

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПОД РУКОВОДСТВОМ В.А. КАРЛОВА

№ 1
Том 2, 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карлов Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Президент Российской Противозепилептической Лиги (РПЭЛ), Москва

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов А.А. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Айвазян С.О. — к.м.н., доцент, Москва, Россия
Белоусова Е.Д. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Богданов Э.И. — д.м.н., проф., Казань, Россия
Бурд С.Г. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Воробьева О.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Гузева В.И. — д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Ермоленко Н.А. — д.м.н., Воронеж, Россия
Заваденко Н.Н. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Зайцев О.С. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Калинин В.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Киссин М.Я. — д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Костюк Г.П. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Котов С.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Лебедева А.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Магжанов Р.В. — д.м.н., проф., Уфа, Россия
Михайлов В.А. — д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Михаловска-Карлова Е.П. — акад. РАЕН, д.ф.н., проф., Москва, Россия
Морозова Е.А. — д.м.н., проф., Казань, Россия
Мухин К.Ю. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Суфианов А.А. — член-корр. РАН, д.м.н., проф., Тюмень, Россия
Усюкина М.В. — д.м.н., Москва, Россия
Федин А.И. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Холин А.А. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Янушевич О.О. — акад. РАН, д.м.н., проф., Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ВЫПУСКА

Кнорринг Г.Ю.

DOI: 10.34707/EpiKar

«Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал, выходит 4 раза в год.

Учредители:

Ассоциация специалистов в области эпилептологии и пароксизмальных состояний «Российская Противозепилептическая Лига»
e-mail: epiliga@yandex.ru
www.epipress.ru

Адрес редакции:

125167, г. Москва,
Ленинградский проспект, д. 37,
корпус 9. Бизнес-центр «Аэростар»,
2 этаж, офис 1.
Адрес для отправки статей:
editor@epipress.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов, отмеченных знаком ®. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Подписано в печать 08.02.2024

Тираж 1000 экз.

Отпечатано
в ООО «Адвансед солюшнз»,
119071, г. Москва, Ленинский
проспект, д. 19, стр. 1.

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

№1
Vol. 2. 2024

UNDER THE GUIDANCE OF V.A. KARLOV

DOI: 10.34707/EpiKar

«Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov» is a scientific and practical peer-reviewed medical journal published 4 times a year.

Founders:

Association of Specialists
in the field of epileptology
and paroxysmal conditions
«Russian Anti-Epileptic League»
e-mail: epiliga@yandex.ru
www.epipress.ru

Address of edition:

125167, Moscow, Leningradsky
Prospect, 37, building 9. Business
centre Aerostar, 2nd floor, office 1.
E-mail: editor@epipress.ru

The Editorial Board is not responsible
for the content of advertising
materials marked with ®.

The opinion of the Editorial Board
may not coincide with the opinion
of the authors. The authors are
responsible for the accuracy
of information about the authors, the
correctness of quotations
and bibliographic data.

In case of full or partial reprint
of materials reference to the journal
is required.

Signed in print 08.02.2024
Circulation 1000 copies.
Printed in LLC «Advanced solutions»,
119071, Moscow,
Leninsky prospect, 19.

EDITOR-IN-CHIEF

Karlov V.A. — honored scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, President of the Russian League Against Epilepsy (RLAE), Moscow

DEPUTY CHIEF EDITOR

Vlasov P. N. — MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Alikhanov A.A. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Ayvazyan S.O. — MD, PhD, Associate Professor, Moscow, Russia
Belousova E.D. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Bogdanov E.I. — MD, PhD, Professor, Kazan, Russia,
Burd S.G. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Vorob'eva O.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Guzeva V.I. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia
Ermolenko N.A. — MD, PhD, Professor, Voronezh, Russia
Zavadenko N.N. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Zaitsev O.S. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Kalinin V.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Kissin M.Y. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia
Kostyuk G.P. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Kotov S.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Lebedeva A.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Magzhanov R.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia, Ufa
Mikhailov V.A. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia
Mikhailovska-Karlova E.P. — Acad. Russian Academy of Natural Sciences, PhD, Professor, Moscow, Russia
Morozova E.A. — MD, PhD, Kazan, Russia
Mukhin K.Yu. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Sufianov A.A. — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Tyumen, Russia
Usyukina M.V. — MD, PhD, Moscow, Russia
Fedin A.I. — MD, PhD, Moscow, Russia
Holin A.A. — MD, PhD, Moscow, Russia
Yanushevich O.O. — Acad. Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Knorring G.Yu.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карлов Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Президент Российской Противозаболевающей Лиги (РПЭЛ), Москва

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач РФ, Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Алиханов Алихан Амруллахович

профессор, д.м.н., зав. отделением лучевой диагностики, Российская детская клиническая больница, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Айвазян Сергей Оганесович

к.м.н., доцент кафедры неврологии детского возраста ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; вед.н.с. отдела НПЦ спец.мед.помощи детям им. Войно-Ясенецкого ДЗ Москвы, Москва

Белюсова Елена Дмитриевна

д.м.н., профессор ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева ФГБАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, зав. отделом психоневрологии и эпилептологии, Москва

Богданов Энвер Ибрагимович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава РФ, Заслуженный врач Республики Татарстан, Казань

Бурд Сергей Георгиевич

профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Воробьева Ольга Владимировна

д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института Проффессионального Образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Гузева Валентина Ивановна

профессор, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПб ГПМУ, Санкт-Петербург

Ермоленко Наталья Александровна

д.м.н., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Воронеж

Заваденко Николай Николаевич

д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Зайцев Олег Семенович

профессор, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель группы психиатрических исследований ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва

Калинин Владимир Вениаминович

профессор, д.м.н., руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского НИИ психиатрии, филиал ФГБУ НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва

Киссин Михаил Яковлевич

д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; руководитель Городского эпилептологического центра Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург

Костюк Георгий Петрович

профессор, д.м.н., главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», главный внештатный специалист психиатр Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Котов Сергей Викторович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ФУВ, главный научный сотрудник неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Лебедева Анна Валерьяновна

д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Магжанов Рим Валеевич

д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава РФ, Уфа

Михайлов Владимир Алексеевич

д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный научный сотрудник, руководитель Института нейропсихиатрии, научный руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Национального медицинского Центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Михаловска-Карлова Екатерина Петровна

