походки редуцированы. Задержка формирования целных вертикализирующих рефлексов. Голову удерживает, не переворачивается, пассивный поворот блоком. При вертикализации – опора с эквино-варусной установкой стоп. Чув-

ствительность ориентировочно не нарушена. Вегетативно-трофическая сфера: грубо не нарушена. Тазовые функции: нет коркового контроля. ВКФ: относительно интересуется окружающим, но быстро утомляется, дифференцирует своих и чужих, в спокойном состоянии гулит, однако эмоции обеднены, двигательная активность хаотичная, немотивированная.

По данным видео-ЭЭГ-мониторирования (рис. 1-3), у девочки во время записи бодрствования наблюдалось отсутствие формирования физиологических корковых ритмов и зафиксирована мультирегиональная эпилептиформная активность – паттерн множественных независимых спайк-волновых фокусов с доминированием разрядов левополушарной затылочной и затылочно-теменно-височной, левополушарной лобно-центральной и правополушарной теменной локализации, а также наблюдался умеренно экспрессированный паттерн «частичная аттенуация» («стушеванный» вариант «супрессивно-взрывного» паттерна, характерный для ранних младенческих эпилептических энцефалопатий, а также длительно персистирующий на фоне задержки и нарушений процессов миелинизации). Также по ходу бодрствования была зафиксирована серия из пропульсивных тонических спазмов с офталмотоническим компонентом, сопровождавшихся на ЭЭГ высокоамплитудными дельта-

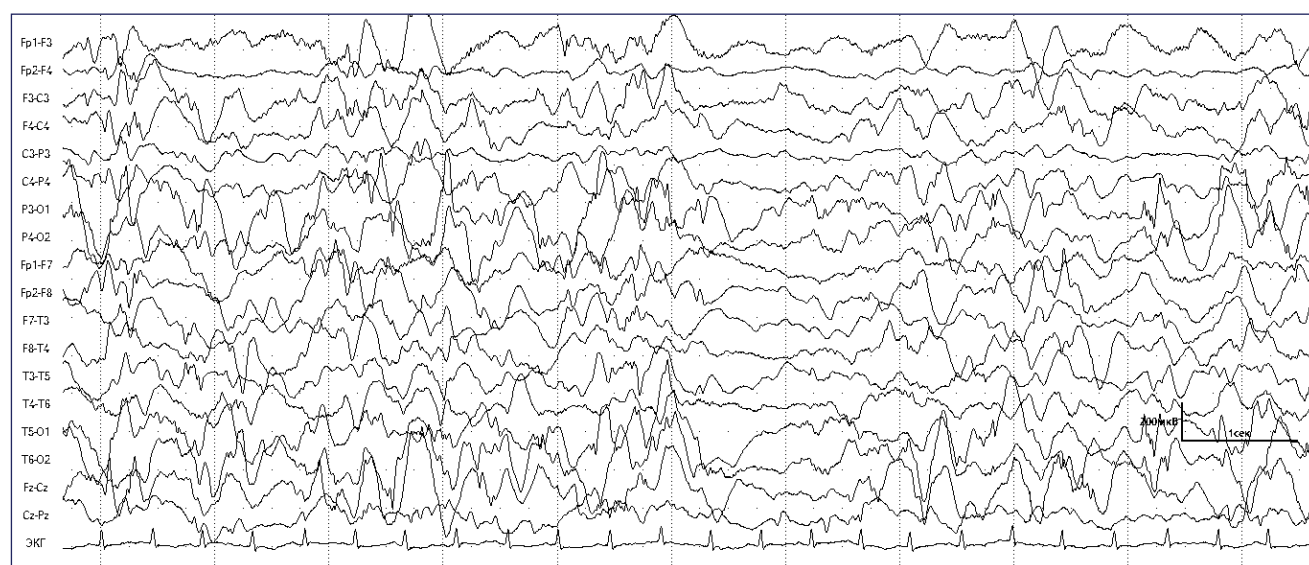


Рисунок 3. Пациентка А.А., 11 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. ЭЭГ сна.

Наблюдается паттерн модифицированной гипсаритмии с персистенцией паттерна «частичная аттенуация» (неполный вариант «супрессивно-взрывного» паттерна).

Figure 3. Patient A.A., 11 mo. old, EIEE4. Sleep EEG.

There is a pattern of modified hypsarrhythmia with the persistence of the “partial attenuation” pattern (an incomplete version of the “suppressive-explosive” pattern).

волновыми всплесками и полифазными потенциалами с появлением пробегов быстрой низкоамплитудной активности “la fa”, диффузных, но нередко с региональными акцентами в левой затылочно-теменно-задневисочной области, с наличием также эпизодов падения амплитуды б.э.а. (“electro-decrement event”), с частотой икталных паттернов 1-3 спазма за 10-секундную эпоху с длительностью серии в течение 6 мин. На фоне погружения в сон наблюдалось нарастание индекса и амплитуды эпилептиформных разрядов, их склонность к диффузному характеру на высокоамплитудным медленноволновом фоне с формированием паттерна модифицированной гипсаритмии с персистенцией явлений «частичной аттенуации» (неполный вариант «супрессивно-взрывного» паттерна).

При магнитно-резонансной визуализации головного мозга наблюдались явления корково-подкорковой атрофии с вентрикуломегалией *ex vacuo* и явлением диффузной гипомиелинизации на фоне постгипоксической лейкопатии (рис. 4). Диспластических изменений головного мозга не выявлено.

На электрокардиограмме наблюдалось явление синусовой тахикардии с ЧСС 153-162 уд./мин., нормальное положение электрической оси сердца и неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

При эхокардиографии идентифицируются два дефекта межпредсердной перегородки – центральный 9 мм и у нижней полой вены 8 мм.

Генетическое обследование: анализ крови на кариотип – 46 XX, нормальный женский. Анализ крови методом TMC

(селективный скрининг НБО) – патологии не выявлено. Также в ходе госпитализации был произведен забор крови для клинического экзомного секвенирования (лаборатория Генотек).

В отделении у ребенка отмечались эпилептические приступы, до двух-четырех серий в сут., от трех до 15 приступов в серию в виде резких флексорных тонических спазмов с кратковременным секундным застытием с испуганным взглядом, вслед за серией приступов – длительный сильный плач и двигательное беспокойство. На фоне терапии вальпроатом (депакин сироп) частота серий снизилась до одной серии в сутки по 4-6 спазмов в серию, они стали менее интенсивными, девочка перестала плакать во время приступов.

Осуществлено наращивание дозы депакина сиропа до 75 мл 3 р в сут. (225 мг в сут. – 37,5 мг/кг/сут.). Также был проведен курс гормональной терапии синактеном-депо по схеме, начиная с 0,1 мл с повышением на 0,1 мл 1 раз в четыре дня с доведением до дозы 0,6 мл в отделении с эффектом прекращения эпилептических приступов.

На фоне терапии в неврологическом статусе отмечена положительная динамика в виде увеличения объема активных движений, функциональной двигательной активности, психо-эмоциональных реакций на фоне отсутствия клинических приступов и существенного урежения эпилептиформных разрядов и снижения их амплитудных характеристик на ЭЭГ.

Было рекомендовано продолжение курса синактена депо по месту жительства до 1,0 мг с последующим снижением по 0,1 мг с шагом 1 раз в четверо суток.

Однако вслед за непродолжительным периодом блокирования приступов в течение нескольких месяцев отмеча-



Рисунок 4. Пациентка А.А., 9 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. Магнитно-резонансная визуализация головного мозга.

Наблюдаются корково-подкорковая атрофия с вентрикуломегалией ex vacuo и явлением диффузной гипомиелинизации на фоне постгипоксической лейкопатии.

Figure 4. Patient A.A., 9 mo. old, EIEE4. Brain MRI scan.

Cortical-subcortical atrophy with ventriculomegaly ex vacuo and diffuse hypomyelination against the background of posthypoxic leukopathy.

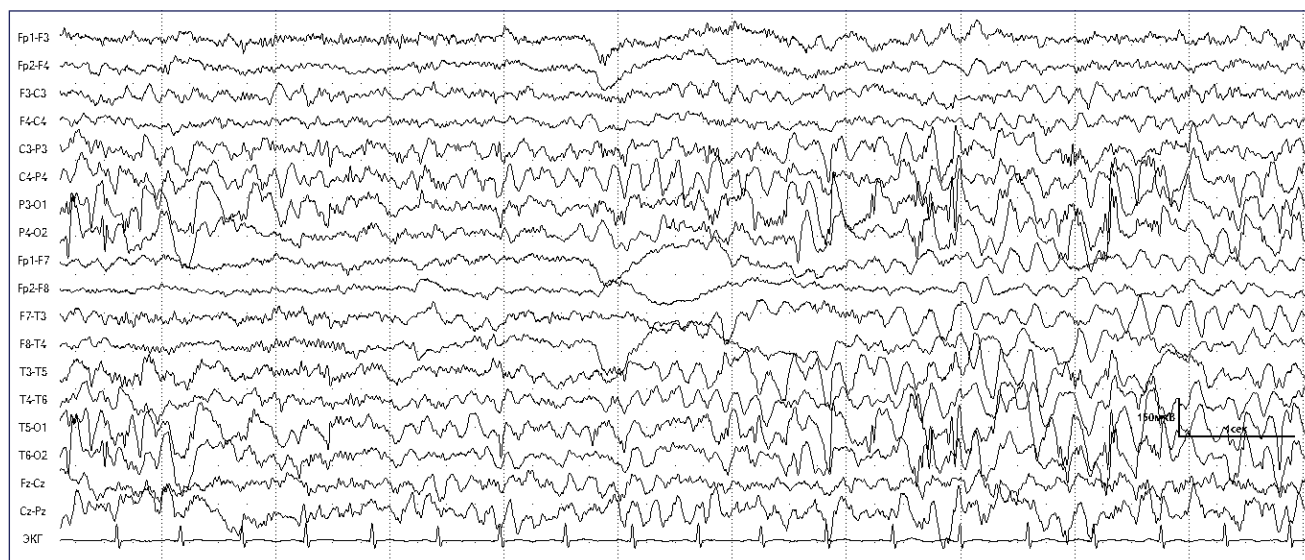


Рисунок 5. Пациентка А.А., 2 года 6 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. ЭЭГ бодрствования. Наблюдается формирование физиологических альфа- и сенсомоторного предшественников тета-диапазона. На этом фоне отмечаются региональные спайки и комплексы пик- и полипик-волна в правой и левой затылочной и затылочно-задневисочно-теменной областях независимо. Ряд разрядов по морфологии соответствует т.н. «доброкачественным эпилептиформным разрядам детства» (ДЭРД).

Figure 5. Patient A.A., 2 years 6 mo. old, EIEE4. Awake EEG.

The formation of the physiological alpha and sensorimotor precursors of the theta range is observed. Against this background, regional spikes and peak-polypeak-wave complexes in the right and left occipital and occipital-posterior parietal areas (independently) are noted. Some discharges correspond to the so-called "Benign epileptiform discharges of childhood" (BEDC) morphology.

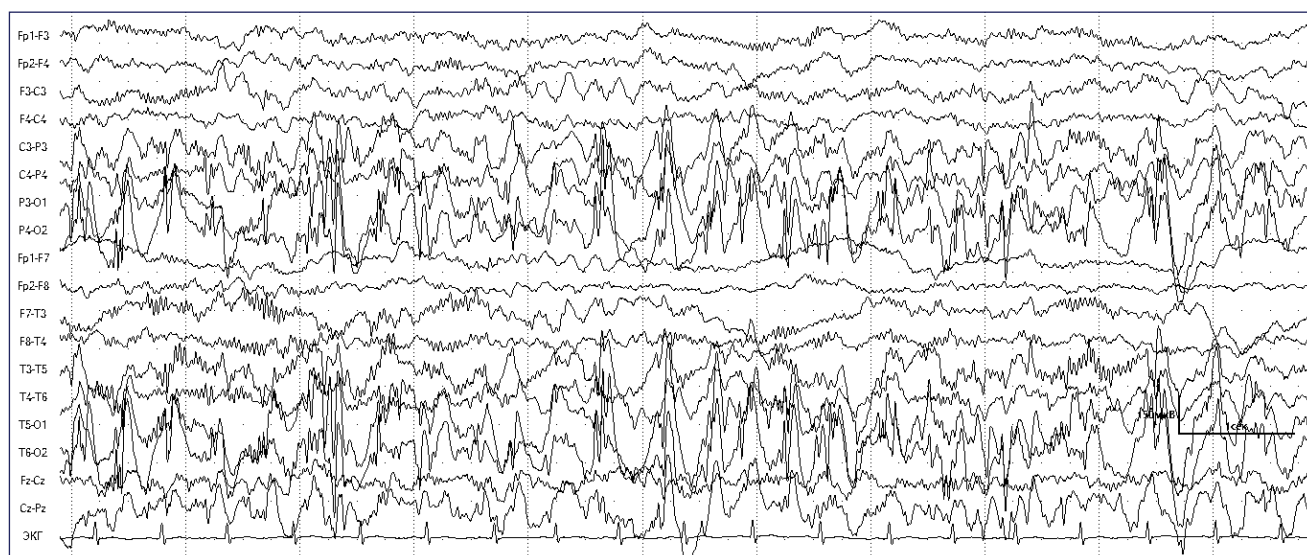


Рисунок 6. Пациентка А.А., 2 года 6 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. ЭЭГ сна.

Регионально-акцентированные эпилептиформные разряды комплексов пик- и полипик-волна в правой и левой затылочно-теменно-затемно височной областях независимо, а также с явлениями билатеральной синхронизации. Индекс эпилептиформных разрядов высокий – отмечается явление CSWS (продолженной пик-волновой активности медленноволнового сна).

Figure 6. Patient A.A., 2 years 6 mo. old, EIEE4. Sleep EEG.

Regionally accentuated epileptiform discharges of the peak-and polypeak-wave complexes in the right and left occipital-parietal-posterior temporal areas (independently), as well as bilateral synchronization can be seen. The epileptiform discharge index is high: the phenomenon of CSWS (continued peak-wave activity of slow-wave sleep) is observed.

лась их реактивация с постепенным нарастанием их количества, несмотря на наращивание дозы вальпроатов до 300 мг/сут.

Повторная госпитализация в ПНО-2 РДКБ осуществлена в возрасте ребенка два года шесть мес. Вес девочки на момент второй госпитализации – 8,75 кг, рост – 83 см. В неврологическом статусе: у ребенка наблюдаются серийные приступы в виде тонического напряжения аксиальной и конечностной мускулатуры с приведением рук к груди, напряжения туловища и конечностей с пропульсивным компонентом, частотой до трех-четырех серий в сутки, до 10 приступов в серию, при этом с чередованием «светлых» дней без приступов и дней с серийными спазмами (до 10-15 приступных дней в месяц). Менингеальной симптоматики нет. Окружность головы – 39 см, большой родничок закрыт, швы сомкнуты. Голова округлой формы, лоб скошенный, явления микроцефалии. Черепные нервы: за предметами следит, глазные щели симметричны, движения глазных яблок в полном объеме, зрачки OD=OS, фотореакция (прямая и содружественная) сохранена. Сходящееся косоглазие на фоне плавающих движений глазных яблок S>D. Трофика жевательных мышц не нарушена. Нистагма нет, на звуки реагирует. Лицо симметрично. Язык в полости рта – по средней линии. Явления дисфагии, поперхивается слюной и жесткой пищей, глоточные, небные рефлексы высокие, гиперсали-

вация. Крик громкий. Голова – по средней линии, но чаще с поворотом вправо, движения в шейном отделе не ограничены. В рефлекторно-двигательной сфере: объем движений в конечностях ограничен (центральный тетрапарез). Отмечается повышение мышечного тонуса по спастическому типу. Сухожильные рефлексы с рук и с ног высокие с расширением зон, анизорефлексия S>D. Патологические глобальные и оральные синкинезии, повышение стартрафлексов, спонтанные и провоцируемые вздрагивания с разведением рук в стороны. На тактильные раздражители реагирует. Нарушение двигательных навыков: голову держит неустойчиво, не поворачивается, пассивный поворот блоком, проба на тракцию положительная. Не сидит, не встает на колени, не ползает. Высшие корковые функции: прослеживает за предметами, фиксирует взгляд при осмотре. Улыбается, в т.ч. в ответ на общение, лепечет.

В ходе видео-ЭЭГ-мониторирования бодрствования и сна (рис. 5-6) у девочки отмечается трансформация электроэнцефалографического паттерна в продолженную пик-волновую активность медленноволнового сна (CSWS) с морфологией разрядов типа «ДЭРД» (доброкачественных эпилептиформных разрядов детства).

С учетом обнаружения мутации гена STXBP1 ребенку был назначен вторым противосудорожным препаратом левитирацетам в сиропе с постепенным наращиванием дозы до 125 мг (1,25 мл) два раза в сут. (250 мг в сут.) с по-

ложительной динамикой в виде редукции эпилептических приступов, снижения индекса и амплитуды эпилептиформных разрядов на ЭЭГ и улучшением когнитивных функций.

Обсуждение / Discussion

Впервые роль гена STXBP1 (также известного как MUNC18-1) в генезе младенческих эпилептических энцефалопатий была выявлена H. Saitsu с соавт. в 2008 г. при обследовании японской девочки с синдромом Отахара. В ходе сравнительной геномной гибридизации у ребенка была выявлена 2.0-Mb микроделеция в локусе 9q33.3-q34.11, содержащем ген STXBP1. В итоге мутации данного гена были обнаружены у четырех неродственных японских детей с «супрессивно-взрывным» паттерном на ЭЭГ, тоническими спазмами и спастическими двигательными нарушениями, о чем и было доложено японскими исследователями [4].

В 2009 г. F.F. Hamdan и соавт. опубликовали данные об обнаружении мутаций гена STXBP1 в популяции франкоговорящих канадцев у неродственных женщины 27 лет и девушки 15 лет, страдающих умственной отсталостью и эпилептическими приступами с ранним дебютом [5]. В 2010 г. L. Deprez и соавт. [6] обнаружили мутации гена STXBP1 у 6 (5,7%) из 106 пациентов с эпилептическими энцефалопатиями, дебютировавшими в младенчестве. При этом у трех пациентов отмечен дебют в 5-месячном возрасте, гипсаритмия на ЭЭГ и клиническая картина синдрома Веста с серийными инфантильными спазмами и хорошим ответом на терапию вигабатрином [6].

Хотя у подавляющего большинства пациентов мутации гена STXBP1 возникли *de novo*, в 2011 г. H. Saitsu с соавт. описали клинический случай девочки с синдромом Отахара, обусловленный гетерозиготной с.902+5G>A мутацией гена STXBP1, отец которой имел соматический мозаицизм по данной мутации, которая содержалась в 5,3% кровяных клеток, 8,7% клеток слюны, 11,9% щечного эпителия и 16,9% клеток ногтевых пластин [7].

Считалось, что мутации в гене STXBP1 специфичны для развития эпилептических энцефалопатий с наличием на ЭЭГ таких паттернов, как «супрессивно-взрывной» и гипсаритмии, и клиническими проявлениями в виде серийных тонических спазмов. Однако описаны также три клинических случая синдрома Драве, обусловленных мутациями гена STXBP1. Приступы дебютировали у пациентов в возрасте от 6 до 12 мес. и характеризовались выраженным полиморфизмом: билатеральные тонико-клонические, атонические, миоклонические, атипичные абсансы, фокальные дискогнитивные, с частым развитием эпилептического статуса, а также отмечалась аггравация приступов на высокую температуру [8].

Впервые о хорошем эффекте леветирацетама при эпилептической энцефалопатии, обусловленной мутацией гена STXBP1, сообщили в 2012 г. M. Vatta и соавт. [9] на основании клинического наблюдения младенца с фокальными приступами, дебютировавшими в возрасте 2 мес. У данного ребенка была обнаружена однонуклеотидная дупликация с.931dupT (p.S311FfsX3) в 11-м экзоне гена STXBP1 [9]. В следующем 2013 г. опыт успешного применения леветирацетама при эпи-

лептической энцефалопатии, обусловленной мутацией гена STXBP1, на основании собственных клинических наблюдений был подтвержден японскими эпилептологами [10].

К настоящему времени факт высокой эффективности леветирацетама при РМЭЭ 4-го типа, обусловленной мутациями гена STXBP1, не вызывает сомнений и подтвержден многочисленными международными публикациями [9-14].

Заключение / Conclusion

Все дети с эпилептической энцефалопатией нуждаются в комплексном обследовании, включающем видео-ЭЭГ-мониторирование в динамике, нейровизуализацию хорошего качества и обязательное генетическое обследование методиками экзомного секвенирования нового поколения – такими как панель «наследственные эпилепсии», клиническое и полноэкзомное секвенирование. Следует особо подчеркнуть, что наличие отягощенного перинатального анамнеза не должно уводить клинициста от диагностического поиска генетической этиологии эпилепсии. Случаи сочетания детского церебрального паралича и эпилептической энцефалопатии могут иметь разные этиологические факторы – это так называемые случаи «dual pathology» («двойной патологии») в виде сочетания как перинатального гипоксически-ишемического поражения, так и генетических изменений. Мутации гена STXBP1 могут являться причиной таких эпилептических энцефалопатий младенчества, как синдромы Отахара, Марканда-Блюме-Отахара, Веста, сопровождающиеся тяжелыми нарушениями когнитивных и двигательных функций и требующие особого подхода к терапии.

Следует отметить, что леветирацетам относится к немногим антиэпилептическим препаратам с доказанным позитивным влиянием на когнитивные функции пациентов, а также обладающим наряду с противосудорожным еще и нейропротекторным эффектом [15]. Важное значение имеет удобная для применения в педиатрической эпилептологии жидкая питьевая форма препарата (Леветинол в сиропе), особенно с учетом частых нарушений бульбарной иннервации у данного контингента пациентов. Однако с учетом риска аггравации эпилептических приступов у детей младенческого и раннего детского возраста под влиянием леветирацетама именно генетическая идентификация эпилептогенных мутаций является залогом профилактики подобных случаев и вычленением тех пациентов, которым препарат жизненно необходим и высокоэффективен. Идентификация мутации в гене STXBP1 является показанием для назначения леветирацетама в составе рациональной комбинированной терапии, а также и в монотерапии. Накопление и последующее клиническое применение международного опыта по дифференцированному подходу к лечению эпилепсий при различных генетических мутациях позволит повысить шансы на избавление от эпилептических приступов, улучшить показатели психического и моторного развития, что в итоге даст возможность значительно улучшить качество жизни пациентов и их родителей.

Литература:

- Engel J.R. International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
- Шарков А.А., Шаркова И.В., Белоусова Е.Д., Дадали Е.Л. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 9 (2): 67-73. DOI: 10.17116/jnevro20161169267-73.
- OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated February 1, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype>. Дата обращения: 27.04.2019.
- Saitu H., Kato M., Mizuguchi T., Hamada K., Osaka H., Tohyama J., Urano K., Kumada S., Nishiyama K., Nishimura A., Okada I., Yoshimura Y., Hirai S., Kumada T., Hayasaka K., Fukuda A., Ogata K., Matsumoto N. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2008 Jun; 40 (6): 782-8. DOI: 10.1038/ng.150.
- Hamdan F.F., Piton A., Gauthier J., Lortie A., Dubeau F., Dobrzaniecka S., Spiegelman D., Noreau A., Pellerin S., Côté M., Henrion E., Fombonne E., Mottron L., Marneau C., Drapeau P., Lafrenière R.G., Lacaille J.C., Rouleau G.A., Michaud J.L. De novo STXBP1 mutations in mental retardation and nonsyndromic epilepsy. *Ann Neurol*. 2009 Jun; 65 (6): 748-53. DOI: 10.1002/ana.21625.
- Deprez L., Weckhuysen S., Holmgren P., Suls A., Van Dyck T., Goossens D., Del-Favero J., Jansen A., Verhaert K., Lagae L., Jordanova A., Van Coster R., Yendle S., Berkovic S.F., Scheffer I., Ceulemans B., De Jonghe P. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology*. 2010 Sep 28; 75 (13): 1159-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f4d7bf.
- Saitu H., Hoshino H., Kato M., Nishiyama K., Okada I., Yoneda Y., Tsurusaki Y., Doi H., Miyake N., Kubota M., Hayasaka K., Matsumoto N. Paternal mosaicism of an STXBP1 mutation in OS. *Clin Genet*. 2011 Nov; 80 (5): 484-8. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01575.x.
- Carvill G.L., Weckhuysen S., McMahon J.M., Hartmann C., Müller R.S., Hjalgrim H., Cook J., Geraghty E., O'Roak B.J., Petrou S., Clarke A., Gill D., Sadleir L.G., Muhle H., von Spiczak S., Nikanorova M., Hodgson B.L., Gazina E.V., Suls A., Shendure J., Dibbens L.M., De Jonghe P., Helbig I., Berkovic S.F., Scheffer I.E., Mefford H.C. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology*. 2014 Apr 8; 82 (14): 1245-53. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000291.
- Vatta M., Tennison M.B., Aylsworth A.S., Turcott C.M., Guerra M.P., Eng C.M., Yang Y. A novel STXBP1 mutation causes focal seizures with neonatal onset. *J Child Neurol*. 2012 Jun; 27 (6): 811-4. DOI: 10.1177/0883073811435246.
- Yamashita S., Chiyonobu T., Yoshida M., Moroto M., Morita T., Morioka S., Kato M., Saitu H., Morimoto M., Hosoi H. Successful treatment with levetiracetam in a case of Ohtahara syndrome caused by STXBP1 mutation. *No To Hattatsu*. 2013 Jan; 45 (1): 64-6. [Article in Japanese].
- 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 Jan; 38 (1): 128-31. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.07.002.
- 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 hyper-excitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain*. 2018 May 1; 141 (5): 1350-1374. DOI: 10.1093/brain/awy046.
- 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 May; 97 (18): e0663. DOI: 10.1097/MD.00000000000010663.
- Li T., Cheng M., Wang J., Hong S., Li M., Liao S., Xie L., Jiang L. De novo mutations of STXBP1 in Chinese children with early onset epileptic encephalopathy. *Genes Brain Behav*. 2018 Nov; 17 (8): e12492. DOI: 10.1111/gbb.12492.
- 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.

References:

- Engel J.R. International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
- Sharkov A.A., Sharkova I.V., Belousova E.D., Dadali E.L. Genetics and treatment of early infantile epileptic encephalopathies. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. (in Russ.). 2016; 9 (2): 67-73. DOI: 10.17116/jnevro20161169267-73.
- OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated February 1, 2019. [Electronic resource] URL: <https://omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype>. Accessed: 27.04.2019.
- Saitu H., Kato M., Mizuguchi T., Hamada K., Osaka H., Tohyama J., Urano K., Kumada S., Nishiyama K., Nishimura A., Okada I., Yoshimura Y., Hirai S., Kumada T., Hayasaka K., Fukuda A., Ogata K., Matsumoto N. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2008 Jun; 40 (6): 782-8. DOI: 10.1038/ng.150.
- Hamdan F.F., Piton A., Gauthier J., Lortie A., Dubeau F., Dobrzaniecka S., Spiegelman D., Noreau A., Pellerin S., Côté M., Henrion E., Fombonne E., Mottron L., Marneau C., Drapeau P., Lafrenière R.G., Lacaille J.C., Rouleau G.A., Michaud J.L. De novo STXBP1 mutations in mental retardation and nonsyndromic epilepsy. *Ann Neurol*. 2009 Jun; 65 (6): 748-53. DOI: 10.1002/ana.21625.
- Deprez L., Weckhuysen S., Holmgren P., Suls A., Van Dyck T., Goossens D., Del-Favero J., Jansen A., Verhaert K., Lagae L., Jordanova A., Van Coster R., Yendle S., Berkovic S.F., Scheffer I., Ceulemans B., De Jonghe P. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology*. 2010 Sep 28; 75 (13): 1159-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f4d7bf.
- Saitu H., Hoshino H., Kato M., Nishiyama K., Okada I., Yoneda Y., Tsurusaki Y., Doi H., Miyake N., Kubota M., Hayasaka K., Matsumoto N. Paternal mosaicism of an STXBP1 mutation in OS. *Clin Genet*. 2011 Nov; 80 (5): 484-8. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01575.x.
- Carvill G.L., Weckhuysen S., McMahon J.M., Hartmann C., Müller R.S., Hjalgrim H., Cook J., Geraghty E., O'Roak B.J., Petrou S., Clarke A., Gill D., Sadleir L.G., Muhle H., von Spiczak S., Nikanorova M., Hodgson B.L., Gazina E.V., Suls A., Shendure J., Dibbens L.M., De Jonghe P., Helbig I., Berkovic S.F., Scheffer I.E., Mefford H.C. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology*. 2014 Apr 8; 82 (14): 1245-53. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000291.
- Vatta M., Tennison M.B., Aylsworth A.S., Turcott C.M., Guerra M.P., Eng C.M., Yang Y. A novel STXBP1 mutation causes focal seizures with neonatal onset. *J Child Neurol*. 2012 Jun; 27 (6): 811-4. DOI: 10.1177/0883073811435246.
- Yamashita S., Chiyonobu T., Yoshida M., Moroto M., Morita T., Morioka S., Kato M., Saitu H., Morimoto M., Hosoi H. Successful treatment with levetiracetam in a case of Ohtahara syndrome caused by STXBP1 mutation. *No To Hattatsu*. 2013 Jan; 45 (1): 64-6. [Article in Japanese].
- 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 Jan; 38 (1): 128-31. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.07.002.
- 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 hyper-excitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain*. 2018 May 1; 141 (5): 1350-1374. DOI: 10.1093/brain/awy046.

- Schoch S., Toonen R.F., Stiedl O., Verhage M. Protein instability, haploinsufficiency, and cortical hyper-excitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain*. 2018 May 1; 141(5): 1350-1374. DOI: 10.1093/brain/awy046.
13. 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 May; 97 (18): e0663. DOI: 10.1097/MD.00000000000010663.
 14. Li T., Cheng M., Wang J., Hong S., Li M., Liao S., Xie L., Jiang L. De novo mutations of STXBP1 in Chinese children with early onset epileptic encephalopathy. *Genes Brain Behav*. 2018 Nov; 17 (8): e12492. DOI: 10.1111/gbb.12492.
 15. 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. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2018; 10 (3): 019-030. (in Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030.

Сведения об авторах:

Холин Алексей Александрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2379-3739>. E-mail: DrKholin@mail.ru.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>.

Колпачки Лариса Михайловна – к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4244-2379>.

Федонюк Инесса Дмитриевна – врач-невролог отделения психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-6154>.

Папикян Андрей Сергеевич – врач функциональной диагностики отделения психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-226X>.

Заваденко Александра Николаевна – к.м.н., доцент кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3856-1618>.

Ильина Елена Степановна – к.м.н., заведующая отделением психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5469-605X>.

About the authors:

Alexey A. Kholin – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: DrKholin@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2379-3739>.

Nikolay N. Zavadenko – MD, PhD, Professor & Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>.

Larisa M. Kolpakchi – MD, PhD, Neurologist at the Department of Psychoneurology №2, Children's Clinical Hospital affiliated with the Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4244-2379>.

Inessa D. Fedonyuk – MD, PhD, Neurologist at the Department of Psychoneurology №2, Children's Clinical Hospital affiliated with the Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-6154>.

Andrey S. Papikyan – MD, PhD, Neurophysiologist at the Department of Psychoneurology №2, Children's Clinical Hospital affiliated with the Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-226X>.

Alexandra N. Zavadenko – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Neonatology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3856-1618>.

Elena S. Ilina – MD, PhD, Head of the Department of Psychoneurology №2, Children's Clinical Hospital affiliated with the Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5469-605X>.



Опыт применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток мозга в комбинированном лечении симптоматической эпилепсии

Хлебоказов Ф.П.¹, Докукина Т.В.¹, Парамонова Н.Ю.³, Готто С.И.³,
Хвостова И.И.¹, Мисюк Н.Н.¹, Мартыненко А.И.¹,
Слобина Е.Л.², Шамрук И.В.¹

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

² Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Российский Научный Центр Рентгено радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России) (ул. Профсоюзная, д. 86, Москва 117997, Россия)

³ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь, Минский район 223040, агрогородок Лесной)

Для контактов: Докукина Татьяна Васильевна, e-mail: Polak0208@mail.ru.

Резюме

В статье представлены результаты клинического применения метода трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (АМСК КМ) в лечении пациентки с фармакорезистентной эпилепсией, показана эффективность комбинированной терапии, включающей противоэпилептические лекарственные средства и аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, проведена оценка выполнимости, переносимости этого вида локального воздействия. Получены обнадеживающие результаты эффективности предложенного метода лечения фармакорезистентной эпилепсии на клиническом случае одной пациентки, что требует дальнейшего изучения клинического применения метода трансплантации АМСК КМ на более значимом количестве клинических случаев в рамках масштабных клинических исследований.

Ключевые слова

Фармакорезистентная эпилепсия, комбинированная терапия, противоэпилептические лекарственные средства, аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга.

Статья поступила: 16.04.2019 г.; в доработанном виде: 20.05.2019 г.; принята к печати: 25.06.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Хлебоказов Ф.П., Докукина Т.В., Парамонова Н.Ю., Готто С.И., Хвостова И.И., Мисюк Н.Н., Мартыненко А.И., Слобина Е.Л., Шамрук И.В. Опыт применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток мозга в комбинированном лечении симптоматической эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 176-186. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.176-186.

Use of autologous mesenchymal stem cells in the combined treatment of symptomatic epilepsy

Khlebokazov F.P.¹, Dokukina T.V.¹, Paramonova N.Yu.³, Gotto S.I.³, Khvostova I.I.¹, Misyuk N.N.¹, Martynenko A.I.¹, Slobina E.L.², Shamruk I.V.¹

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

² Russian Scientific Center of RoentgenoRadiology (86 Profsoyuznaya Str., Moscow 117997, Russia)

³ N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus (agro-town Lesnoy, Minsk region 223040, Republic of Belarus)

Corresponding author: Tatyana V. Dokukina, e-mail: Polak0208@mail.ru.

Summary

This article presents the results of the clinical application of the method of transplantation of autologous bone marrow stem cells in the treatment of a patient with pharmacoresistant epilepsy, the effectiveness of combination therapy, including antiepileptic drugs and autologous bone marrow stem cells and assess the feasibility, tolerability of this kind of local treatment. The encouraging results of the effectiveness of the proposed method of treatment of pharmacoresistant epilepsy on the clinical case of one patient have been obtained, which requires further study of the clinical application of the AMSC CM transplantation method on a more significant number of clinical cases in larger clinical trials.