академик РАЕН, д.ф.н., профессор, приглашённый профессор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, Москва

Морозова Елена Александровна

д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детской неврологии имени проф. А.Ю. Ратнера КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Казань

Мухин Константин Юрьевич

профессор, д.м.н., руководитель Клиники и Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Святителя Луки, Москва

Суфианов Альберт Акрамович

член-корр. РАН, профессор, д.м.н., главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава РФ, Тюмень

Усюкина Марина Валерьевна

д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского МЗ РФ, Москва

Федин Анатолий Иванович

д.м.н., профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Холин Алексей Александрович

профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Янушевич Олег Олегович

академик РАН, профессор, д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, Москва

EDITOR-IN-CHIEF

Karlov V.A. — honored scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor at the Department of the Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, President of the Russian League Against Epilepsy (RLAE), Moscow

DEPUTY CHIEF EDITOR

Vlasov P. N. — MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Alikhanov A.A.

MD, PhD, Professor, Head of the Radiation Diagnostics Unit, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Ayvazyan S.O.

MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, lead researcher at V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow

Belousova E.D.

MD, PhD, Professor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Psychoneurology and Epileptology Department, Moscow

Bogdanov E.I.

MD, PhD, Head of the Neurology and Rehabilitation Department, Kazan State Medical University, honored physician of the Republic Tatarstan, Kazan

Burd S.G.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Vorob'eva O.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Nervous Diseases, Institute of the Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow

Guzeva V.I.

Professor, MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric University, Saint Petersburg

Ermolenko N.A.

MD, PhD, Head of the Neurology Department, Voronezh State Medical University, Voronezh

Zavadenko N.N.

MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Academic L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Zaitsev O.S.

MD, PhD, Professor, Senior Research Associate, Head of the Group for Psychiatric Studies, Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow

Kalinin V.V.

MD, PhD, Professor, Head of the Department of Exogenic Psychiatric Disorders and Epilepsy, Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of the Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology n.a. V.P. Serbsky, Moscow

Kissin M.Y.

MD, PhD, Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Head of the Saint-Petersburg Epileptology Centre, Saint Petersburg

Kostyuk G.P.

MD, PhD, Professor, Chief Physician of the «Alexeev Psychiatric Clinical Hospital № 1» of the Moscow Healthcare Department, leading external expert-psychiatrist of the Department of Health of Moscow, Moscow

Kotov S.V.

MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Faculty of Continuous Medical Education, leading research associate of the Neurology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow

Lebedeva A.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Magzhanov R.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa

Mikhailov V.A.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurosurgery, Almazov National Medical Research Center, leading research associate, Head of the Institute of Neuropsychiatry, supervisor of studies at the Department of Exogenic Organic Disorders and Epilepsy, Bekhterev National Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg

Mikhailovska-Karlova E.P.

Academic of the Russian Academy of Natural Sciences, visiting Professor of the Russian University of Medicine, honored worker of the Higher Education of the Russian Federation, Moscow

Morozova E.A.

MD, PhD, Head of the Pediatric Neurology Department named after professor A.Yu. Ratner, Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

Mukhin K.Yu.

MD, PhD, Professor, Head of the St. Luka Clinic and Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

Sufianov A.A.

Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief Physician, Federal Center of Neurosurgery, Tyumen

Usyukina M.V.

MD, PhD, Professor, leading research associate, V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow

Fedin A.I.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Holin A.A.

MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Academic L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Yanushevich O.P.

Academic of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Rector of the Russian University of Medicine, Moscow

СОДЕРЖАНИЕ

Appeal to readers <i>V.A. Karlov</i>	Обращение главного редактора к читателям 6 <i>В.А. Карлов</i>
Resolution of the meeting of the Expert Council of the Presidium Antiepileptic League (September 7, 2023)	Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противозэпилептической Лиги (7 сентября 2023 года) 7
Other research methods have a different result: CAE <i>V.A. Karlov, A.A. Dubrovskaya</i>	Иные методы исследования – иной результат: детская абсансная эпилепсия 17 <i>В.А. Карлов, А.А. Дубровская</i>
Tic hyperkinesia <i>I.G. Podymova</i>	Тикозный гиперкинез 22 <i>И.Г. Подымова</i>
Importance of ictal clinical phenomenon of «Chapeau De Gendarme» in the diagnoses of frontal epilepsy. Case study <i>S.G. Burd, Yu.V. Rublyova, T.A. Bokitjko, V.V. Volokitin, N.V. Pantina, M.A. Bogomazova, I.I. Kovalyova, A.V. Yurchenko, V.M. Dzhafarov, O.O. Kordonskaya, Yu.A. Suvorov, R.T. Tairova</i>	Значение иктального клинического феномена «Шляпка жандарма» в диагностике лобной эпилепсии. Разбор клинического случая 27 <i>С.Г. Бурд, Ю.В. Рублева, Т.А. Бокитко, В.В. Волокитин, Н.В. Пантина, М.А. Богомазова, И.И. Ковалева, А.В. Юрченко, В.М. Джафаров, О.О. Кордонская, А.Ю. Суворов, Р.Т. Таирова</i>
Subclinical generalized epileptiform activity on EEG: is therapy always necessary? <i>I.A. Zhidkova, A.B. Kojokaru, P.N. Vlasov</i>	Субклиническая генерализованная эпилептиформная активность на ЭЭГ: всегда ли необходима терапия? 36 <i>И.А. Жидкова, А.Б. Кожокару, П.Н. Власов</i>
Traditional, new and emerging drugs for the treatment of epilepsy in adults <i>P.N. Vlasov</i>	Традиционные, новые и новейшие препараты в терапии эпилепсии у взрослых 46 <i>Власов П.Н.</i>
Abstracts of reports of the XII International Forum of Epileptologists of the CIS/EAEU countries «Epilepsy and paroxysmal conditions», Moscow, September 27, 2023	Тезисы докладов XII Международного форума эпилептологов стран СНГ/ЕАЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния», Москва, 27 сентября 2023 г. 50
Rules for authors	Правила для авторов 76



Обращение главного редактора журнала
**«Эпилепсия и пароксизмальные состояния
под руководством В.А. Карлова»,**
Президента Российской Противоэpileптической Лиги,
члена-корреспондента РАН,
заслуженного деятеля науки РФ, профессора,
д.м.н. Карлова Владимира Алексеевича

Уважаемые коллеги!