Key words

Drug-resistant epilepsy, combination therapy, antiepileptic drugs, autologous bone marrow stem cells.

Received: 16.04.2019; **in the revised form:** 20.05.2019; **accepted:** 25.06.2019.

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

Khlebokazov F.P., Dokukina T.V., Paramonova N.Yu., Gotto S.I., Khvostova I.I., Misyuk N.N., Martynenko A.I., Slobina E.L., Shamruk I.V. Use of autologous mesenchymal stem cells in the combined treatment of symptomatic epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 176-186 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.176-186.

Введение / Introduction

С бурным развитием нейрофармакологии, появлением новых противоэpileптических лекарственных средств существенно изменилось представление о принципах лечения эпилепсии, что позволило добиться устойчивой ремиссии у 70-75% пациентов [1]. Вместе с тем при выполнении всех условий противоэpileптического лечения сохраняются варианты резистентных к фармакотерапии эпилепсий. Хирургическое же вмешательство данных форм эпилепсии не всегда показано, так как у пациентов на фоне многолетнего безуспешного приема противоэpileптических лекарственных средств в головном мозге сформировались сложные эпилептические системы, включающие несколько эпиочагов, и при удалении ведущего его роль впоследствии переходит к другому и приступы возобновляются [2]. Поэтому в настоящее время при ведении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией большое значение придается комбинированной терапии с использованием новых медикаментозных и других методов воздействия. Одним из таких методов является трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (АМСК КМ), которые можно получить в достаточно большом количестве и задавать направление их дифференцировки в нейроны [3-11].

Ниже приводится описание клинического случая успешного лечения пациентки с резистентной к фармакотерапии эпилепсией.

Клинический случай / Case study

Пациентка С., 24 лет неоднократно обследовалась и лечилась в РНПЦ психического здоровья.

Картина заболевания для АМСК КМ

Анамнез

Наследственность психопатологически не отягощена. В анамнезе – перинатальная патология (роды с помощью акушерских щипцов, имеется деформация теменной области слева размером 9×3см). Родилась в срок единственным ребенком в семье, с косоглазием, оперирована. Росла и развивалась нормально. В школу пошла в 6 лет. Окончила 11 классов средней школы. Поступила в Витебский государственный университет на факультет социальной педагогики и психологии, студентка 5-го курса. Из-за болезни находилась в академическом отпуске. Не замужем, детей нет. Проживает с родителями. Аллергоанамнез не отягощен. Из перенесенных заболеваний: простудные, ветряная оспа.

Болеет с 2014 г. Начало приступов связывает с испугом от взрыва петарды. Приступы начинались с простого пар-

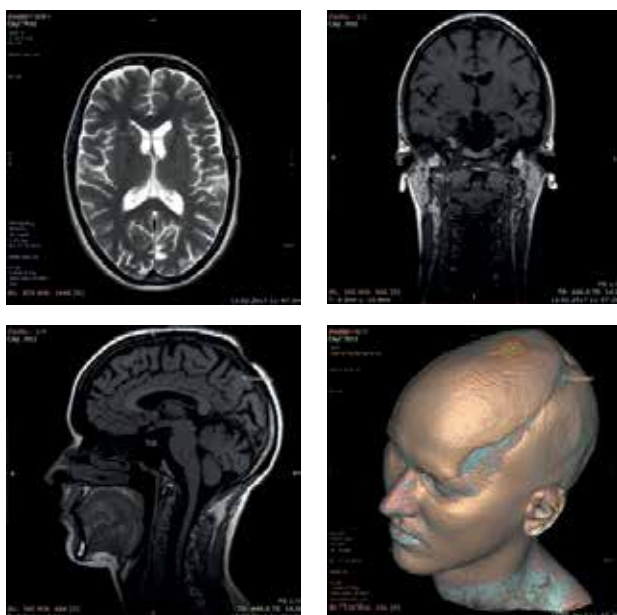


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациентки С., 24 года.

Figure 1. Brain MRI scan; Patient S., 24 years old.

циального моторного в виде клонических подергиваний мимической мускулатуры лица, губ. Затем пациентка теряла сознание, отмечались генерализованные тонико-клонические или тонические судороги, слюнотечение, иногда прикус языка. Частота – 8-13 приступов в месяц. Один-два раза в месяц наблюдались миоклонии рук, ног (серийно). Во время госпитализации с 02.01.2017 по 14.03.2017 г. в отделении зарегистрировано 19 генерализованных тоникоклонических и восемь генерализованных тонических приступов на фоне приема противосудорожных лекарственных средств.

Данные инструментального обследования

На МРТ головного мозга от 13.02.2017 г. визуализируется диффузная церебральная субатрофия. Боковые желудочки нерезко расширены, асимметричны S>D. Гиппокампы асимметричны (D>S), уменьшен объем слева. Деформация мягких тканей черепа слева (**рис. 1**).

На ЭЭГ от 13.01.2017 г. при поступлении у пациентки регистрируется нерегулярный альфа-ритм с пиковой частотой 10,5 Гц. Частотно-пространственная структура альфа-ритма патологически извращена (**рис. 2**). Структура максимальных значений средней когерентности представлена в виде треугольника в лобно-центральных отделах (**рис. 3**), что характерно для активного эпилептического процесса. Отмечается умеренное усиление невысокой диффузной бета- и тета-активности. На этом фоне в левой лобно-височной области в большом количестве регистрируется эпилептиформная активность в виде спайков, частота которых достигает 30 в мин. (**рис. 4**). Проходят также редкие разряды высоких, острых, билатерально-синхронных альфа-волн с частотой 1-2 в мин.

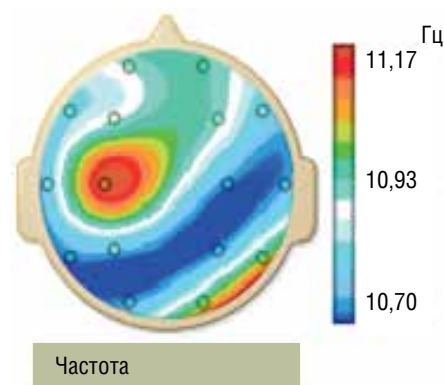


Рисунок 2. Патологическая инверсия частотно-пространственной структуры альфа-ритма (минимальные значения частоты располагаются не в лобных, а в теменных отделах).

Figure 2. Abnormal inversion of the frequency-spatial structure of the alpha rhythm (the minimum values of the frequency are located not in the frontal, but in the parietal regions).

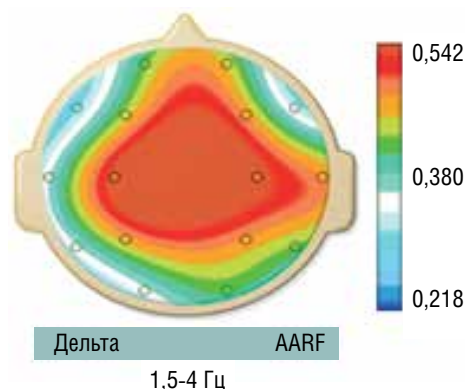


Рисунок 3. Максимальные значения средней когерентности представлены в виде треугольника в лобно-центральных отделах.

Figure 3. The maximal values of the mean coherence are shown as a triangle in the frontal central regions.

Данные психологического обследования

Психологическое исследование: выявлены легкие когнитивные нарушения. Интересуется результатами исследования. При некоторых заданиях испытывает напряженность. Испытывает трудности при счетных операциях, в серийном счете набрала только 2 балла, объясняя это «трудностью с математикой». При запоминании трех слов назвала одно неправильно (вместо автобуса назвала автомобиль).

Отмечается легкая истощаемость психических процессов, умеренное снижение эффективности работы. Вработываемость слегка замедлена при хорошей психической устойчивости.

Выраженных нарушений мнестических функций не выявлено. Объем кратковременной механической памяти

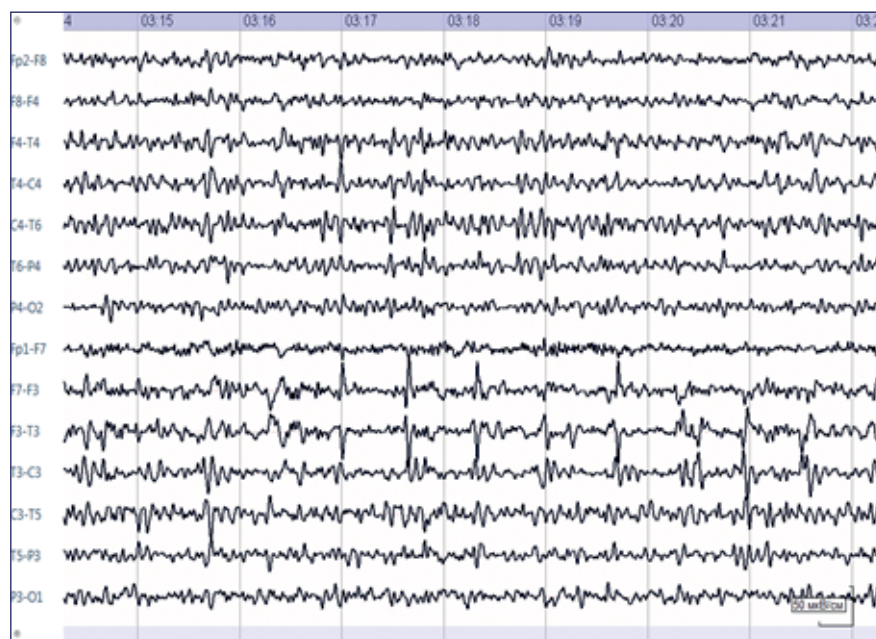


Рисунок 4. Спайки в левой лобно-височной области.

Figure 4. Adhesions in the left frontal temporal region.

хороший. Удержание информации прочное. Информационная нагружаемость незначительно снижена.

При выполнении методики исключения предметов: хорошо справляется с первой половиной рядов, используя существенный признак. Затем прослеживается снижение скорости выполнения тестов и снижение уровня обобщения, не всегда может назвать группу. Так, пациентка исключает пистолет, а остальные предметы объединяет в группу «безопасные» (фуражка, барабан и зонт); из группы «самолет, пароход, автомобиль, воздушный шар» — исключила воздушный шар, объяснив: «остальные предметы являются передовыми технологиями».

Выявлена умеренная личностная тревожность и низкая ситуативная тревожность. Уровень депрессии — в пределах нормы.

В структуре личности обнаружена тенденция к трем типам акцентуации характера: эмотивный, экзальтированный и демонстративный. Данные особенности характеризуются повышенной способностью к вытеснению, легкостью перехода от состояния радости к состоянию печали. Склонна к впечатлительности и чувствительности.

Психический статус: сознание ясное, в месте, времени и собственной личности ориентирована верно. Фон настроения неустойчив, эмоционально лабилен. В беседе многословна. Обстоятельна. Несколько напряжена, тревожна. Внимание устойчивое. Критика к заболеванию сохранена. Острых психотических расстройств не выявлено. Суицидальные мысли отрицает.

Тактика ведения

Проведен консилиум, где определялась целесообразность лечения АМСК КМ. Заключение консилиума: с уче-

том прогрессивного течения заболевания, когда любые комбинации 2-3 основных противосудорожных средств, включая новейшие, не оказывали заметного влияния на частоту и тяжесть приступов, пациентке предложена трансплантация АМСК КМ.

Первая трансплантация АМСК КМ

Оперативное вмешательство

Пациентка дала письменное информированное согласие на трансплантацию АМСК КМ. Произведена пункция гребня подвздошной кости слева. Аспирировано 40 мл костного мозга.

Ауто трансплантация АМСК КМ проводилась в асептических условиях путем внутривенного и эндолумбального введения АМСК КМ. С целью уменьшения риска возможных побочных эффектов ауто трансплантация проводится в два этапа:

1-й этап — культура АМСК КМ в объеме 20 мл с количественным содержанием клеток 72×10^6 введена внутривенно медленно 03.03.2017 г. Подробные характеристики клеточного продукта представлены в **таблице 1**.

2-й этап — эндолумбально введена культура АМСК КМ 09.03.2017 г. в объеме 5 мл с количественным содержанием клеток 10×10^6 (**табл. 2**).

Введение клеточных культур пациентка перенесла без осложнений.

Катамнез

Выписана из стационара через 3 дня. Частота генерализованных судорожных приступов уменьшилась до 4-5 генерализованных тонических приступов в месяц, на фоне приема противоэpileптических лекарственных средств (топирамат 0,05×3 раза в день; вальпроат на-

Таблица 1. Культура аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для внутривенного введения от 03 марта 2017 г.**Table 1.** Culture of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for intravenous administration (March 3, 2017).

Показатель	Норма по ТУ ВУ 190572781.038	Результаты испытаний
Внешний вид	Суспензия клеток в слегка опалесцирующей бесцветной жидкости	Соответствует
Объем суспензии клеток	5 мл	5 мл
Содержание клеток в суспензии	Не менее $35,0 \times 10^6$	$72,0 \times 10^6$
Жизнеспособность клеток	Не менее 95%	98%
Упаковка	Бутылки стеклянные ТУ У 26.-0476374	Соответствует
Маркировка	На этикетке должны быть указаны: название производителя, название продукта, количество клеток, дата изготовления, срок годности	Соответствует
Срок годности	Не более 2 ч с момента выдачи	Время выдачи: 11 ч 30 мин 03.03.2017 г. годен до: 13 ч 30 мин. 03.03.2017 г.
Хранение	При температуре от 4°C до 10°C	
Транспортировка	В контейнере для транспортировки крови при температуре от 4°C до 10°C	

трия 0,3×3 раза в день; леветирацетам 0,25×2 раза в день).

Данные ПЭТ КТ

При ПЭТ/КТ-исследовании головного мозга с радиофарм-препаратом F^{18} – фтордезоксиглюкозой (ФДГ), которое проводилось 29.03.2017 г. после первого курса введения АМСК КМ выявлена картина повышения метаболической активности левого полушария головного мозга. Отмечено значительное повышение фиксации радиофармпрепарата в левой лобной, теменной, височной и затылочной долях (рис. 5).

Данные ЭЭГ

На ЭЭГ, после первого курса введения стволовых клеток, от 14.03.2017 г. значительно уменьшилось количество эпилептиформной активности. Частота спайков в левой височной области снизилась с 30 до 2 в мин., частота билатерально-синхронных разрядов острых альфа-волн сохранялась на уровне 1-2 в мин. При частоте альфа-ритма 10,5 Гц произошла нормализация его частотно-пространственной структуры, но структура максимальных значений средней когерентности по-прежнему была представлена в виде треугольника, что указывало на наличие активного эпилептического процесса (см. рис. 3).

Таблица 2. Культура аутологичных нейроиндуцированных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для введения в спинномозговую жидкость методом люмбальной пункции от 09 марта 2017 г.**Table 2.** Culture of autologous neuroinduced bone marrow mesenchymal stem cells for injection into the spinal fluid using the lumbar puncture method (March 9, 2017).

Показатель	Норма по ТУ ВУ 190572781.038	Результаты испытаний
Внешний вид	Суспензия клеток в слегка опалесцирующей бесцветной жидкости	Соответствует
Объем суспензии клеток	5 мл	5 мл
Содержание клеток в суспензии	Не менее $5,0 \times 10^6$	$10,0 \times 10^6$
Жизнеспособность клеток	Не менее 95%	100%
Упаковка	Во флаконы из трубки стеклянной для лекарственных средств	Соответствует
Маркировка	На этикетке должны быть указаны: название производителя, название продукта, количество клеток, дата изготовления, срок годности	Соответствует
Срок годности	Не более 2 ч с момента выдачи	Время выдачи: 09 ч 50 мин 09.03.2017 г. годен до: 11 ч 50 мин. 09.03.2017 г.
Хранение	При температуре от 4°C до 10°C	
Транспортировка	В контейнере для транспортировки крови при температуре от 4°C до 10°C	

29 марта 17		
Static brain 3D MAC		
3D-SSP Regional hypometabolism (Z-Score)		
Normals File: GE2 FDG Under 60		
Normalized By Pons		
Cortical Regions	R/L	Mean
Parietal Association	R	-0,92
	L	0,18
Temporal Association	R	-1,89
	L	-0,38
Frontal Association	R	-1,79
	L	-0,57
Occipital Association	R	-1,76
	L	0,06
Posterior Cingulate	R	0,07
	L	1,22
Anterior Cingulate	R	-0,82
	L	-0,54
Medial Frontal	R	-1,00
	L	0,91
Medial Parietal	R	-0,59
	L	0,83
Sensorimotor	R	-0,99
	L	0,48
Visual	R	-1,88
	L	0,56
Caudate Nucleus	R	-3,03
	L	-1,14
Cerebellum	R	-1,54
	L	-1,59
Vermis	R	-0,97
	L	-0,48
Pons	R	-0,01
	L	-0,01
Average Association	R	-1,70
	L	-0,40
Average Cerebral	R	-0,59
	L	-0,59
Global Average	R	-0,66
	L	-0,66

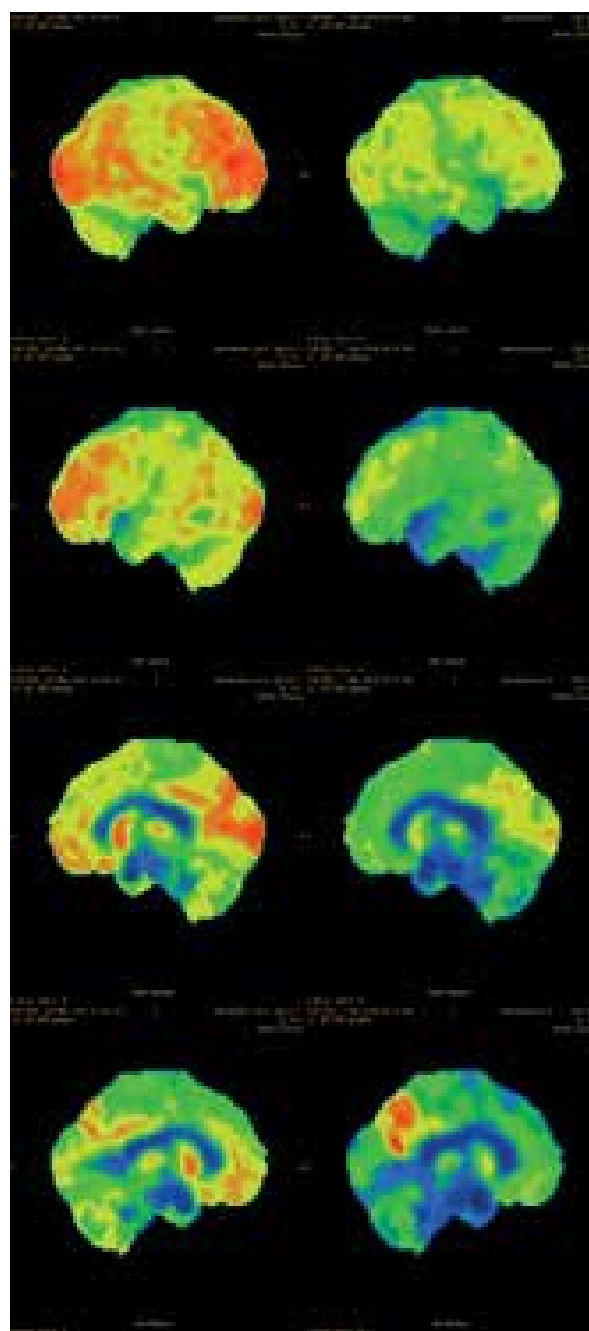


Рисунок 5. Результаты исследования головного мозга пациентки С., 24 года, методом ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом F¹⁸ фтордезоксиглюкозой после первого курса введения аутологических мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

Figure 5. Brain PET-CT scan using the F¹⁸ radiopharmaceutical fluorodeoxyglucose; Patient S., 24 years old after the first treatment with autologous mesenchymal stem cells from the bone marrow.

На ЭЭГ от 15.07.2017 вновь отмечалось усиление эпилептиформной активности. Количество спайков в левой височной области повысилось до 10-15 в мин. Разрядов билатерально-синхронной эпилептиформной активности зарегистрировано не было. Сохранялась патологическая структура максимальных значений средней когерентности, вновь появилась частотно-пространственная инверсия альфа-ритма (см. рис. 2).

Вторая трансплантация АМСК КМ

С учетом данных клинических, ЭЭГ и ПЭТ/КТ-данных принято решение о проведении второго курса лечения с применением АМСК КМ в стационаре РНПЦ психического здоровья в сентябре 2017 г. В отделении было зарегистрировано семь генерализованных тонических приступов (учащение приступов пациентка связывала с отсутствием леветирацетама).

Таблица 3. Культура аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для внутривенного введения от 14 сентября 2017 г.**Table 3.** Culture of autologous mesenchymal stem cells from the bone marrow for intravenous administration (September 14, 2017).

Показатель	Норма по ТУ ВУ 190572781.038	Результаты испытаний
Внешний вид	Суспензия клеток в слегка опалесцирующей бесцветной жидкости	Соответствует
Объем суспензии клеток	5 мл	5 мл
Содержание клеток в суспензии	Не менее $35,0 \times 10^6$	$110,0 \times 10^6$
Жизнеспособность клеток	Не менее 95%	98%
Упаковка	Бутылки стеклянные ТУ У 26.-0476374	Соответствует
Маркировка	На этикетке должны быть указаны: название производителя, название продукта, количество клеток, дата изготовления, срок годности	Соответствует
Срок годности	Не более 2 ч с момента выдачи	Время выдачи: 09 ч 30 мин 14.09.2017 г. годен до: 11 ч 30 мин. 14.09.2017 г.
Хранение	При температуре от 4°C до 10°C	
Транспортировка	В контейнере для транспортировки крови при температуре от 4°C до 10°C	

Оперативное вмешательство

Культура АМСК КМ введена в объеме 20 мл с количественным содержанием клеток 110×10^6 внутривенно медленно 14.09.2017 г. (табл. 3).

Эндолюмбально введена культура АМСК КМ 19.09.2017 г. в объеме 5 мл с количественным содержанием клеток 10×10^6 (табл. 4).

Введение клеточных культур пациентка перенесла без осложнений. Выписана из стационара через два дня.

Катамнез

После повторной трансплантации АМСК КМ генерализованные судорожные приступы прекратились полностью.

Данные ПЭТ КТ

С целью оценки функционального состояния головного мозга по данным метаболической активности проведена повторная ПЭТ/КТ с ФДГ 07.02.2018 г. через 5 мес. после второго курса введения АМСК КМ. Полученные данные

Таблица 4. Культура аутологичных нейроиндуцированных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для введения в спинномозговую жидкость методом люмбальной пункции от 19 сентября 2017 г.**Table 4.** Culture of autologous neuroinduced bone marrow mesenchymal stem cells for injection into the cerebrospinal fluid using the lumbar puncture method (September 19, 2017).

Показатель	Норма по ТУ ВУ 190572781.038	Результаты испытаний
Внешний вид	Суспензия клеток в слегка опалесцирующей бесцветной жидкости	Соответствует
Объем суспензии клеток	5 мл	5 мл
Содержание клеток в суспензии	Не менее $5,0 \times 10^6$	$10,0 \times 10^6$
Жизнеспособность клеток	Не менее 95%	98%
Упаковка	Во флаконы из трубки стеклянной для лекарственных средств	Соответствует
Маркировка	На этикетке должны быть указаны: название производителя, название продукта, количество клеток, дата изготовления, срок годности	Соответствует
Срок годности	Не более 2 ч с момента выдачи	Время выдачи: 08 ч 10 мин 19.03.2017 г. годен до: 10 ч 10 мин 19.03.2017 г.
Хранение	При температуре от 4°C до 10°C	
Транспортировка	В контейнере для транспортировки крови при температуре от 4°C до 10°C	

7 февраля 18		
Static brain 3D MAC		
3D-SSP Regional hypometabolism (Z-Score)		
Normals File: GE2 FDG Under 60		
Normalized By Pons		
Cortical Regions	R/L	Mean
Parietal Association	R	-2,39
	L	-0,81
Temporal Association	R	-2,30
	L	0,14
Frontal Association	R	-2,51
	L	-0,68
Occipital Association	R	-2,19
	L	-0,44
Posterior Cingulate	R	-0,44
	L	-0,82
Anterior Cingulate	R	-1,00
	L	-0,67
Medial Frontal	R	-2,03
	L	0,24
Medial Parietal	R	-2,73
	L	-3,90
Sensorimotor	R	-3,01
	L	-0,64
Visual	R	-2,36
	L	0,11
Caudate Nucleus	R	-3,20
	L	-1,14
Cerebellum	R	-1,88
	L	-1,52
Vermis	R	-1,07
	L	-0,72
Pons		0,04
Average Association	R	-2,43
	L	-0,43
Average Cerebral		-1,25
		-1,22

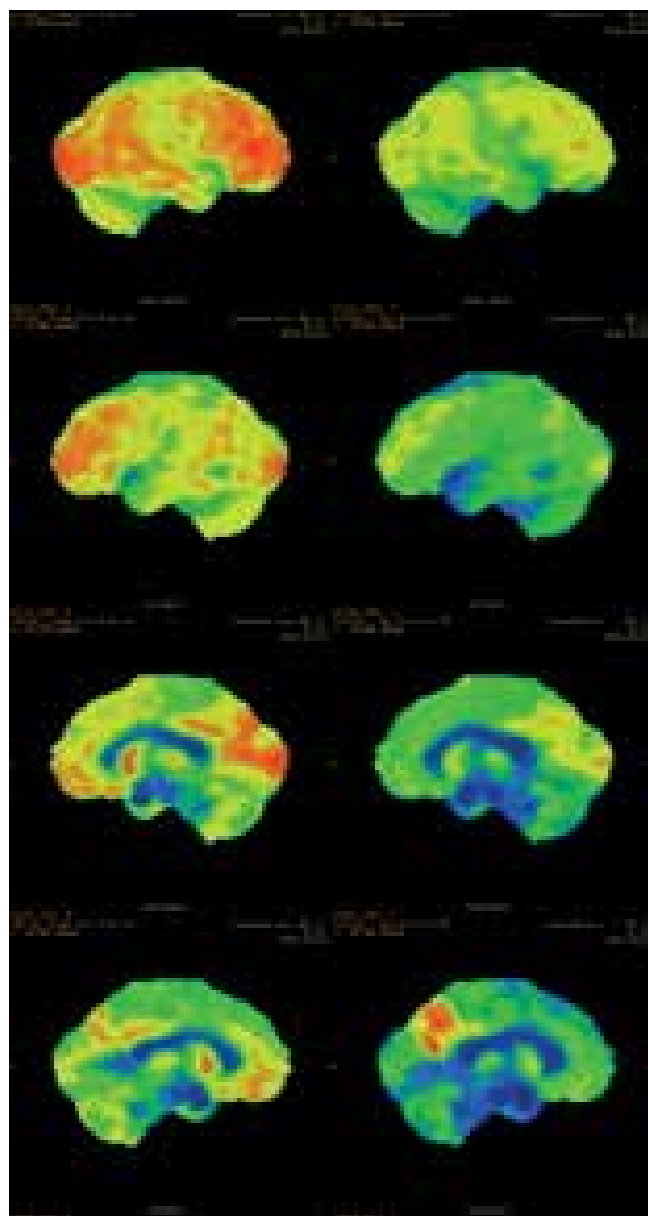


Рисунок 6. Результаты исследования головного мозга пациентки С., 24 года, методом ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом F^{18} фтордезоксиглюкозой в динамике после второго курса введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

Figure 6. Brain PET-CT scan with the F^{18} radiopharmaceutical fluorodeoxyglucose; Patient S., 24 years old after the second treatment with autologous mesenchymal stem cells from the bone marrow.

о метаболизме радиофармпрепарата в динамике и при сопоставлении с относительными референтными регионами свидетельствуют в пользу стабилизации (стремлению к референтным значениям) метаболической активности в заинтересованных зонах: в левой теменной, височной и затылочной долях (рис. 6). Контрольное ПЭТ/КТ-исследование выполнено в идентичных условиях, что является обязательным требованием для оценки динамики (исследование проведено на одном и том же сканере, с одинаковой введенной активностью, с соблюдением временных параметров протокола исследования).

Данные ЭЭГ

На ЭЭГ от 01.02.2018 г. после второго курса введения стволовых клеток пароксизмальной активности не зарегистрировано (рис. 7). На ЭЭГ сохранялся дезорганизованный альфа-ритм с пиковой частотой 12,5 Гц при диффузном усилении бета-активности. Его частотно-пространственная структура в значительной степени нормализовалась (рис. 8). Отмечалась также редукция патологической структуры максимальных значений средней когерентности в виде треугольника (рис. 9).

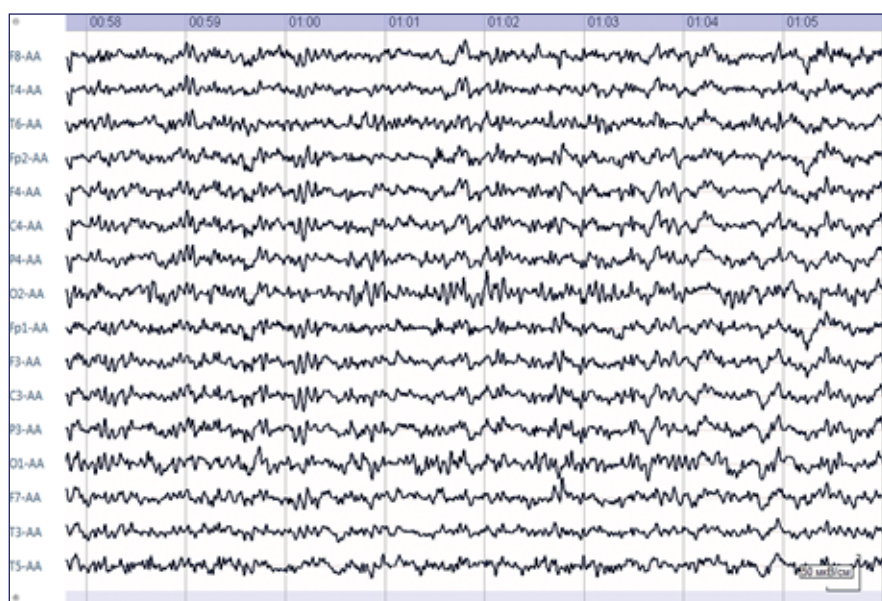


Рисунок 7. ЭЭГ после повторной имплантации стволовых клеток.

Figure 7. EEG after re-implantation of stem cells.

Данные психологического обследования

При повторном психологическом исследовании в марте 2018 г., после второго курса введения АМСК КМ, у пациентки улучшилось функционирование оперативной памяти, то есть приблизилось к норме. Значимые отличия наблюдались сразу же после комбинированного лечения. Внимание на протяжении выполнения задания оставалось устойчивым до и после комбинированного введения АМСК КМ. Уровень функционирования когнитивных процессов остался стабильным. Значимые изменения показателя уровня госпитальной тревожности отсутствовали. При ис-

следовании долговременной памяти, работоспособности, госпитальной депрессии и тревожности у пациентки статистически значимых изменений до и после комбинированного введения АМСК КМ не обнаружено.

Медикаментозная терапия

Во время комбинированного лечения дозы противосудорожных лекарственных средств не менялись. Пациентка принимает топирамат 0,05×3 раза в день; вальпроат натрия – 0,3×3 раза в день; леветирацетам – 0,25×2 раза в день.

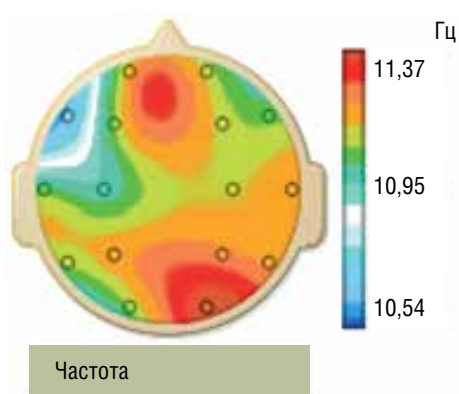


Рисунок 8. Частотно-пространственная структура альфа-ритма с тенденцией к нормализации (альфа-ритм максимальной частоты располагается преимущественно в затылочной области, а минимальной частоты – в лобной).

Figure 8. Frequency-spatial structure of the alpha rhythm with a trend to normalization (the alpha rhythm of the maximal frequency is located mainly in the occipital region, and that of the minimal frequency - in the frontal region).

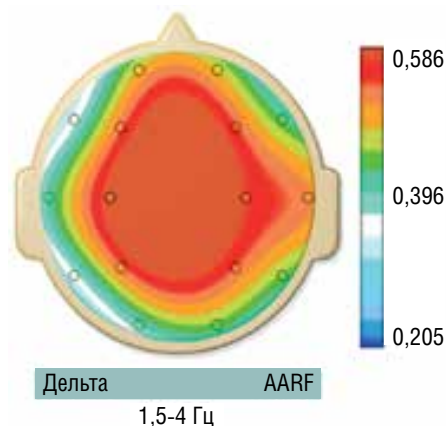


Рисунок 9. Редукция патологической структуры когерентности в виде «эпилептического треугольника» (максимальные значения средней когерентности представлены в виде ромба).

Figure 9. Reduction in the abnormal coherence shaped as an "epileptic triangle" (the maximal values of the mean coherence are presented as a rhombus).

В результате повторной имплантации стволовых клеток было достигнуто значительное улучшение как клинической картины, так и данных визуальной и компьютерной ЭЭГ.

Заключение / Conclusion

Проведенное исследование показало, что у пациентки отмечались вторично-генерализованные тоникоклонические и тонические судорожные приступы вследствие перинатальной патологии на фоне развившейся фармакорезистентности к противосудорожным лекарственным средствам. Проведенное комбинированное лечение с применением АМСК КМ значительно улучшило состояние пациентки: генерализованные тоникоклонические и тонические судорожные приступы прекратились. Наблюдается ремиссия в течение 10 мес. после повторного введения

АМСК КМ. Пациентка восстановилась в университете и получила диплом. Работает преподавателем в гимназии. В настоящее время отмечаются единичные простые парциальные моторные приступы в виде клонических подергиваний мимической мускулатуры лица, губ — до двух раз в месяц. Продолжает принимать поддерживающую противосудорожную лекарственную терапию.