Мы с вами входим в 2024-й год с очередным выпуском обновленного научно-практического рецензируемого медицинского журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова», официального журнала Российской Противоэpileптической Лиги. Хочется надеяться, что наступивший год станет воплощением идей и свершений, направленных на благо человека.

Новый номер включает в себя оригинальные статьи и материалы прошедшего в сентябре 2023-го года в Москве XII Международно-

го форума эпилептологов стран СНГ/ЕАЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния». Форум подтвердил высокую значимость рассмотрения эпилепсии как медицинской и общественно-социальной проблемы. Обсуждение всех ключевых вопросов эпилептологии будет продолжено во время Всероссийской научно-практической конференции «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема», приуроченной ко Всемирному дню эпилепсии, которая пройдет 13 февраля 2024 года. Девизом данного мероприятия станет классическая фраза: «Болезнь – это жизнь в стесненных условиях...». Российская противоэpileптическая Лига делает все и будет делать дальше, чтобы жизнь наших пациентов стала более свободной от болезни, и проводимые Лигой мероприятия и обновленный журнал станут площадкой для дискуссий всех значимых вопросов эпилептологии. Также в номере представлена Резолюция Экспертного совета Российской противоэpileптической Лиги, сентябрь 2023 года.

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором, номер свидетельства ПИ № ФФС 77 – 84718. Всем статьям присваивается индекс DOI (CrossRef), версия журнала размещается в электронной библиотеке elibrary.ru. Тематика материалов охватывает как эпилепсию и пароксизмальные состояния, так и широкий спектр смежных вопросов, включая патофизиологические аспекты поражения нервной системы, нюансы диагностики и реабилитации при пароксизмальных состояниях, социальные вопросы пациентов с эпилепсией и, конечно, весь спектр подходов к лечению, в т.ч., хирургические методики. Также мы надеемся, что журнал станет информационно-дискуссионной площадкой для всех читателей. Мы приглашаем к сотрудничеству всех специалистов, вовлеченных в проблему оказания помощи пациентам с эпилепсией и смежными проблемами.

Главный редактор журнала Российской Противоэpileптической Лиги
**«Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством
В.А. Карлова»,** Президент Российской Противоэpileптической Лиги,
член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ,
д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета
научно-образовательного института клинической
медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО
«Российский университет медицины»
Минздрава России

Карлов В.А.

Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги (7 сентября 2023 года)

В.А. КАРЛОВ, К.Ю. МУХИН, Н.В. ГУЛЯЕВА, А.И. ФЕДИН, С.Г. БУРД,
Е.А. МОРОЗОВА, Э.И. БОГДАНОВ, Д.В. ДМИТРЕНКО, В.А. МИХАЙЛОВ,
М.Я. КИССИН, А.В. ЛЕБЕДЕВА, И.А. ЖИДКОВА, В.И. ГУЗЕВА, П.Н. ВЛАСОВ,
О.В. АГРАНОВИЧ, Е.Д. БЕЛОУСОВА, И.Г. РУДАКОВА, Н.Н. МАСЛОВА,
Р.В. МАГЖАНОВ

РЕЗЮМЕ 7 сентября 2023 года состоялось заседание Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги под руководством президента Лиги, члена-корреспондента РАН профессора В.А. Карлова по современным подходам к подбору лекарственной терапии эпилепсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, мембраностабилизаторы, противоэпилептические препараты, фенозановая кислота

” **Для цитирования:** Карлов В.А., Мухин К.Ю., Гуляева Н.В., Федин А.И., Бурд С.Г., Морозова Е.А., Богданов Э.И., Дмитренко Д.В., Михайлов В.А., Киссин М.Я., Лебедева А.В., Жидкова И.А., Гузева В.И., Власов П.Н., Агранович О.В., Белоусова Е.Д., Рудакова И.Г., Маслова Н.Н., Магжанов Р.В. Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги (7.09.2023). Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2(1): 07–15. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.001>

Эпилепсия – одно из самых распространенных неврологических заболеваний, сопровождающееся высоким риском инвалидизации, снижением качества жизни и социальной адаптации [1]. Отсутствие контроля над эпилептическими приступами связано с возможными осложнениями и негативными последствиями для пациента. Серьезными проблемами во всех возрастных группах являются вопросы подбора противоэпилептических препаратов и контроля приступов. В их числе – правильный выбор лекарственной формы и дозировки препарата, приверженность пациентов к лечению [1].

В большинстве случаев, при правильном подборе медикаментозной терапии, эпилепсия является контролируемым заболеванием, поэтому одна из основных целей лечения эпилепсии – это достижение ремиссии [1]. Как известно, фармакорезистентность определяется разными авторами примерно в 30%, однако, по современным оценкам, у 60–80% взрослых пациентов в России приступы сохраняются на фоне назначаемой терапии [2]. По мнению ряда ведущих эпилептологов, наиболее частой причиной недостаточного контроля над приступами являются этиология заболевания, а также неэффективность и плохая переносимость назначенной терапии, низкая комплаентность [2].

В последние годы особое внимание уделяют роли окислительного стресса в патогенезе эпилепсии, особенно при структурных формах и фармакорезистентном течении [3]. Все большее число исследований направлено на изучение возможной связи окислительного стресса, приводящего к нарушению физиологической сигнальной роли Ca^{2+} , с повышенной продукцией свободных радикалов, митохондриальной дисфункцией, повреждением клеток и, как следствие, развитием эпилепсии, эпилептических приступов. Анализ процессов, происходящих при эпилепсии на молекулярном и субмолекулярном уровне, показывает, что клеточная мембрана, являющаяся биологическим конденсатором, повреждена. И такая картина характерна не только для

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ
СОСТОЯНИЯ ПОД РУКОВОДСТВОМ
В.А. КАРЛОВА | 2024 | № 1
www.epipress.ru

Resolution of the meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League (September 7, 2023)

VA KARLOV, AI FEDIN,
NV GULYAeva, KYu MUKHIN,
SG BURD, EA MOROZOVA,
EI BOGDANOV, DV DMITRENKO,
VA MIKHAILOV, MYa KISSIN,
AV LEBEDEVA, IA ZHIDKOVA,
VI GUZEVA, PN VLASOV,
OV AGRANOVICH,
ED BELOUSOVA,
IG RUDAKOVA, NN MASLOVA,
RV MAGZHANOV

Abstract. On September 7, 2023, a meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League was held under the leadership of the President of the League, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, professor V.A. Karlov on modern approaches to the selection of drug therapy for epilepsy.

Keywords: epilepsy, cell membrane stabilization, epilepsy therapy, phenosan acid

” **For citation:** Karlov VA, Fedin AI, Gulyaeva NV, Mukhin KYu, Burd SG, Morozova EA, Bogdanov EI, Dmitrenko DV, Mikhailov VA, Kissin MYa, Lebedeva AV, Zhidkova IA, Guzeva VI, Vlasov PN, Agranovich OV, Belousova ED, Rudakova IG, Maslova NN, Magzhanov RV. Resolution of the meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League (September 7, 2023). Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov. 2024; 2(1): 07–15. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.001>

эпилепсии, но и для ряда других пароксизмальных и нейродегенеративных заболеваний.

Свое выступление профессор **Н.В. Гуляева** посвятила стабилизации мембран как подходу к лечению эпилепсии. Стабильность мембран определяется состоянием липидного бислоя, в первую очередь соотношением холестерина и фосфолипидов и окисляемостью мембранных фосфолипидов. От этого зависит функционирование мембранных рецепторов и каналов, на которые направлено действие, в частности ряда противоэпилептических препаратов (ПЭП).

При многих патологических состояниях, в том числе и при эпилепсии, активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ), «выгорают» легко окисляемые фосфолипиды, повышается доля холестерина, мембрана становится более «жесткой», что нарушает функционирование мембранных белков, в т.ч. рецепторов и ионных каналов. Эпилептиформная активность связана с дисфункцией ионных каналов мембран нейронов и глии, в том числе в результате изменения их липидного микроокружения в мембране, что приводит к избыточному возбуждению и дестабилизации мембран.

Избыточное возбуждение в ЦНС ассоциировано с развитием эпилептиформной активности, которая сопровождается активацией свободно-радикального окисления и изменением липидного состава мембран. Тем самым создается порочный круг, в котором изменение свойств мембраны опосредует появление эпилептиформной активности, которая, в свою очередь, усиливает изменение свойств мембраны.

Антиоксиданты разрывают этот порочный круг на уровне перекисного окисления: стабилизируют мембрану и восстанавливают соотношение холестерина и фосфолипидов, повышая долю легкоокисляемых фосфолипидов и тем самым обеспечивая оптимальные функциональные свойства мембран и мембранных белков.

Антиоксиданты, в том числе и фенотановая кислота, по определению, являются мембраностабилизаторами и в связи с этим сами по себе могут обладать противосудорожной и, возможно, даже антиэпилептогенной активностью. Для фенотановой кислоты доказано, что это препарат, который способен встраиваться в липидный бислой мембраны и предотвращать окисление фосфолипидов. В серии доклинических экспериментов фенотановая кислота продемонстрировала собственную противосудорожную активность и способность к потенцированию фармакодинамического действия известных ПЭП, что позволяет снижать их дозы, тем самым минимизируя риски развития нежелательных реакций. Также установлено антистрессорное действие фенотановой кислоты, которая снижает уровень кортикостерона в головном мозге, что может лежать в основе ее адаптогенного действия и потенциальных механизмов благоприятного влияния на коморбидную эпилепсию нейропсихиатрическую патологию, в том числе и депрессивные расстройства.

Доклад профессора **А.И. Федина** был посвящен роли антиоксидантов в лечении эпилепсии. Окислительный стресс – один из самых распространенных синдромов при многих заболеваниях, в патогенезе которых имеют место гипоксия и ишемия, происходит накопление сво-

бодных радикалов, приводящее к прогрессивному нарастанию митохондриальной дисфункции и, собственно, окислительного стресса.

Роль окислительного стресса в эпилептогенезе доказана в различных моделях эпилепсии, продемонстрировавших активацию свободно-радикальных процессов при приступах, снижение уровня антиоксидантов (супероксиддисмутазы и глутатиопероксидазы) в головном мозге, особенно в гиппокампе и лобной коре, а также увеличение ПОЛ. Перепроизводство митохондриальных супероксидных радикалов при повторяющихся судорогах вызывает эксайтотоксичность, нейровоспаление и окислительный стресс. Установлено, что у взрослых больных с различными формами эпилепсии, а также детей (особенно с генерализованными судорожными приступами) увеличение уровня продуктов ПОЛ коррелирует с когнитивными нарушениями, выраженными изменениями личности и высокой частотой приступов.

В связи с вышесказанным представляется обоснованным и перспективным применение у больных с эпилепсией, в том числе с когнитивными нарушениями, антиоксидантов и ПЭП с антиоксидантным действием (например, фенотановой кислоты, подтвердившей свою эффективность в исследовании в качестве дополнительной терапии у 120 пациентов с фокальной эпилепсией).

Профессор **С.Г. Бурд** подчеркнул роль препаратов, обладающих мембраностабилизирующим действием, в лечении эпилепсии. Приведенный в выступлении анализ данных многочисленных исследований показал, что стабилизация мембраны повышает эффективность препаратов, взаимодействующих с мембраной, в том числе и за счет улучшения чувствительности к ним. В частности, повышается эффективность противоэпилептических препаратов, что обосновывает возможность эффективного применения мембраностабилизаторов с антиоксидантным действием в лечении эпилепсии.

Профессор **Э.И. Богданов** в своем сообщении по острым симптоматическим приступам отметил, что, по его мнению, роль мембраностабилизаторов в терапии таких приступов, несомненно, интересный вопрос и это проблема настоящего и будущего.

Профессор **Д.В. Дмитренко** осветила в своем докладе терапевтические стратегии при эпилепсии, в том числе, основанные на фармакогенетике мембраностабилизаторов.