Приведенное наблюдение показывает эффективность комбинированной терапии, включающей противосудорожные лекарственные средства и аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга.

Дополнительная информация

Пациентка предоставила письменное информированное согласие на первую и вторую трансплантацию АМСК КМ.

Литература:

1. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. М. 2009; 256 с.
2. Шершевер А. С. Хирургическое лечение эпилепсии. Екатеринбург. 2005; 144 с.
3. Вермель А. Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике. *Клиническая медицина*. 2004; 1 (5): 11.
4. Квачева З. Б., Вотяков В. И., Титов Л. П. и др. Стволовые клетки. Перспективы их применения в медицине. *Медицинский журнал*. 2005; 4: 4-6.
5. Климович В. Б. Иммуномодулирующая активность мезенхимальных стромальных (стволовых) клеток. *Медицинская иммунология*. 2014; 16 (2): 107-126.
6. Chu K., Kim M., Jung K. H. et al. Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. *Brain Res*. 2004; 1023 (2): 213-221. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.07.045.
7. Leal M. M., Costa-Ferre Z. S., Souza B. S., Azevedo C. M., Carvalho T. M., Kaneto C. M., et al. Early transplantation of bone marrow mononuclear cells promotes neuroprotection and modulation of inflammation after status epilepticus in mice by paracrine mechanisms. *Neurochem Res*. 2014; 39: 259-68. DOI: 10.1007/s11064-013-1217-7.
8. Способ лечения пациента с фармакорезистентной симптоматической эпилепсией / Потапнев М. П., Докукина Т. В., Космачева С. М.,

- Хлебкозавов Ф. П., Махров М. В., Игнатенко С. И., Мисюк Н. Н., Королевич П. П., Слобина Е. Л., Марчук С. А., Докукина Т. В., Шамрук И. В. Патент на изобретение BLR 22169 04.01.2014.
9. Докукина Т. В., Потапнев М. П., Космачева С. М., Хлебкозавов Ф. П., Слобина Е. Л., Голубева Т. С., Мисюк Н. Н., Махров М. В., Шамрук И. В., Королевич П. П., Мартыненко А. И., Быченко И. В., Будько Т. О. Клеточная терапия эпилепсии. Клинико-иммунологические аспекты. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 35-51. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.035-051.
10. Hlebokazov F., Dakukina T., Makhrov M., Korolevich P., Misyuk N., Dakukina V., Shamruk I., Slobina E., Marchuk S., Ihnatsenko S., Kosmacheva S., Potapnev M., Goncharova N., Shakhbazov A. Treatment of refractory epilepsy patients with autologous mesenchymal stem cells reduces seizure frequency: an open label study. *Advances in Medical Sciences*. 2017; 62 (2): 273-279. DOI: 10.1016/j.advms.2016.12.004.
11. Космачева С. М., Хлебкозавов Ф. П., Докукина Т. В., Игнатенко С. И., Шамрук И. В., Слобина Е. Л., Гончарова Н. В., Северин И. Н., Потапнев М. П. Клеточная терапия симптоматической эпилепсии с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток. *Вестник гематологии*. 2017; 13 (3): 44-45.

References:

1. Kissin M.Ya. Clinical epileptology. Moscow. (in Russ.). 2009; 256 s.
2. Shershever A.S. Surgical treatment of epilepsy (in Russ.). Ekaterinburg. 2005; 144 s.
3. Vermeil' A.E. Stem cells: general characteristics and prospects for use in clinical practice. *Klinicheskaya meditsina* (in Russ.). 2004; 1 (5): 11.
4. Kvacheva Z.B., Votyakov V.I., Titov L.P. et al. Stem cells. Prospects for their use in medicine. *Meditsinskii zhurnal*. (in Russ.). 2005; 4: 4-6.
5. Klimovich V.B. Immunomodulating activity of mesenchymal stromal (stem) cells. *Meditsinskaya immunologiya*. (in Russ.). 2014; 16 (2): 107-126.
6. Chu K., Kim M., Jung K.H. et al. Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. *Brain Res*. 2004; 1023 (2): 213-221. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.07.045.
7. Leal M.M., Costa-Ferre Z.S., Souza B.S., Azevedo C.M., Carvalho T.M., Kaneto C.M., et al. Early transplantation of bone marrow mononuclear cells promotes neuroprotection and modulation of inflammation after status epilepticus in mice by paracrine mechanisms. *Neurochem Res*. 2014; 39: 259-68. DOI: 10.1007/s11064-013-1217-7.
8. A method of treating a patient with pharmacoresistant symptomatic epilepsy / Potapnev M.P., Dokukina T.V., Kosmacheva S.M., Khlebokazov F.P., Makhrov M.V., Ignatenko S.I., Misyuk N.N., Korolevich P.P.,

- Slobina E.L., Marchuk S.A., Dokukina V.V., Shamruk I.V. Patent for invention BLR 22169 04.01.2014. (in Russ.).
9. Dokukina T.V., Potapnev M.P., Kosmacheva S.M., Hlebokazov F.P., Slobina E.L., Golubeva T.S., Misyuk N. N., Makhrov M.V., Shamruk I.V., Korolevich P.P., Martynenko A.I., Bychenko I.V., Bud'ko T.O. Cell-therapy of epilepsy. Clinical and immunological aspects. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. (in Russ.). 2018; 10 (1): 35-51. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.035-051.
10. Hlebokazov F., Dakukina T., Makhrov M., Korolevich P., Misyuk N., Dakukina V., Shamruk I., Slobina E., Marchuk S., Ihnatsenko S., Kosmacheva S., Potapnev M., Goncharova N., Shakhbazov A. Treatment of refractory epilepsy patients with autologous mesenchymal stem cells reduces seizure frequency: an open label study. *Advances in Medical Sciences*. 2017; 62 (2): 273-279. DOI: 10.1016/j.advms.2016.12.004.
11. Kosmacheva S.M., Hlebokazov F.P., Dokukina T.V., Ignatenko S.I., Shamruk I.V., Slobina E.L., Goncharova N.V., Severin I.N., Potapnev M.P. Cell therapy for symptomatic epilepsy using autologous mesenchymal stem cells. *Vestnik gematologii*. (in Russ.). 2017; 13 (3): 44-45.

Сведения об авторах:

Хлебоказов Фёдор Петрович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр психического здоровья.

Докукина Татьяна Васильевна – д.м.н., заместитель директора по научной работе, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Тел: +375172898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

Парамонова Наталья Юрьевна – врач радионуклидной диагностики, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Готто Светлана Ивановна – заведующая лабораторией позитронно-эмиссионной томографии с кабинетом рентгенокомпьютерной диагностики, врач радионуклидной диагностики, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Хвостова Ирина Игоревна – к.м.н., заместитель директора по медицинской части (по психиатрии), Республиканский научно-практический центр психического здоровья.

Мисюк Николай Николаевич – д.м.н., главный научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр психического здоровья.

Мартыненко Александр Ильич – научный сотрудник, врач психиатр-нарколог, врач-психолог, Республиканский научно-практический центр психического здоровья.

Слобина Елена Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник, Российский научный центр рентгенорадиологии. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7657-7496>.

Шамрук Ирина Викторовна – врач-невролог, Республиканский научно-практический центр психического здоровья.

About the authors:

Fedor P. Khlebokazov – MD, PhD, Leading Researcher, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health.

Tat'yana V. Dokukina – MD, PhD, Deputy Director for Research, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health. E-mail: polak0208@mail.ru.

Natal'ya Yu. Paramonova – MD, Expert in Radionuclide Diagnostics, Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology.

Svetlana I. Gotto – MD, Head of the PET and CT Unit, Expert in Radionuclide Diagnostics, Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology.

Irina I. Khvostova – MD, PhD, Deputy Director for Medicine (Psychiatry), Republican Scientific and Practical Center of Mental Health.

Nikolai N. Misyuk – MD, PhD, Chief Researcher, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health.

Aleksandr I. Martynenko – MD, Psychiatrist & Psychologist, Researcher at the Republican Scientific and Practical Center of Mental Health.

Elena L. Slobina – MD, PhD, Senior Researcher, Scientific Center of X-ray Radiology. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7657-7496>.

Irina V. Shamruk – MD, Neurologist, Republican Scientific and Practical Center of Mental Health.

Факторы эволюции генетических генерализованных эпилепсий

Морозова Е.А.¹, Гусяков Ф.И.²

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Муштари, д. 11, г. Казань 420061, Россия)

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 8» (ул. Галеева, д. 11, г. Казань 420061, Россия)

Для контактов: Морозова Елена Александровна, e-mail: ratner@bk.ru.

Резюме

В статье проанализированы литературные данные, касающиеся клиники, генетических детерминант, прогноза и эволюции генетических генерализованных эпилепсий и характерных для них электроэнцефалографических коррелятов с целью определения негативных прогностических факторов. Приведены результаты исследований детской абсансной эпилепсии, юношеской миоклонической эпилепсии и эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами. Выявлены факторы, способствующие как более тяжелому течению и исходам данных форм заболевания, так и указывающие на ожидаемо более благоприятное развитие: такие как возраст дебюта, вид инициальной терапии, сроки до начала инициальной терапии и сроки до ответа на нее, когнитивный статус, комбинация приступов, патологические изменения электроэнцефалограммы, наличие неврологического дефицита. Проведенный анализ показал, что к факторам, достоверно ухудшающим прогноз, относятся наличие более одного типа приступов, отсроченный ответ на стартовую терапию, политерапия и сопутствующие когнитивные нарушения.

Ключевые слова

Генерализованная эпилепсия, исходы, эволюция, генетическая эпилепсия, детская абсансная эпилепсия, ДАЭ, юношеская миоклоническая эпилепсия, ЮМЭ, эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами.

Статья поступила: 22.03.2019 г.; в доработанном виде: 26.04.2019 г.; принята к печати: 12.06.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Морозова Е.А., Гусяков Ф.И. Факторы эволюции генетических генерализованных эпилепсий. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 187-194. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.187-194.

Evolution of genetically determined generalized epilepsies

Morozova E.A.¹, Gusev F.I.²

¹ Kazan State Medical Academy – branch of the Federal state budgetary educational institution of additional professional education “Russian medical Academy of continuous professional education” of the Ministry of health of the Russian Federation (11 Mushtari Str., Kazan 420061, Russia)

² Children’s City Hospital № 8 (11 Galeeva Str., Kazan 420061, Russia)

Corresponding author: Elena A. Morozova, e-mail: ratner@bk.ru.

Summary

This article analyzes the available literature regarding the clinical manifestations, genetic determinants, prognosis and evolution of inherited generalized epilepsies. We describe the typical EEG characteristics and their correlations with

negative prognostic factors. We also review studies on absence epilepsy of childhood, juvenile myoclonic epilepsy and epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. Factors indicating a more severe course and outcome of the disease, and those indicating a more favorable development have been analyzed. Among those, age of the seizure onset, type of initial therapy, time passed before starting therapy and time before a response was seen, cognitive status, combination of seizures, abnormal discharges in EEG, and neurological deficit. The analysis shows that factors correlating with poor prognosis include the presence of more than one type of seizures, insufficient response to initial therapy, necessity of polytherapy and concomitant cognitive impairment.

Key words

Generalized epilepsy, outcomes, evolution, childhood absence epilepsy, CAE, juvenile myoclonic epilepsy, JME, epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone.

Received: 22.03.2019; **in the revised form:** 26.04.2019; **accepted:** 12.06.2019.

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

Morozova E.A., Gussyakov F.I. Evolution of genetically determined generalized epilepsies. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 187-194 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.187-194.

Введение / Introduction

Эпилепсия является одним из самых распространенных тяжелых заболеваний головного мозга в мире. Около 65 миллионов, или 5-10 из каждых 1000 человек в настоящее время страдают от активной эпилепсии. Оценки показателей заболеваемости приближаются к 50 на 100 000 человек [1].

В детской популяции заболеваемость эпилепсией варьируется от 30 до 190 на 100000, больше в неиндустриальных, менее развитых странах. Дети и подростки составляют треть пациентов с эпилепсией. При этом наибольшая заболеваемость приходится на детей первого года жизни и далее, от 1 года до 12 лет, значимо не варьируется [2].

Среди множества причин эпилепсий наиболее часто встречаются структурные эпилепсии, генетические эпилепсии и эпилепсии неуточненные, когда причина остается неизвестной, несмотря на стандартный проведенный перечень исследований. Генетические эпилепсии (ГЭ) составляют приблизительно треть от всех эпилепсий. Они генетически детерминированы и развиваются у здоровых в остальном индивидов обоих полов и всех рас. В основном они представляют каналопатии – генетически обусловленные нарушения возбуждения-торможения нейронов головного мозга [3-5].

Зачастую, но не всегда можно проследить семейную историю эпилепсии. Большинство пациентов имеют нормальный интеллект, неврологический статус и картину магнитно-резонансной томографии головного мозга. ГЭ в основном манифестируют приступами типичных абсансов, миоклониями и генерализованными тонико-клоническими приступами. Каждый из этих типов приступов может быть единственным в структуре эпилепсии или встречаться в различных комбинациях и различаться по тяжести течения [6].

Большинство синдромов ГЭ дебютирует в детском возрасте, но некоторые, значительно реже, начинаются у взрослых. Обычно ГЭ имеют пожизненное течение, хотя некоторые из них возрастзависимы.

Основную сложность в постановке диагноза ГЭ составляет необходимость ее подтверждения генетическими исследованиями, когда не выявленная генетическая патология совсем не является поводом для отказа от диагноза. Существует комплекс косвенных доводов за предположительно генетический характер пароксизмальных состояний. Это нормальный неврологический статус пациента и, как правило, отсутствие у него когнитивного дефицита к моменту дебюта приступов, неотягощенный перинатальный анамнез, отсутствие значимых изменений при нейровизуализации [7,8]. Безусловно, приступы должны быть типичны именно для генетических эпилепсий. Таким образом, если описывать пациента максимально кратко – ничего, кроме наследственности.

Видео-ЭЭГ-мониторинг с полиграфической записью – необходимый тест для диагностики эпилепсии любого происхождения, а в случае генетических эпилепсий он может быть единственно необходимым и достаточным при правильно выясненном анамнезе и четкой клинической картине [8-10]. В случае предположительно генетической эпилепсии одним из характерных, однако не патогномоничных исключительно для генетических форм, ЭЭГ-признаков являются генерализованные разряды спайков, полиспайков или пик/полипик-волн как иктальные, так и интериктальные (рис. 1).

Эти разряды часто активируются гипервентиляцией, депривацией сна и ритмической фотостимуляцией. Незаметные клинические проявления становятся очевидными при синхронной ЭЭГ и видеофиксации, а также при подсчете вдохов при проведении гипервентиляции. ЭЭГ редко бывает нормальной у пациентов в отсутствие лечения. В случаях,

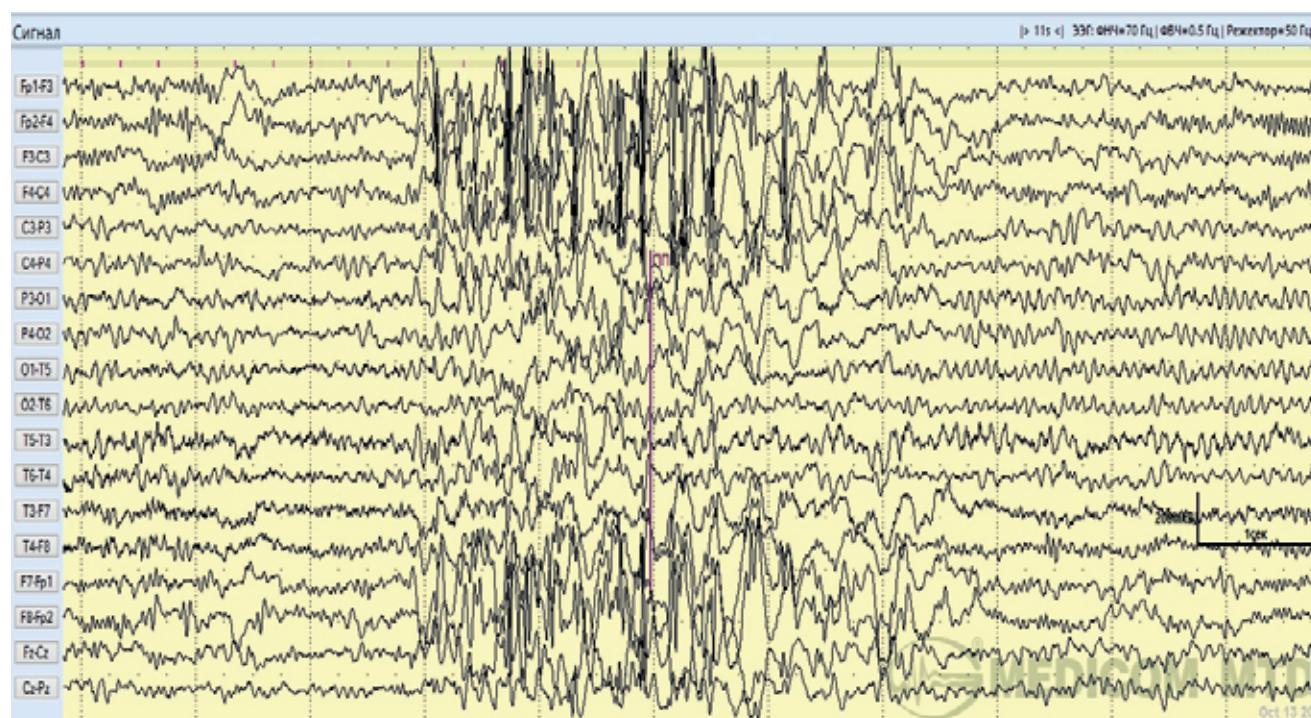


Рисунок 1. ЭЭГ пациентки К. Диагноз: «генетическая генерализованная эпилепсия» (собственные данные).