Эпилепсия является междисциплинарным заболеванием, которое, помимо эпилептических приступов и их осложнений, ассоциировано с существованием ряда не менее значимых проблем, таких как когнитивные нарушения, астения, тревожно-депрессивные расстройства, которые зачастую оказываются более значимыми для пациентов, чем основное заболевание, во многом определяющими качество их жизни. Нейропсихиатрические расстройства встречаются у 30–50% пациентов с эпилепсией [4], в их структуре ведущее место занимают дефект когнитивного функционирования (снижение памяти и концентрации внимания, замедление мыслительных процессов) и астенические расстройства (симптомы общей гиперестезии, повышенная возбудимость, быстрая истощаемость, нарушения сна, головные боли). Данные о распространенности когнитивных нарушений

среди больных эпилепсией значительно варьируют. По результатам некоторых исследований, их распространенность в отдельных группах пациентов с длительно текущей эпилепсией может достигать 70–80% [5]. Примерно в половине случаев у больных эпилепсией наблюдаются астенические состояния [6, 7].

По своему происхождению данные нарушения являются полиэтиологическими феноменами, обусловленными, в том числе вкладом окислительного стресса в формирование нейромедиаторных расстройств, лежащих как в основе пароксизмальных нарушений, так и нарушений психических функций (астенических, когнитивных и тревожно-эмоциональных).

В докладе профессора **В.А. Михайлова** обсуждалась проблема коморбидных психических расстройств у больных эпилепсией пожилого возраста. Эпилепсия у этой категории больных значительно ухудшает качество жизни и социальное функционирование, в том числе за счет выраженности проявлений тревожных, аффективных и когнитивных нарушений в ядре патогенеза эпилепсии пожилого возраста, которые занимают значимое место и требуют дополнительных терапевтических и реабилитационных мероприятий.

С точки зрения профессора В.А. Михайлова, при эпилепсии у лиц пожилого возраста целесообразно применять мембраностабилизаторы, в частности фенозановую кислоту, учитывая особенности этиологии заболевания, которая в значительной степени связана с последствиями сосудистых и других структурных повреждений, приводящих к развитию окислительного стресса.

Негативное влияние коморбидных нарушений на качество жизни наиболее выражено у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, для которых характерны сохранение эпилептических приступов и развитие сопутствующей неврологической и психиатрической патологии на фоне высокой лекарственной нагрузки [8].

ПЭП разных поколений могут ослаблять способность эндогенной антиоксидантной системы предотвращать развитие окислительного стресса. Поэтому длительный прием ПЭП, особенно старого поколения, может приводить к кислородзависимому повреждению нейронов, и как следствие усилению эпилептической активности, снижению эффективности или развитию функциональной толерантности к проводимой противоэпилептической терапии. Кроме того, в результате окислительного повреждения нейронов усугубляется негативное влияние на такие функции высшей нервной деятельности как память, внимание, скорость мыслительных процессов, а также усиливается выраженность эмоционально-поведенческих и астенических нарушений [9].

Таким образом, очевидная роль окислительного стресса в патогенезе фармакорезистентности обосновывает необходимость включения в комплексную терапию эпилепсии препаратов, способствующих восстановлению нормального функционирования мембран и нейрональной пластичности, повышающих жизнеспособность нейронов и регулирующих их метаболическую активность. Это в полной мере поддерживает современную концепцию «терапии липидных мембран» [10, 11], одним из направлений которой является модификация мембранной структуры при посредстве антиоксидантов [12–14].

Одним из препаратов, обладающих мембраностабилизирующими свойствами, является зарегистрированный в России в 2019 году препарат Дибуфелон®. Действующее вещество препарата – фенозановая кислота, проникая через гематоэнцефалический барьер, помимо мембраностабилизирующего, оказывает антиоксидантное, противоэпилептическое и нейропротективное действия, которые опосредуют положительное влияние на когнитивные функции и эмоциональную сферу [15–17].

Механизм действия фенозановой кислоты обусловлен не только антиоксидантным и мембраномодулирующим эффектами, но также влиянием на активность мембраносвязанных ферментов, в том числе принимающих участие в генерации эпилептических приступов. В частности, фенозановая кислота активирует протеинкиназу C [18] и снижает активность аденилатциклазы (АЦ) клеток головного мозга [19]. Среди 9 подтипов фермента АЦ, два – АЦ₁ и АЦ₈ предположительно принимают участие в эпилептогенезе, они экспрессируются в гиппокампе и регулируются физиологическими концентрациями Ca²⁺, зависящими от уровня кальмодулина. Доказано влияние АЦ₈ через синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) на активацию протеинкиназы А, регулирующей активность NMDA-, AMPA-рецепторов и синаптическую передачу. Фенозановая кислота снижает в 2,5 раза уровень АЦ, что опосредованно может оказывать влияние на порог пароксизмальной активности. Роль протеинкиназы C в развитии эпилепсии не до конца изучена. Однако известно, что активация фермента протеинкиназы C способствует снижению натриевого тока и инактивации Na⁺ каналов, тем самым снижению возбудимости нейронов [20].

В 2021 году был проведен ряд экспериментальных исследований на модели МЭШ (максимального электрошока, который вызывает развитие генерализованных тонико-клонических судорожных приступов у экспериментальных животных), целью которых было изучение свойств фенозановой кислоты: ее противосудорожных эффектов; фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия с вальпроевой кислотой и карбамазепином, нейрорхимического компонента действия (влияние на уровень нейромедиаторных аминокислот). В экспериментах было продемонстрировано ослабление тяжести судорожных проявлений и устранение тонической экстензии конечностей под воздействием фенозановой кислоты. В результате установлено, что фенозановая кислота усиливает противосудорожное действие вальпроевой кислоты и карбамазепина без значимого влияния на их фармакокинетические параметры [16, 21].

При этом наиболее выраженное потенцирующее действие проявилось в отношении эффектов карбамазепина, при применении которого совместно с фенозановой кислотой отмечалась полная защита от развития генерализованных тонических и клонических судорог. В качестве особенности нейрорхимического действия фенозановой кислоты отмечена ее способность повышать сниженные при МЭШ-индуцированных судорогах уровни тормозных аминокислот таурина и глицина в гипоталамусе и гиппокампе [16].

Клиническая эффективность и безопасность применения фенозановой кислоты в суточной дозе 800 мг



в комбинации с другими ПЭП у пациентов с фокальной эпилепсией доказана в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [22]. В исследование были включены 120 больных в возрасте старше 18 лет с фокальными эпилептическими приступами, в течение 2 лет не поддающимися контролю при постоянном приеме адекватных доз двух и более ПЭП. Все участники исследования продолжали ранее назначенную индивидуальную терапию ПЭП в неизменных дозах, к которой в основной группе была добавлена фенозановая кислота, в группе сравнения – плацебо.