Figure 1. EEG, patient K. Diagnosis: “genetically-determined generalized epilepsy” (authors’ observation).

когда рутинная ЭЭГ нормальная, должна быть проведена ЭЭГ в течение сна с фиксацией пробуждения [11].

Молекулярно-генетический анализ стал важным прорывом в сфере идентификации генов-кандидатов и локусов – причин ГЭ. Однако часто отмечается генетическая гетерогенность синдромов [12-14].

Рассматриваемые в данном обзоре ГЭ определены Международной лигой по борьбе с эпилепсией (ILAE) в 1989 г. в классификации эпилептических синдромов. И хотя данная классификация подвергалась ревизии усилиями рабочей группы ILAE и были внесены предложения по реструктуризации и замене определенных терминов на синонимичные, однако до настоящего момента она сохраняет актуальность и широко используется [15,16,17].

Эпилепсии, относящиеся к идиопатическим генерализованным:

- детская абсансная эпилепсия;
- юношеская миоклоническая эпилепсия;
- эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами или эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами пробуждения.

Актуальность исследования прогноза, исходов и, в части случаев, эволюции ГЭ обусловлена пожизненным течением большинства синдромов с влиянием на качество жизни пациента, непосредственно приступов, когнитивных нарушений в структуре синдрома или социальных факторов, обусловленных стигматизацией, коморбидными тревожным и депрессивным расстройствами, ограничением в учебе, вождении транспорта, трудоустройстве [18-23]. Данные аспекты остаются малоизученными в настоящий момент именно с точки зрения эволюции,

в т.ч. в развитых странах. Одним из факторов авторы считают большой выбор и доступность эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП), что делает исследование естественного развития эпилепсии трудно реализуемой задачей [24].

В большинстве исследований берутся во внимание следующие факторы, влияющие на течение эпилепсии: этиология, время начала, тип приступов и их частота, электроэнцефалографические находки, распределение приступов во времени, и, как один из наиболее значимых факторов, – ответ на начальную терапию антиконвульсантами. Также принимается во внимание и семейный анамнез в отношении приступов. Изучаются такие исходы как смертность, ремиссия, рефрактерность к терапии и социальные исходы: способность к обучению и получению образования различных градаций, трудоустроенность и брачные взаимоотношения.

Исход генетических форм эпилепсии, как правило, более благоприятен. Популяционные исследования показывают вероятность двадцатилетней ремиссии ГЭ в 74% случаев, по сравнению с 46% в случаях с подлежащей неврологической патологией [25]. В исследовании ГЭ детского возраста часть пациентов с ремиссией в течение десяти лет достигает 92% [25]. В зависимости от дизайна исследования процентные соотношения различных исходов могут значительно различаться. Однако в большинстве исследований показано, что идиопатическая этиология является предиктором хорошего прогноза в отношении ремиссии приступов. Более неоднозначный прогноз касается когнитивных и поведенческих нарушений у детей с эпилепсией [25-29]. И, тем не менее, анализ множества исследований, посвященных долгосрочному прогнозу ге-

нетических эпилепсий, показывает их неоднозначную эволюцию, приводя к мысли о том, что ГЭ может оказаться «волком в овечьей шкуре». «Волк в овечьей шкуре» — это идиома библейского происхождения, используемая для описания тех, кто играет роль, противоречащую их реальному характеру или в ситуациях, которые при общем благоприятном восприятии могут оказаться не такими благоприятными при детальном рассмотрении или более длительном наблюдении. В данном случае долгосрочные наблюдения показывают наличие негативных предикторов трансформации либо возврата судорог и/или изменений ЭЭГ. Авторам представляется, что данная аллегория точно отражает смысл проведенного анализа.

Исследователи эпилепсии, в целом, приходят к единодушному мнению о необходимости дальнейшего изучения клинической и электроэнцефалографической эволюции генетических эпилепсий, предикторов их негативного прогноза.

Детская абсансная эпилепсия

Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) — наиболее распространенная форма ГЭ с дебютом в детском возрасте. ILAE определяет ДАЭ как синдром с пиком дебюта в возрасте 6-7 лет, характеризующийся частыми абсансами, сопровождающимися разрядами билатерально-синхронных, симметричных комплексов пик-волн с частотой 3 Гц и нормальной основной активностью на ЭЭГ. Большой объем данных говорит о доброкачественном течении в отношении приступов в подавляющем большинстве случаев. Примечательно, что наибольший процент ремиссии получен в исследованиях, проводимых в высокоспециализированных, третичных эпилептических центрах.

Eugen Trinka в своем исследовании факторов (клинических и электрофизиологических), влияющих на исход эпилепсии с абсансами, делает вывод о том, что на прогноз главным образом влияет паттерн развития приступов [30]. В исследование были включены пациенты с ранним дебютом абсансов и с более поздним дебютом, с пикнолептическим течением приступов (многократные короткие приступы в течение дня), более характерным для детской абсансной эпилепсии с дебютом до 10 лет и с непикнолептическим течением приступов (редкие абсансы), более характерным для юношеской абсансной формы эпилепсии, дебютирующей после 10 лет (в соответствии с определением ILAE). Показано, что две данные формы имеют достаточно условное разделение, и имеется значительное количество случаев, до 22%, с перекрывающимся профилем. Также были разделены и оценивались случаи с изолированными абсансами и случаи с присоединением генерализованных тонико-клонических приступов и миоклоний. Показано, что исход в большей степени зависит от паттерна течения приступов и присоединения других типов приступов, что чаще случалось в случаях с непикнолептическим паттерном, чем от возраста дебюта. В группе с непикнолептическим паттерном абсансов также достоверно чаще эпилепсия дебютировала с иных видов приступов, ГТКС или миоклоний, с последующим присоединением абсансов. Представляется интересным тот факт,

что ЭЭГ-находки, в частности полиспайки, не были достоверными предикторами исхода заболевания.

В целом, схожие данные были получены в исследовании F. Bartolomei et al. Однако в этом исследовании наличие полиспайков и полипик-волн во сне обнаружило корреляцию с неблагоприятным прогнозом у детей с абсансами, хотя эта связь и была значимой только при унивариативном анализе [20].

Такой же вывод в отношении полиспайковой активности сделали A. Gomez-Ibanez с соавт. в более позднем ретроспективном исследовании пациентов с рефрактерными к терапии случаями ИГЭ [31]. E. Wirrell с соавт. в своем ретроспективном исследовании прогностических факторов у детей с ДАЭ в 2001 г. подтвердили значимость ответа на инициальную терапию и показали, что в 60% случаев удается достичь полного отсутствия приступов на инициальной терапии. Вальпроат показал наибольшую эффективность как в качестве препарата первой линии, так и при использовании его как препарата второй линии, при отсутствии эффекта от альтернативного инициального препарата (этосуксимид, клоназепам). Наличие других видов приступов, кроме абсансов, являлось так же, как и в описанных выше исследованиях, неблагоприятным фактором, указывающим на более вероятное отсутствие эффекта от начальной терапии [32].

Эволюция детской абсансной эпилепсии

Трансформация ДАЭ в юношескую миоклоническую эпилепсию отмечалась чаще в группе детей с отсутствием эффекта от инициальной терапии, чем с таковым — 32% по сравнению с 10% соответственно [32]. Эволюция ДАЭ в ЮМЭ является высоко актуальной для многих исследователей эпилепсии.

По данным большинства публикаций, препараты вальпроевой кислоты являются препаратами выбора для первой монотерапии в средних терапевтических дозах и в подавляющем большинстве случаев оказывают хороший эффект с полной ремиссией приступов. В то же время известно, что атипичные случаи аггравации приступов возможны при введении в схему лечения любого АЭП. Так, описано несколько случаев аггравации типичных абсансов в связи с приемом вальпроата. Lerman Sagie T. с соавт. описали восемь случаев учащения абсансов с первого дня введения вальпроата у пациентов с ДАЭ [33].

Клинический пример (собственное наблюдение).

Пациентка Л., 7 лет. В возрасте пяти лет впервые родителями были отмечены приступы с остановкой деятельности и зрения и отсутствием реакции. Приступы повторялись многократно в течение дня. При рутинном исследовании ЭЭГ выявлены генерализованные разряды пик-волн с частотой 3 Гц (рис. 2).

При гипервентиляции зарегистрирован приступ, являющийся предметом внимания и жалоб родителей. Расценен как типичный абсанс. Неврологический статус оценен как нормальный. Когнитивно сохранна. Наследственность по эпилепсии не отягощена.

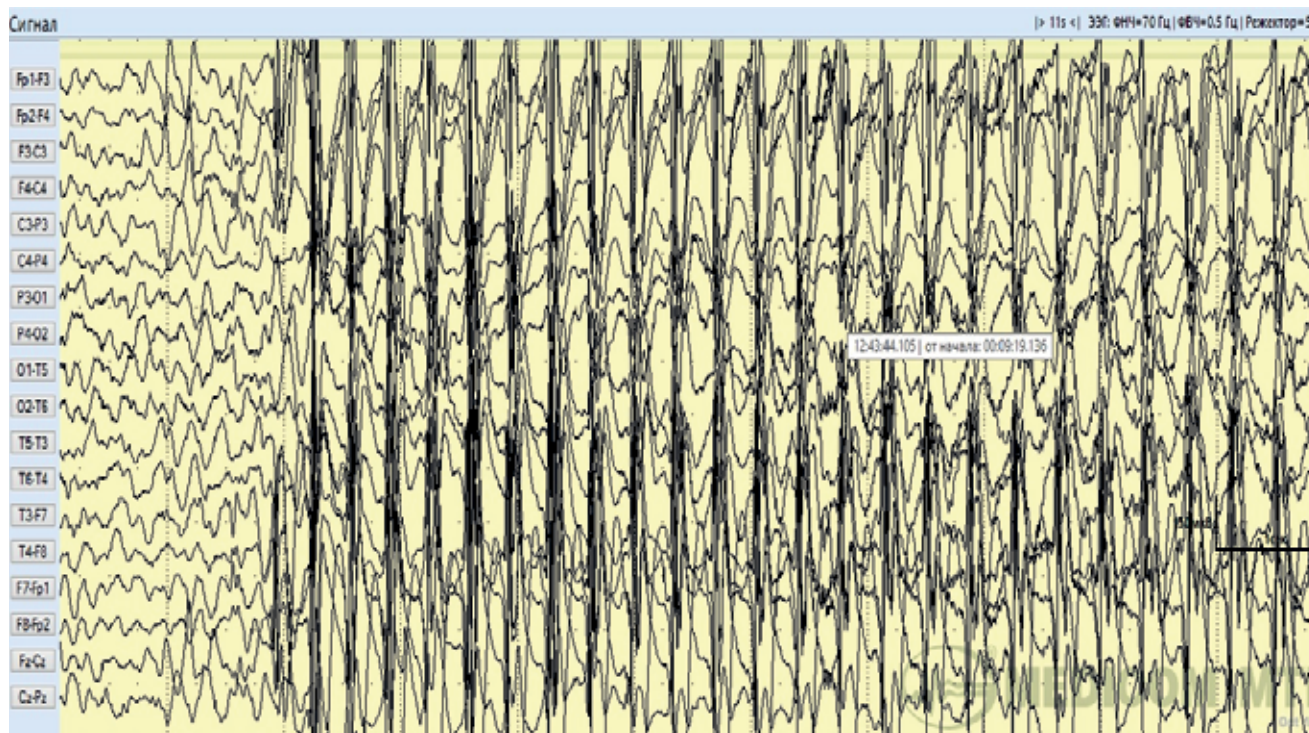


Рисунок 2. ЭЭГ пациентки Л., 7 лет. Генерализованные разряды пик-волн с частотой 3 Гц, сопровождающие приступ типичного абсанса.

Figure 2. EEG, patient L., 7 years old. Generalized peak-wave discharges with a frequency of 3 Hz developing in parallel to typical absence seizures.

Эпилептологом диагностирована детская абсансная эпилепсия. Назначена вальпроевая кислота в гранулах с медленной титрацией дозы до 500 мг/сут. Приступы купировались и больше не повторялись. К настоящему моменту ремиссия 1,5 года на дозе вальпроевой кислоты 500 мг/сут.

Юношеская миоклоническая эпилепсия

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – наиболее частая форма генетической генерализованной эпилепсии. Ее частота в популяции – 1 на 1000-2000, и она составляет до 18% всех генетических форм эпилепсии. Для данной формы характерны облигатные миоклонические и генерализованные тонико-клонические приступы и абсансы в 10-37% случаев, по данным различных авторов, генерализованные разряды полипик-волн на ЭЭГ с частотой 3-6 Гц и фотосенситивность в подавляющем большинстве случаев [34].

Ранее считалось, что необходим пожизненный прием АЭП при ЮМЭ. В то же время хороший ответ на терапию и полный медикаментозный контроль приступов характерен для подавляющего большинства пациентов и достигает 90% [34-36].

Однако несколько исследований показали, что пожизненная терапия не всегда оправдана и определили факторы благоприятного исхода. Популяционное исследование С. Camfield, Р. Camfield, объектом которого являлась эволюция ЮМЭ в течение 20-30 лет, обнару-

жило, что возможность отмены препарата появилась у трети наблюдаемых. После 4-10 лет приема АЭП, главным образом вальпроата, у 17% отсутствовали приступы полностью и еще у 13% сохранялись только миоклонические приступы в течение 16-22 лет после отмены препаратов [37].

В более позднем исследовании J. Geithner с соавт. так же, как и в предыдущем, у трети пациентов удалось достичь полного контроля приступов, отменить терапию и отметить стойкую ремиссию приступов в течение дальнейшего наблюдения от 8 до 30 лет. У трети из них впоследствии отмечался возврат приступов спустя период времени от 1 до 38 лет. Ремиссия в этом случае была достигнута сразу при повторном назначении АЭП. Факторами, значимо влияющими на вероятность возврата приступов после отмены терапии, выявленными в данном исследовании, были следующие: сохранение фотопароксизмального ответа на фоне терапии и отсутствия приступов, отсутствие быстрого контроля ГТКС на терапии и более длительный стаж течения приступов до достижения их полного контроля. Авторы данного исследования также делают вывод об отсутствии строгой необходимости пожизненного приема АЭП у пациентов с ЮМЭ [38].

В исследовании P. Senf с соавт. 28,2% из пациентов с ремиссией, достигнутой при специфической терапии, сохранили ремиссию в течение пяти лет после их отмены. В этом исследовании статистически достоверным фактором неблагоприятного исхода было наличие абсансов.

Однако каких-либо значимых связей исхода с иными клиническими особенностями не было выявлено [39].

На тот факт, что течение и прогноз ЮМЭ достоверно хуже при наличии в структуре приступов абсансов, обращали внимание и другие авторы. В уже упомянутом выше исследовании идиопатических форм эпилепсии с рефрактерным течением А. Gomez-Ibañez с соавт. (2017) 54% из группы рефрактерных пациентов против 20% из группы ответивших на терапию ($p < 0,001$) имели абсансы в структуре приступов, помимо моноклоний и ГТКП [31].

В. Баукап с соавт. (1994) выявили, что 16,7% резистентных и столько же псевдорезистентных форм развивались вследствие неадекватной терапии или образа жизни. Изучая резистентность, исследователи также отметили наличие психических расстройств как фактор, статистически достоверно связанный с худшим прогнозом: 75% в группе резистентных пациентов против 21,9% в группе с относительно доброкачественным течением ($p = 0,009$) [40].

В отношении псевдорезистентности высокая комплаентность показала наиболее значимую связь ($p = 0,005$) с контролем приступов минимум в течение 12 мес. у пациентов с ЮМЭ в исследовании А. Asadi-Pooya. Помимо этого, достаточно сильную связь с ремиссией показало наличие вальпроата в режиме терапии [41].

Психические расстройства, также упомянутые выше как значимые предикторы неблагоприятного исхода ЮМЭ, освещались во многих исследованиях, в т.ч. в первых описаниях синдрома [34]. Подчеркивалось, что характерны умеренно выраженные личностные расстройства, нарушающие социальное взаимодействие. Более серьезные психические расстройства, такие как психозы, не характерны. Различные психические расстройства наблюдались у 58% резистентных к терапии пациентов с ЮМЭ и только у 19% нерезистентных ($p < 0,0001$) в исследовании Р. Gelisse с соавт. Генерализованное тревожное расстройство диагностировано у 12,5% резистентных пациентов и только у 2,6% – не резистентных. Кроме того, отмечены депрессивное расстройство и тики [42]. Е. Trinka с соавт. в исследовании коморбидных психических расстройств у пациентов с ЮМЭ обнаружили таковые у 35% обследованных. Часть пациентов с личностными расстройствами составила 26%, что вдвое больше, чем в общепопуляционных исследованиях [43]. Исследование нейropsychологического профиля в одной из работ показало нарушение функции фронтальной коры у пациентов с ЮМЭ, что также может быть причиной специфического нарушения планирования задач, в частности планирования приема АЭП [44].

Ясно, что помимо приступов, на долгосрочный исход заболевания, включая качество жизни, общую оценку успешности, независимости, социальной адаптации, влияют также сопутствующие психические расстройства, расстройства речи и обучения, начинающиеся в детском и подростковом возрасте, нарушения скорости когнитивных процессов [45].

Имеются данные о снижении частоты приступов без изменения схемы медикаментозной терапии практически у половины молодых пациентов в ходе шестимесячной

программы, включающей антистрессовую терапию и индивидуальную когнитивно-поведенческую терапию [46].

Немаловажно, что анализ данных мировой литературы показал отсутствие эволюции ЮМЭ, в отличие от других рассмотренных форм, поскольку и клиническая характеристика приступов, и эпилептиформная активность остаются неизменными в ходе наблюдения.

Эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами

Эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами относится к генетическим (ранее идиопатическим) генерализованным эпилепсиям. В то же время некоторые авторы считали неоднозначным выделение данного синдрома [8,47]. Синдром характеризуется единственным типом приступов, происходящих у здоровых в остальном пациентов – генерализованными тонико-клоническими судорогами, которые, как правило, происходят в утренние часы после пробуждения со вторым пиком в период вечернего ослабленного отдыха непосредственно перед сном [48].

В целом, для этого синдрома характерно относительно доброкачественное течение с малым количеством приступов, хорошим ответом на терапию и благоприятным прогнозом в отношении ремиссии [49].

В популяционном исследовании Sillanpää M., Schmidt D. (2006) из 21 пациента с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами 20 (95%) – достигли окончательной ремиссии, и лишь у одного отмечался рецидив приступов после первоначального достижения ремиссии [50].

Эволюция эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами

Camfield P. и Camfield C. (2010) по результатам популяционного исследования исходов данного синдрома в течение более чем 20 лет также делают вывод об относительной доброкачественности данного синдрома, с окончательной ремиссией в 75% случаев. Также одним из основных выводов исследователей было четкое разграничение данного синдрома: лишь у одного пациента в ходе наблюдения отмечалась эволюция синдрома в ЮМЭ, впоследствии успешно контролируемая препаратом вальпроевой кислоты в гранулах в среднетерапевтической дозе. Что касается изученных ими социальных исходов, то авторы заявляют о 75% наблюдаемых, испытывавших серьезные социальные проблемы, среди которых: отсутствие высшего образования, криминальные наклонности, отсутствие стабильных отношений и наличие психиатрического диагноза. Однако маркеры неудовлетворительного социального исхода не коррелировали ни с фактом достижения ремиссии, ни с возрастом дебюта эпилепсии, ни с количеством приступов или количеством принимаемых препаратов [51].

Факторы, влияющие на исход, определили А. Gomez-Ibañez с соавт. в исследовании 2017 г. Среди 105 пациентов с данным синдромом рефрактерные приступы имели 54 (51%). Возраст дебюта – до 13 лет, наличие хотя бы одного

эпилептического статуса и высокая частота генерализованных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ показали свою значимость для определения прогноза как неблагоприятного [31].

Заключение / Conclusion

Таким образом, обзор имеющихся исследований позволяет очертить спектр четких негативных факторов, приводящих к неблагоприятным исходам генетических генерализованных эпилепсий и, в части случаев, эволю-

ции одной формы генетической эпилепсии в другую. К этим факторам достоверно относятся наличие более одного типа приступов, отсроченный ответ на стартовую терапию, политерапия и сопутствующие когнитивные нарушения. При этом очевидна актуальность дальнейших исследований, посвященных изучению не только клинических форм эволюции, но и трансформации ЭЭГ-паттернов генетических эпилепсий, выявление прогностически значимых ЭЭГ-аномалий, способствующих неблагоприятному течению заболевания.

Литература/References:

1. Thurman D.J., Beghi E., Begley C.E. et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 2-26. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.
2. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disorders*. 2015; 17: 117-23. DOI: 10.1684/epd.2015.0736.
3. Cossette P. Channelopathies and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51: 30-2. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02439.x.
4. Heron S.E., Scheffer I.E., Berkovic S.F. et al. Channelopathies in Idiopathic Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 295. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.01.009.
5. Kang J.Q. Defects at the crossroads of GABAergic signaling in generalized genetic epilepsies. *Epilepsy Res*. 2017 Nov; 137: 9-18. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.08.013.
6. Panayiotopoulos C.P. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005. Chapter 10, Idiopathic Generalised Epilepsies.
7. Nabbout R., Scheffer I.E. Genetics of idiopathic epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111: 567-78. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00059-2.
8. Caraballo R.H., Dalla Bernardina B. Idiopathic generalized epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111: 579-89. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00060-9.
9. King M.A., Newton M.R., Jackson G.D. et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet*. 1998 Sep 26; 352 (9133): 1007-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03543-0.
10. Hamiwka L.D., Singh N., Niosi J. et al. Diagnostic inaccuracy in children referred with "first seizure": role for a first seizure clinic. *Epilepsia*. 2007 Jun; 48 (6): 1062-6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01018.x.
11. Leach J.P., Stephen L.J., Salveta C. et al. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (9): 1040-2. DOI: 10.1136/jnnp.2005.084871.
12. Crino P.B. Gene Expression, Genetics, and Genomics in Epilepsy: Some Answers, More Questions. *Epilepsia*. 2007; 48: 42-50. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01066.x.
13. Helbig I. Genetic Causes of Generalized Epilepsies. *Semin Neurol*. 2015. Jun; 35 (3): 288-92. DOI: 10.1055/s-0035-1552922.
14. Gallentine W.B., Mikati M.A. Genetic generalized epilepsies. *J Clin Neurophysiol*. 2012 Oct; 29 (5): 408-19. DOI: 10.1097/WNP.0b013e31826bd92a.
15. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug; 30 (4): 389-99. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
16. Engel J. Jr. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42: 796-803. DOI:10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x.
17. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2006 Aug; 70 Suppl 1: S5-10. Epub 2006 Jul 5. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2005.11.014.
18. Baca C.B., Barry F., Vickrey B.G. et al. Social outcomes of young adults with childhood-onset epilepsy: A case-sibling-control study. *Epilepsia*. 2017 May; 58 (5): 781-791. DOI: 10.1111/epi.13726.
19. Bansal D., Azad C., Gudala K. et al. Predictors of health-related quality of life in childhood epilepsy and comparison with healthy children: findings from an Indian study. *Turk J Med Sci*. 2017 Apr 18; 47 (2): 490-8. DOI: 10.3906/sag-1511-148.
20. Bartolomei F., Roger J., Bureau M. et al. Prognostic factors of childhood and juvenile absence epilepsies. *Eur Neurol*. 1997; 37 (3). DOI: 10.1159/000117429.
21. Rauchenzauner M., Hagn C., Walch R. et al. Quality of Life and Fitness in Children and Adolescents with Epilepsy (EpiFit). *Neuropediatrics*. 2017 Jun; 48 (3): 161-5. DOI: 10.1055/s-0037-1599236.
22. Salas-Puig X., Iniesta M., Abraira L. et al. Accidental injuries in patients with generalized tonic-clonic seizures. A multicenter, observational, cross-sectional study (QUIN-GTC study). *Epilepsy Behav*. 2019 Jan 15; 92: 135-9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.10.043.
23. Yeni K., Tulek Z., Simsek O.F. et al. Relationships between knowledge, attitudes, stigma, anxiety and depression, and quality of life in epilepsy: A structural equation modeling. *Epilepsy Behav*. 2018 Aug; 85: 212-7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.06.019.
24. Gasparini S., Ferlazzo E., Leonardi C.G. et al. The Natural History of Epilepsy in 163 Untreated Patients: Looking for "Oligoepilepsy". *PLoS ONE*. 2016; 11 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0161722.
25. Seneviratne U., Cook M., D'Souza W. The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53: 2079-90. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03723.x.
26. Cockerell O.C., Johnson A.L., Sander J.W. et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1997 Jan; 38 (1): 31-46. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01075.x.
27. Del Felice A., Beghi E., Boero G. et al. Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Jan; 51 (1): 37-42. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02141.x.
28. Kharazmi E., Peltola M., Fallah M. et al. Idiopathic generalized epilepsies: a follow-up study in a single-center. *Acta Neurol Scand*. 2010 Sep; 122 (3): 196-201. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01292.x.
29. Nicolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W. et al. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan; 75 (1): 75-9. PMID: 14707312.
30. Trinka E., Baumgartner S., Unterberger J. et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *Neurol*. 2004 Oct; 251 (10). DOI: 10.1007/s00415-004-0521-1.
31. Gomez-Ibanez A., McLachlan R.S., Mirsattari S. M. et al. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy res*. 2017 Feb; 130: 69-73. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.01.011.
32. Wirrell E., Camfield C., Camfield P. et al. Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with absence epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Jun; 42 (6): 760-3. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.02401.x.

33. Lerman Sagie T., Waternberg N., Kramer U. et al. Absence Seizures Aggravated by Valproic Acid. *Epilepsia*. 2001; 42: 941-3. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.042007941.x.
34. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand*. 1985 Nov; 72 (5): 449-59. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1985.tb00900.x.
35. Delgado-Escueta A.V., Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*. 1984 Mar; 34 (3): 285-94. DOI: 10.1212/wnl.34.3.285.
36. Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Tahan A.R. Juvenile Myoclonic Epilepsy: A 5 Year Prospective Study. *Epilepsia*. 1994; 35: 285-96. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02432.x.
37. Camfield C., Camfield P. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology*. 2009 Sep 29; 73 (13): 1041-5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b9c86f.
38. Geithner J., Schneider F., Wang Z. et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012 Aug; 53 (8): 1379-86. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03526.x.
39. Senf P., Schmitz B., Holtkamp M. et al. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology*. 2013. Dec 10; 81 (24): 2128-33. DOI: 10.1212/01.wnl.0000437303.36064.f8.
40. Baykan B., Altindag E.A., Bebek N. et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008 May 27; 70 (22 Pt 2): 2123-9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000313148.34629.1d.
41. Asadi-Pooya A.A., Hashemzahi Z., Emami M. Predictors of seizure control in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME). *Seizure*. 2014 Nov; 23 (10): 889-91. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.08.004.
42. Gelisse P., Genton P., Thomas P. et al. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Feb; 70 (2): 240-3. DOI: 10.1136/jnnp.70.2.240.
43. Trinka E., Kienpointner G., Unterberger I. et al. Psychiatric comorbidity in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2006. Dec; 47 (12): 2086-91. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00828.x.
44. Devinsky O., Gershengorn J., Brown E. et al. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997 Oct; 10 (4): 243-6. PMID: 9359121.
45. Berg A.T., Baca C.B., Rychlik K. et al. Determinants of social outcomes in adults with childhood-onset epilepsy. *Pediatrics*. 2016 Apr; 137 (4). DOI: 10.1542/peds.2015-3944.
46. Martinović Z. Adjunctive behavioural treatment in adolescents and young adults with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2001 Jan; 10 (1): 42-7. DOI: 10.1053/seiz.2000.0479.
47. Engel J.Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006, Sep; 47 (9): 1558-68. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x.
48. Janz D. Epilepsy with grand mal on awakening and sleep-waking cycle. *Clin. Neurophysiol*. 2000 Sep; 111 Suppl 2: 103-10. DOI: 10.1016/S1388-2457(00)00409-0.
49. Genton P., Gonzalez Sanchez M. et al. Epilepsy with Grand Mal on Awakening in epileptic syndromes in infancy. In: Roger J., Bureau M., Dravet P., Genton P., Tassinari C.A., editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th edition*. London: John Libbey Eurotext LTD. 2005; 389-94.
50. Sillanpää M., Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: Prospective, long-term population-based study. *Brain: a journal of neurology*. 2006; 129: 617-24. DOI: 10.1093/brain/awh726.
51. Camfield P., Camfield C. Idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (IGE-GTC): a population-based cohort with >20 year follow up for medical and social outcome. *Epilepsy Behav*. 2010 May; 18 (1-2): 61-3. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.02.014.

Сведения об авторах:

Морозова Елена Александровна – д.м.н., профессор кафедры детской неврологии, КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: ratner@bk.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>.

Гусяков Филипп Игоревич – врач-невролог ГАУЗ «Детская городская больница №8» г. Казани.

About the authors:

Elena A. Morozova – MD, Professor at the Department of Pediatric Neurology, Kazan State Medical Academy. E-mail: ratner@bk.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>.

Filipp I. Gusev – MD, Neurologist, Children's City Hospital № 8, Kazan.

Резолюция заседания экспертов Российской Противоэпилептической Лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией

18 мая 2019 г., Москва

В заседании экспертов рабочей группы Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) приняли участие: проф. Г.Н. Авакян (Москва), проф. В.А. Карлов (Москва), проф. Н.А. Ермоленко (Воронеж), проф. В.И. Гузева (Санкт-Петербург), проф. П.Н. Власов (Москва), проф. А.В. Лебедева (Москва), проф. С.Г. Бурд (Москва), проф. К.В. Воронкова (Москва), проф. И.А. Жидкова (Москва), проф. Л.В. Липатова (Санкт-Петербург), проф. Е.П. Михаловска-Карлова (Москва).

Заседание было посвящено проблеме терапии женщин, больных эпилепсией, с учетом гормональных, возрастных, клинических, социальных особенностей, выработке приоритетных положений, направленных на выбор стартовой терапии, а также обоснованию тактики ведения в различных возрастных группах и необходимости коррекции противоэпилептической терапии с учетом репродуктивных планов женщины. В качестве обзора проблемы ниже представлены факты и аргументы.

Улучшение качества оказываемой помощи пациентам с эпилепсией – непрерывно совершенствующийся процесс, учитывающий как современный уровень достижения науки в области диагностики, терапии, так и растущий социальный запрос на снижение влияния бремени эпилепсии, повышение удовлетворенности качеством оказываемой помощи населению. Существенная роль в этом процессе отведена идентификации клинических и социодемографических групп населения, помощь которым может быть оказана лучшим образом посредством использования широкого арсенала современных, доступных, эффективных лекарственных средств, отвечающих специфическим потребностям этих пациентов. В странах Европы, Америке такой подход активно используется, что подтверждается данными назначений широкого спектра противоэпилептических препаратов (ПЭП). В современной России, согласно данным MIDAS [1], около 80% назначений приходится на вальпроевую кислоту и карбамазепин, и только 19% – на препараты второго поколения. Доля применения новейших ПЭП в России составляет около 1% [1]. Приведенная структура назначений свидетельствует

об отсутствии внимания к потребностям особых групп пациентов и в основном тех, в отношении которых этические принципы и принципы социальной справедливости должны работать в первую очередь: девочки, женщины, пожилые люди [2].

Именно недостаточная осведомленность в понимании особенностей этих групп больных, их потребностей, социальной роли в обществе является отражением того, что ПЭП нового и новейшего поколения не нашли пока соответствующего применения и используются преимущественно в комбинированной терапии и для преодоления резистентности без должного учета социо-демографических, гендерных особенностей [3]. Потенциал некоторых ПЭП (ламотриджин) по факту остается недооцененным практикующими врачами. Необходимость дифференцированного подхода, учитывающего гендерный и социальный аспекты, стала актуальна в т.ч. в связи с ограничениями применения вальпроевой кислоты (пожалуй, самого популярного в России ПЭП) [4]. Об отличительной особенности эпилепсии женщин можно образно сказать, что «...эпилепсия женщин – это «эпилепсия плюс», то есть к ней относятся практически те же проблемы, что и у мужчин, плюс ряд других – связанных с репродуктивной функцией» [3].

Современные рекомендации по лечению эпилепсии базируются на следующих общих положениях:

- Лечение следует начинать с монотерапии;
- Необходимо стремиться к достижению стойкой ремиссии заболевания;
- Важно соблюдение баланса эффективности и переносимости, поскольку эффективное лечение может отличаться как неприемлемой для пациента тяжестью побочных эффектов, так и снижением социального статуса и качества жизни;
- Одним из важнейших является принцип этического сопровождения, включающий приверженность врача ценностям и принципам биоэтики, отраженным в принятой ЮНЕСКО Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека (...принципах безопасности для пациента и последующих поколений...) [2,5,6,18].

В результате обсуждения эксперты рабочей группы пришли к следующим выводам:

1. Около 50% всех больных с эпилепсией являются лицами женского пола и представляют собой особую группу с многочисленными особенностями, отличными от мужской популяции с таким же диагнозом, и эти особенности необходимо учитывать [7].