В процессе исследования изучали динамику частоты фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов. Также при помощи различных шкал и опросников проводилась оценка динамики состояния больных при включении фенозановой кислоты в комбинированную противосудорожную терапию.

Доля респондеров (снижение частоты эпилептических приступов на 50% и более) составила 40,8% в основной группе и 16,2% в группе сравнения ($p < 0,05$).

При применении препарата Дибуфелон® в качестве дополнения к другим ПЭП наблюдалось статистически значимое позитивное отличие основной группы от группы сравнения и по ряду вторичных параметров: снижение частоты билатеральных тонико-клонических приступов в среднем на 75% по сравнению с исходным уровнем (медиана количества билатеральных тонико-клонических приступов в основной группе оказалась в 2 раза ниже, чем в группе сравнения, $p < 0,001$); повышение качества жизни пациентов (опросник качества жизни при эпилепсии QOLIE-31-P); положительная динамика показателей тревоги и депрессии (шкала тревоги и депрессии HADS). При оценке влияния дополнительной терапии фенозановой кислотой на функционирование когнитивной сферы отмечено: достоверное улучшение показателей шкалы лобной дисфункции FAB (при этом выраженность лобной дисфункции снизилась только в основной группе, а в контрольной осталась неизменной); уменьшение латентности и повышение амплитуды вызванных потенциалов P300 в группе пациентов старше 50 лет (это может свидетельствовать о положительном влиянии фенозановой кислоты на процессы опознавания и дифференцировки предъявляемой информации и, косвенно, об увеличении объема оперативной памяти).

При оценке частоты и характера нежелательных явлений установлены высокая безопасность и хорошая переносимость данного препарата. Всего за период исследования было зарегистрировано 57 (1,3%) нежелательных явлений (НЯ), в том числе 1 серьезное, в результате которого пациент выбыл из исследования. Других пациентов, выбывших из исследования по причине развития НЯ, не было. Для зарегистрированного серьезного НЯ (продолженный рост астроцитомы) связь с приемом препарата по классификации ВОЗ была расценена как «сомнительная». В 95% случаев исход НЯ был «выздоровление» или «улучшение», в оставшихся 5% случаев – «без изменений» или «нет данных». Наибольшее количество НЯ относилось к нарушениям нервной системы: головная боль, сонливость и др. (33%), развитие инфекционных заболеваний (25%) и патологии же-

лудочно-кишечного тракта (14%). Не было отмечено ни одного случая «определенной» связи НЯ с исследуемым препаратом, а «вероятная» или «возможная» связь регистрировалась в 40% случаев. Частота НЯ в основной группе и группе сравнения статистически значимо не различалась при $p = 0,320$ [22].

В своем выступлении профессор **М.Я. Киссин** обозначил роль мембраностабилизирующих препаратов (в частности фенозановой кислоты) в терапии астенического синдрома у пациентов с эпилепсией: «Нет сомнений, что фенозановая кислота в качестве антиастенического антиоксиданта у таких пациентов работает и дает хорошие результаты».

В 2021–2022 годах проводилась наблюдательная программа НАЧАЛО, в которой изучалась практика назначения препарата Дибуфелон® 2-м, 3-м препаратом в составе комбинированной терапии эпилепсии, сопровождающейся астеническими нарушениями. Анализ полученных данных показал снижение частоты фокальных приступов, достоверно значимое изменение качества приступов (позитивная трансформация), а также снижение выраженности астении и улучшение качества жизни на фоне хорошей переносимости проводимой терапии.

Результаты наблюдательной программы были представлены в докладе профессора **А.В. Лебедевой**.

Через 10 месяцев после включения в схему лечения препарата Дибуфелон® в качестве 2-го, 3-го препарата было отмечено:

- статистически значимое ($p < 0,01$) снижение частоты приступов:
 - в целом – у 88% пациентов;
 - на 50% и более – у 76% пациентов;
 - переход из группы с большим количеством приступов в группу с меньшим количеством – 74% пациентов;
- положительная динамика типа приступов:
 - достоверное снижение доли пациентов с приступами со вторичной генерализацией с 70 до 56%;
 - снижение количества фокальных приступов с нарушением сознания с 65 до 53%;
 - снижение выраженности астении по шкале MFI-20 на 38% (наибольшее снижение по шкале «Психическая астения»);
- высокий профиль безопасности препарата Дибуфелон®.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что добавление фенозановой кислоты (препарат Дибуфелон®) к противосудорожной терапии в качестве 2-го, 3-го препарата позволяет добиться лучшего контроля над приступами, приводя к снижению как частоты и тяжести приступов, так и выраженности астении, и повышению качества жизни пациентов с эпилепсией.

Дополнительно было установлено, что фенозановая кислота позитивно влияет на симптомы астении различного генеза, в том числе астении в рамках «постконвульсивного синдрома».

Профессор **И.А. Жидкова** в своем выступлении сделала акцент на проблеме качества жизни у больных эпилепсией. Было отмечено, что на качество жизни при эпилепсии влияют частота и тяжесть эпилептических

приступов, длительность заболевания, возраст пациента (чем старше, тем сильнее страдает качество жизни). Предикторами низкого качества жизни также являются коморбидные эпилепсии депрессия и тревога.

В заключение подчеркнuto, что в перечисленных группах риска целесообразно и обоснованно в терапии эпилепсии, помимо ПЭП, применять антиоксиданты и мембраностабилизирующие препараты с целью улучшения функционирования нейронов, нормализации процессов возбуждения-торможения в ЦНС, а также для снижения выраженности проявлений коморбидных состояний.

Включение в комплексную противоэпилептическую терапию фенозановой кислоты – ПЭП с антиоксидантным действием способствует улучшению качества жизни пациентов с эпилепсией, что было наглядно продемонстрировано в наблюдательной программе «НАЧАЛО». Анализ данных опросника по качеству жизни у больных эпилепсией (QOLIE-10, Quality of Life in Epilepsy), использованного в программе, показал, что на фоне применения фенозановой кислоты отмечается повышение качества жизни в среднем в 2,7 раза и происходит перераспределение (по значимости для пациентов) факторов, определяющих качество жизни (например, беспокойство по поводу приступов, к концу наблюдения переместилось с 1-го на 5-е место).