2. Несмотря на объединяющий гендерный фактор, эта группа неоднородна, имеет крайне важные отличительные особенности, связанные со спецификой развития гормональной системы, социальной ролью и функциями, присущими каждому возрасту, которые врач при назначении терапии должен принимать во внимание:

а. *Младшая группа – девочки до 12 лет.* Функционирование гормональной системы имеет принципиальные отличия от взрослых и вместе с этим остается возможность применения базовых ПЭП. Однако регуляторные органы Европы по фармаконадзору рекомендуют проводить старт терапии с препаратов, потенциально безопасных в отношении гормонального фона будущего женского организма. «Даже при раннем начале эпилепсии у девочек уже следует принимать во внимание потенциальные побочные эффекты ПЭП, которые отражаются на внешнем облике» [3,8];

б. *Девочки пубертатного периода.* Экспертный совет рекомендует пересмотреть противозепилептическую терапию у пациенток в этом возрасте. Следует провести коррекцию терапии: замену потенциально опасных по влиянию на женское здоровье ПЭП на альтернативные «безопасные». Эта мера позволит избежать в будущем проблем, ведущих к гормональным нарушениям, и связанных с ними репродуктивных расстройств. К противозепилептической терапии предъявляются также особые требования в отношении потенциального влияния на психоэмоциональную сферу подростка, которая претерпевает существенные изменения на фоне гормональной перестройки, психологических и социальных конфликтов и может проявиться негативизмом и некомплаентностью к лечению. При выборе терапии следует отдавать предпочтение препаратам нейтрального или стабилизирующего действия на психоэмоциональную сферу.

с. *Женщины репродуктивного возраста.* При назначении лечения и выборе ПЭП женщинам репродуктивного возраста необходимо учитывать репродуктивные планы пациенток. Избегать назначения ПЭП, вызывающих косметические побочные эффекты, гормональные нарушения, влияющих на массу тела, сексуальные и репродуктивные функции. Исследователи указывают на повышенную встречаемость синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), поликистозных яичников (ПКЯ), гормональных (гиперандрогения, гиперпролактинемия, гипопрогестеронемия) и репродуктивных расстройств при эпилепсии [8-10]. Женщины с эпилепсией должны быть информированы о возможности использования современ-

ных методов контрацепции во избежание незапланированной беременности. Необходимо консультирование гинекологом для подбора приемлемого метода контрацепции с учетом взаимодействия ПЭП и КОК. Женщинам, принимающим ламотриджин и нуждающимся в гормональной контрацепции, целесообразны проведение лекарственного мониторинга на период совместного его применения с КОК, назначение дроспиренон-содержащих оральных контрацептивов в пролонгированном режиме, коррекция дозы ламотриджина при необходимости. Незапланированная беременность является фактором риска учащения судорожных приступов, которые негативно влияют на здоровье матери и будущего ребенка [11].

Сравнение особенностей течения и исходов беременности и состояние ребенка показывает, что реальный успех в терапии может быть достигнут только при альянсе неврологов-эпилептологов и акушеров-гинекологов [10,12-14]. Планирование беременности должно осуществляться неврологом-эпилептологом на фоне стойкой медикаментозной ремиссии на монотерапии минимально эффективными дозами ПЭП с минимальным тератогенным риском. Следует помнить, что нет абсолютно безопасного ПЭП. По данным международных регистров беременности (в т.ч. крупнейшего из них – EURAP), наименьшим тератогенным эффектом обладают ламотриджин, левитирацетам (не превышают популяционную частоту 2-3%), наивысшим – вальпроаты (в среднем 10%) [8,15]. Следует ограничить применение вальпроатов у девочек и женщин репродуктивного возраста в связи с высоким тератогенным риском, а также с выявленными нарушениями в когнитивной сфере детей, матери которых принимали вальпроаты во время беременности [4].

д. *Женщины старших возрастных групп.* Следует учитывать множественную коморбидность эпилепсии с другими заболеваниями: цереброваскулярными, нейродегенеративными, различными соматическими заболеваниями, депрессией, тревогой. В этой связи Национальный институт совершенствования здравоохранения Великобритании (англ. – The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендует не дискриминировать пациентов в связи с возрастом, предоставляя тот же уровень сервиса, исследований и фармакотерапии, что и остальным группам пациентов [16]. Международная противозепилептическая лига (англ. – International League Against Epilepsy, ILAE) указывает на ламотриджин и габапентин в качестве препаратов первого выбора с высшей степенью доказанной эффективности [17].

В стартовой терапии следует ориентироваться на ПЭП, имеющие минимальные лекарственные взаимодействия, благоприятно влияющие на психоэмоциональную сферу, не оказывающие негативного влияния на минеральную плотность костной ткани, уровень витамина D и кальция. Следует помнить, что в старших возрастных группах могут быть эффективны низкие дозы ПЭП.

3. При лечении лиц женского пола следует руководствоваться этическими принципами (обеспечение защиты

особо уязвимых лиц, доступу к качественным медицинским услугам и лекарствам, особенно в том, что касается здоровья женщин и детей, поскольку здоровье должно рассматриваться в качестве общественного и человеческого блага), принятыми на Генеральной Ассамблее ООН ЮНЕСКО в 2005 г. [5,6,18,19], рекомендациями и принципами, изложенными ILAE [17] и экспертами, а также рекомендациями NICE [16]. Для обеспечения этих принципов необходима соответствующая организация оказания помощи. Поскольку должный уровень оказания помощи требует времени и соответствующей квалификации врача, необходимо сохранить существующие окружные и межокружные эпилептологические учреждения и, по возможности, увеличить их число. Девочки и женщины репродуктивного возраста должны быть информированы о возможности использования современных методов контрацепции для предотвращения негативных последствий незапланированной беременности [11]. Беременность у женщин с эпилепсией должна планироваться совместно с неврологом-эпилептологом на фоне стойкой медикаментозной ремиссии с учетом тератогенного действия ПЭП и его влияния на когнитивную сферу будущего ребенка [8,12,15]. Женщины репродуктивного возраста, страдающие эпилепсией, планирующие беременность, должны быть информированы об особенностях течения беременности, родов, послеродового периода, грудного вскармливания, ухода за ребенком. Ламотриджин соответствует всем вышеперечисленным критериям безопасности в отношении терапии женской популяции больных эпилепсией [20] и является препаратом первого выбора для лечения женщин с генерализованной и фокальной эпилепсией [21]:

- a. Не вызывает гормональных нарушений у женщин [22];
- b. Улучшает качество жизни [23];
- c. Имеет минимальный тератогенный эффект, не превышающий популяционную частоту [24].

4. Ламотриджин – эффективный препарат с широким спектром действия [25] в отношении большинства типов приступов и синдромов [16], что позволяет придерживаться приоритета в его назначении при стартовой терапии

эпилепсии [26] перед «препаратами-мишенями» (фокусного действия). Наряду с широтой действия у препарата существует мишень – абсансы [8].

5. Важным аспектом современной терапии является хороший баланс эффективности и безопасности лечения, что выражается в длительной приверженности терапии. Ламотриджин доказал высочайший уровень удержания [27] в исследовании SANAD [28] при хорошем терапевтическом эффекте.

6. Доступность и непрерывность терапии – ключевой фактор ее успеха. На сегодняшний день в России, наряду с оригинальным ламотриджином, имеется несколько воспроизведенных препаратов, один из которых получил наибольшее распространение благодаря качеству и доступности. Препарат Сейзар производства компании Алкалоид (Македония) обладает всеми качествами, которые позволяют рекомендовать его в соответствии с ранее заявленными требованиями консенсуса РПЭЛ по применению дженериков и оригинальных препаратов [29], а именно: «Начинать терапию предпочтительно с оригинальных препаратов либо с дженериков, сделанных по стандартам GMP». Сейзар (ламотриджин) – высококачественный препарат, имеющий Российский и Европейский сертификаты GMP. Ключевые параметры биоэквивалентности свидетельствуют о совпадении основных клинических показателей с оригинатором, близким к идентичным. Сейзар имеет существенное преимущество перед другими аналогами – в наличии таблетированной формы с дозировкой 200 мг с возможностью режима дозирования один раз в сутки [30], что позволяет улучшить комплаентность пациентов к лечению [31].

Заключение / Conclusion

В связи с вышеизложенным можно заключить, что Сейзар (ламотриджин) – препарат широкого спектра действия, который по совокупности факторов эффективности и безопасности рекомендуется в качестве препарата первого выбора для стартовой терапии пациентов женского пола (дети, подростки, женщины детородного возраста и старших возрастных групп) с эпилепсией, а также в качестве альтернативной монотерапии эпилепсии у женщин.

Литература:

1. MIDAS Quarterly Audit from Q1/2016 to Q4/2018. Country FRANCE, RUSSIA, UK; Molecule Carbamazepine, Clobazam, Eslicarbazepine Acetate, Gabapentin, Lacosamide, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Perampanel, Pregabalin, Tiagabine, Topiramate, Valproic Acid, Vigabatrin, Zonisamide; Calendar Quarter 2018, 2017, 2016.
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М., 2019; 896 с.: Глава 44. Карлов В.А., С.Г. Бурд, Е.П. Михаловска-Карлова. Современность и эпилепсия. Социальные и биоэтические аспекты эпилепсии. С. 868-891.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у женщин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; (приложение к журналу № 1): 31-35.
4. PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls. 10 October 2014 EMA/612389/2014.
5. Михаловска-Карлова Е.П. Биоэтика в российской неврологии и эпилептологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116: 9 (Специальный выпуск 2 «Эпилепсия»): 95-100.
6. Михаловска-Карлова Е.П., Горелова Л.Е. Биоэтический практикум. М., 2012; 208 с.
7. Bangar S., Cavanna A.E. et al. Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Functional Neurology*. 2016; 31 (3): 127-134.
8. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М., 2019; 896 с.: Глава 32. Карлов В.А., Власов П.Н., Кушлинский Н.Е., Жидкова И.А., Петрухин В.А., Адамян Л.В. Эпилепсия у женщин. С. 654-701.
9. Железнова Е.В. Терапия антиэпилептическими препаратами и ее влияние на репродуктивные и психические функции при эпилепсии у женщин. *Нервные болезни*. 2010; (1): 28-32.
10. Жидкова И., Карлов В., Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. *Palmarium academic publishing*. 2012; 278 с.
11. Берсенева В.В., Адамян Л.В., Жидкова И.А., Сонова М.М., Казначеева Т.В., Демидова Е.Ю. Особенности контрацепции у женщин с эпилепсией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15 (3): 64-69. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-64-69.
12. Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин В.А., Краснополский В.И. Особенности терапии эпилепсии во время беременности. Методические указания МЗ РФ. 2001; N130: 15С.

13. Власов П.Н. Применение противосудорожных препаратов во время беременности. Фармакотерапия отдельных состояний при беременности. М. 2012; 127-137.
14. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 5 (1): 13-17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2391>.
15. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные). *Русский журнал детской неврологии*. 2018; 13 (4): 7-22. DOI:10.17650/2073-8803-2018-13-4-7-22.
16. Epilepsies: diagnosis and management NICE 2012 (edition 2018, April).
17. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar; 54 (3): 551-63.
18. Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека. [Электронный ресурс]. URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml. Дата обращения: 20.05.2010.
19. Михаловска-Карлова Е.П. Особенности этического сопровождения в детской неврологии. V Юбилейный Балтийский конгресс по детской неврологии при поддержке ICNA. Сборник материалов конгресса. Под ред. В.И. Гузевой. СПб. 2015; 456: 245-248.
20. Авакян Г.Н с соавт. Гендерные особенности применения ламотриджина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова: приложение «Эпилепсия»*. 2006; 1: 31-35.
21. Shih J.J., Whitlock J.B. et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion. 2016; *Epilepsy Behav.* 2017 Apr; 69: 186-222.
22. Isojarvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure*. 2008; 17: 111-119.
23. Chris Sackellares et al. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: a double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav.* 2002 Aug; 3 (4): 376-382.
24. Weston J., Bromley R., Jackson C.F., Adab N., Clayton-Smith J., Greenhalgh J., Hounsborne J., McKay A.J., Tudur Smith C., Marson A.G. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 11: CD010224.
25. Cheng Y. Intelligent use of antiepileptic drugs is beneficial to patients. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30. DOI:10.1097/WCO.0000000000000532.
26. Зенков Л.П. Ламиктал в лечении эпилепсии. М. 2006; 40 с.
27. Chung S. et al. Evaluation of lacosamide efficacy in subjects with difficult-to-treat partial-onset seizures across the dose range used in phase II/III clinical trials. *Seizure*. 2009; 1188: 327-331.
28. Marson A. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1000-15.
29. Рекомендации Экспертного совета Российской противосудорожной лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011; 5 (2): 23-25.
30. Инструкция по лекарственному применению ЛСР-005944/09 21.07.2009.
31. Белоусова Е.Д. Проблема комплаентности у пациентов, страдающих эпилепсией. *ПМЖ*. 2009; 5: 380.

References:

1. MIDAS Quarterly Audit from Q1/2016 to Q4/2018. Country FRANCE, RUSSIA, UK; Molecule Carbamazepine, Clobazam, Eslicarbazepine Acetate, Gabapentin, Lacosamide, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Perampanel, Pregabalin, Tiagabine, Topiramate, Valproic Acid, Vigabatrin, Zonisamide; Calendar Quarter 2018, 2017, 2016.
2. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. Second edition. Moscow. 2019; 896 pp.: Chapter 44. Karlov V.A., S.G. Burd, E.P. Michalowska-Karlova. Modernity and epilepsy. Social and bioethical aspects of epilepsy (in Russ).
3. Karlov V.A. Epilepsy in women. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russ). 2006; (supplement to the magazine number 1): 31-35.
4. PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls. 10 October 2014 EMA/612389/2014.
5. Mikhalovska-Karlova E.P. Bioethics in Russian neurology and epileptology. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russ). 2016; 116: 9 (Special Issue 2 Epilepsy): 95-100.
6. Mikhalovska-Karlova E.P., Gorelova L.E. Bioethical workshop (in Russ.). Moscow. 2012; 208 s.
7. Bangar S., Cavanna A.E. et al. Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Functional Neurology*. 2016; 31 (3): 127-134.
8. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. Second edition. Moscow. 2019; 896 pp.: Chapter 32. Karlov V.A., Vlasov P.N., Kushlinskii N.E., Zhidkova I.A., Petrukhin V.A., Adamyan L.V. Epilepsy in women (in Russ.). Pp. 654-701.
9. Zhelezanova E.V. Therapy with anti-epileptic drugs and its effect on reproductive and mental functions in epilepsy in women. *Nervnye bolezni* (in Russ.). 2010; (1): 28-32.
10. Zhidkova I., Karlov V., Adamyan L. Epilepsy and Reproductive Health. *Palmarium academic publishing* (in Russ.). 2012; 278 s.
11. Berseneva V.V., Adamyan L.V., Zhidkova I.A., Sonova M.M., Kaznacheeva T.V., Demidova E.Yu. Features of contraception in women with epilepsy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* (in Russ.). 2016; 15 (3): 64-69. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-64-69.
12. Karlov V.A., Vlasov P.N., Petrukhin V.A., Krasnopol'skii V.I. Features of treatment of epilepsy during pregnancy. Methodical instructions of the Ministry of Health of the Russian Federation 2001; N130: 15C. (in Russ.).
13. Vlasov P.N. Use of antiepileptic drugs during pregnancy. pharmacotherapy of individual states in pregnancy. (in Russ.). Moscow. 2012; 127-137.
14. Vlasov P.N., Karlov V.A., Petrukhin V.A. Epilepsy and pregnancy: modern therapeutic tactics. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* (in Russ.). 2013; 5 (1): 13-17. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2391>.
15. Mukhin K.Y., Pylaeva O.A., Petrukhin A.S. Safety and tolerability of antiepileptic drugs in women with epilepsy (literature review and own data). *Russian Journal of Child Neurology* (In Russ.). 2018; 13 (4): 7-22. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2018-13-4-7-22>.
16. Epilepsies: diagnosis and management NICE 2012 (edition 2018, April).
17. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar; 54 (3): 551-63.
18. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. [Electronic resource]. URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml. Accessed: 20.05.2010.
19. Mikhalovska-Karlova E.P. Features of ethical support in child neurology. V Jubilee Baltic Congress on Pediatric Neurology with the support of ICNA. Sbornik materialov kongressa. Edited by V.I. Guzeva. SPb. 2015; 456: 245-248.
20. Avakyan G.N et al. Gender features of the use of lamotrigine. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova: prilozhenie «Epilepsiya»* (In Russ.). 2006; 1: 31-35.
21. Shih J.J., Whitlock J.B. et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion. 2016; *Epilepsy Behav.* 2017 Apr; 69: 186-222.

22. Isojarvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure*. 2008; 17: 111-119.
23. Chris Sackellares et al. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: a double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav*. 2002 Aug; 3 (4): 376-382.
24. Weston J., Bromley R., Jackson C.F., Adab N., Clayton-Smith J., Greenhalgh J., Hounscome J., McKay A.J., Tudur Smith C., Marson A.G. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 11: CD010224.
25. Cheng Y. Intelligent use of antiepileptic drugs is beneficial to patients. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30. DOI:10.1097/WCO.0000000000000532.
26. Zenkov L.R. Lamictal in the treatment of epilepsy. Moscow. 2006; 40 s. (in Russ).
27. Chung S. et al. Evaluation of lacosamide efficacy in subjects with difficult-to-treat partial-onset seizures across the dose range used in phase II/III clinical trials. *Seizure*. 2009; 1188: 327-331.
28. Marson A. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1000-15.
29. Rekomendatsii Ekspertnogo soveta Rossiiskoi protivoepilepticheskoi ligi po primeneniyu original'nykh i vosproizvedennykh preparatov (dzhenerikov) dlya lecheniya epilepsii. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2011; 5,(2): 23-25.
30. Instructions for use LSR-005944/09 21.07.2009.
31. Belousova E.D. The problem of compliance in patients with epilepsy. *RMZh* (in Russ). 2009; 5: 380.