Таким образом, добавление фенозановой кислоты в комбинированную терапию пациентов с неконтролируемыми фокальными приступами и различными проявлениями коморбидной нейропсихиатрической патологии повышает эффективность применяемых ПЭП без развития негативных взаимодействий и ухудшения профиля безопасности. Применение препарата Дибуфелон® в составе комбинированной противоэпилептической терапии эффективно в отношении улучшения контроля за эпилептическими приступами и положительного влияния на нарушения в эмоциональной и когнитивной сферах.

На основании представленных данных участники Экспертного совета приняли резолюцию:

1. Терапия эпилепсии должна быть эффективной, безопасной и обеспечивать максимально длительный контроль над приступами при отсутствии негативного влияния на течение коморбидных заболеваний, в частности на когнитивные функции и нейропсихиатрическую патологию.

2. Окислительный стресс играет значительную роль в патогенезе фармакорезистентности, что обосновывает включение в комплексную терапию эпилепсии препаратов, способствующих восстановлению нормального функционирования мембран (за счет модификации мембранной структуры, в том числе и антиоксидантов), повышению адаптации нейронов к повреждению и нейрональной пластичности, а также регулирующих метаболическую активность нейронов. Одним из таких препаратов, обладающих мембраностабилизирующим действием, является зарегистрированный препарат Дибуфелон®, действующее вещество – фенозановая кислота. Фенозановая кислота, проникающая через гематоэнцефалический барьер, обладает мембраностабилизирующим, антиоксидантным, противоэпилептическим

и нейропротективным действием, оказывает положительное влияние на когнитивные функции и эмоциональную сферу.

3. Препарат Дибуфелон®:

- при назначении в качестве 2-го, 3-го препарата в комбинированной терапии эпилепсии способствует значительному снижению частоты приступов и повышению качества жизни пациентов при хорошей переносимости;

- усиливает противосудорожное действие других ПЭП без развития негативных взаимодействий и ухудшения профиля безопасности;

- оказывает благоприятное действие на больных с коморбидными нейропсихиатрическими расстройствами: стабилизирует эмоциональную сферу и поведение;

- не оказывает негативного влияния на когнитивные функции;

4. Клинический опыт применения фенозановой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии позволяет применять ее для улучшения контроля над эпилептическими приступами и положительного влияния на нарушения в когнитивной и эмоциональной сферах. Целесообразно продолжить изучение эффективности и безопасности применения фенозановой кислоты в клинической практике на широкой популяции, а также в особых группах пациентов: пожилые, молодые пациенты и др.

5. Фенозановая кислота рекомендуется к применению у взрослых пациентов с фокальными приступами (с или без трансформации в билатеральные тонико-клонические) в режиме дополнительной терапии в случае сохранения неконтролируемых приступов после двух неэффективных схем противоэпилептической терапии; особенно пациентам с коморбидной нейропсихиатрической патологией и когнитивными нарушениями различной степени выраженности, а также при срыве компенсации эпилепсии у пациентов с острым развитием сопутствующих заболеваний (например, острой инфекции) с целью улучшения контроля эпилептических приступов без дополнительной коррекции текущей противоэпилептической терапии.

Вторая часть заседания Экспертного совета Президиума Российской Противоэпилептической Лиги была посвящена абсансной эпилепсии и роли лекарственной формы препарата в терапии эпилепсии, в частности у детей.

Президент Российской Противоэпилептической Лиги профессор В.А. Карлов выступил с докладом на тему Что же такое детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) и как ее патогенез и течение отражаются на физиологии мозга и, в первую очередь, развивающегося мозга ребенка, а также на качестве жизни пациента и членов его семьи. Сделаны следующие ключевые выводы:

- психические изменения являются довольно частым явлением при эпилепсии, представляющим собой целый спектр нарушений психики с особенно неблагоприятными последствиями в детском возрасте;

- вовлечение лобных отделов коры головного мозга играет существенную роль в коморбидности при ДАЭ и может приводить к когнитивным, поведенческим и эмоциональным нарушениям;



– не подтверждаются общепринятые представления о том, что ДАЭ является относительно благоприятной формой заболевания.

Отдельно отмечено лидирующее положение этосуксимида в лечении типичных абсансов.

В своем выступлении профессор **В.И. Гузева** подробно остановилась на диагностических и прогностических критериях детской и юношеской абсансной эпилепсии. Также рассматривались принципы лечения абсансной эпилепсии. Подчеркнуто, что этосуксимид является препаратом выбора в качестве стартовой терапии детской абсансной терапии, так как превосходит по безопасности вальпроовую кислоту, а по эффективности – ламотриджин.

Профессор **Е.А. Морозова** доклад посвятила определению места абсансных приступов в современной классификации эпилептических приступов. Также представлены различные варианты абсансов у детей с детальным разбором клинических случаев.

Этиология и варианты течения абсансной эпилепсии у взрослых рассмотрены профессором **П.Н. Власовым** с демонстрацией клинических случаев.

При выборе медикаментозной терапии у детей следует учитывать множество факторов: возраст, массу тела, сопутствующие заболевания, кратность приема препарата и, конечно же, удобство его применения. В связи с этим достаточно остро стоит вопрос подбора наиболее оптимальной лекарственной формы препарата. Большинство таблетированных лекарственных форм ПЭП противопоказаны детям до шести лет, в т. ч. и в связи с риском попадания таблетки/капсулы в дыхательные пути при глотании. При этом деление/дробление капсулы, сопровождающееся нарушением целостности оболочки, не рекомендуется, в виду возможного изменения фармакокинетических параметров действующего вещества и невозможности обеспечить однородность принимаемой дозировки. Наличие жидких форм препаратов повышает эффективность и безопасность лечения у пациентов младшего возраста, так как это позволяет точно дозировать препарат (расчет дозы на вес пациента), а также облегчает прием препарата, что особенно актуально для маленьких детей.

Все вышесказанное относится и к противоэпилептическим препаратам, в том числе к этосуксимиду. Для минимизации риска развития нежелательных реакций тактика лечения этосуксимидом предусматривает медленное наращивание дозы от стартовой до терапевтически эффективной, что наиболее удобно проводить при наличии легко дозируемой жидкой лекарственной формы.

Влияние лекарственной формы препарата на эффективность и переносимость терапии эпилепсии у детей обсуждалось в рамках выступления профессора **Е.Д. Белоусовой**. Достоинства любых ПЭП обязательно оцениваются еще и на предмет наличия детской лекарственной формы, в частности жидкой, которая удобна для применения не только у детей младшего дошкольного возраста, но и у пациентов с нарушенным актом глотания.

В клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей», утвержденных Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2021 году, этосуксимид рекомендуется в качестве

монотерапии детям с типичными абсансами, миоклонически-атоническими приступами, миоклоническими приступами, а также в качестве дополнительного препарата в комбинированной терапии тех же эпилептических приступов и атонических приступов.

В текущей версии клинических рекомендаций от 2022 года на территории Российской Федерации зарегистрированы лекарственные препараты с МНН этосуксимид только в лекарственной форме «капсулы», которые не удобны для применения у детей, их трудно дозировать пациентам младшего возраста, доза препарата для них рассчитывается исходя из массы тела пациента, и далеко не все дети могут их проглотить, поэтому применение у детей до 6 лет не рассматривается [23]. 19 мая 2023 года российская компания ПИК-ФАРМА получила регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения РФ на лекарственный препарат Эпилексид® (Этосуксимид 50 мг/мл, сироп 250 мл) [24].

Участники экспертного Совета приветствуют появление на российском фармацевтическом рынке препарата этосуксимида в жидкой лекарственной форме (сироп), зарегистрированного под торговым наименованием Эпилексид®. И в связи с этим рекомендуют при пересмотре клинических рекомендаций в 2024 году дополнить раздел «Лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения» информацией о возможности применения этосуксимида у детей старше 3 лет, обусловленной регистрацией в России жидкой лекарственной формы, разрешенной к применению у детей данного возраста.

Заключение Совета экспертов (7 сентября 2023 года)

Участники экспертного Совета считают целесообразным при пересмотре клинических рекомендаций согласно правилам пересмотра (приказ МЗ РФ от 28 февраля 2019 года № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»):

1. Включить в качестве противоэпилептического средства в раздел «Лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения» фенозановую кислоту (торговое наименование Дибуфелон®), первый российский мембраностабилизатор с антиоксидантным действием, зарегистрированный как противоэпилептический препарат, под кодом N.

Рекомендуется применение фенозановой кислоты при фокальных приступах с или без трансформации в билатеральные тонико-клонические у взрослых в режиме дополнительной терапии, в том числе, в случае неконтролируемых приступов, после 2-х неэффективных схем противоэпилептической терапии, особенно при наличии коморбидной нейropsychиатрической патологии.

гии и когнитивных нарушений различной степени выраженности (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется включить следующую информацию о феноановой кислоте в Приложение А3. «Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата»:

Механизм действия:

Синтетический антиоксидант из класса пространственно-затрудненных фенолов. Стабилизирует нейрональные мембраны посредством торможения процессов перекисного окисления и изменения состава липидов клеточных мембран головного мозга.

Способ применения и режим дозирования

Капсулы принимают внутрь целиком во время приема пищи 2 раза в сутки: утром – до 10 ч и вечером – не позднее 18 ч.

В качестве комбинированной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее рекомендуемая начальная доза препарата составляет 400 мг в сутки: 200 мг утром и 200 мг вечером. При хорошей переносимости дозу препарата повышают на 200 мг в сутки с интервалом в 5–7 дней: сначала до 600 мг (400 мг утром и 200 мг вечером) и далее до 800 мг (400 мг утром и 400 мг вечером). Максимальная суточная доза препарата – 800 мг/сут. Продолжительность курса терапии определяется лечащим врачом.

Отменяют препарат постепенно, снижая дозу на 200 мг в сутки с интервалом в 5–7 дней.

2. Дополнить раздел «Лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения» новой информацией по этосуксимида, в частности о возможности применения препарата у детей старше 3 лет, обусловленной появлением жидкой лекарственной формы, разрешенной для применения у детей данного возраста:

«Рекомендуется применение этосуксимида у взрослых и детей старше 3 лет в качестве монотерапии пациентам с типичными абсансами, миоклонико-атоническими приступами, миоклоническими приступами, а также в качестве дополнительного препарата в комбинированной терапии тех же эпилептических приступов и атонических приступов».

Рекомендуется дополнить справочную информацию по этосуксимида в Приложение А3. «Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата» описанием принципов дозирования этосуксимида в жидкой лекарственной форме у взрослых и детей старше 3 лет:

Этосуксимид (сироп 50 мг/мл)

Показан к применению у взрослых и детей старше 3 лет в качестве монотерапии пациентам с типичными абсансами, миоклонико-атоническими приступами, миоклоническими приступами, а также в качестве дополнительного препарата в комбинированной терапии тех же эпилептических приступов с целью лечения эпилепсии.

Примеры расчета суточной дозы для взрослых и детей старше 12 лет при поддерживающей дозе этосуксимида 15 мг/кг.

Масса тела, кг	Средняя суточная доза, мг (мл)	Максимальная суточная доза, мг (мл)
50	750 (15 мл)	1500 (30 мл)
67	1000 (20 мл)	2000 (40 мл)
83	1250 (25 мл)	2500 (50 мл)

Примеры расчета суточной дозы для детей в возрасте до 12 лет при поддерживающей дозе этосуксимида 20 мг/кг:

Масса тела, кг	Средняя суточная доза, мг (мл)	Максимальная суточная доза, мг (мл)
13	250 (5 мл)	500 (10 мл)
25	500 (10 мл)	1000 (20 мл)
38	750 (15 мл)	1500 (30 мл)
50	1000 (20 мл)	2000 (40 мл)

Дети от 3 до 6 лет

Начальная доза составляет 250 мг (5 мл) в день. Постепенное наращивание происходит по той же схеме, что и у взрослых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Резолюция заседания рабочей группы Российской Противозепилептической Лиги. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8 (4): 109–111. [Resolution of meeting of working group of Russian League against epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 8 (4): 109–111. (In Russ.)].
2. Карлов В.А., Авакян Г.Н., Калинин В.В., Воронина Т.А., Власов П.Н., Бурд С.Г., Липатова Л.В., Шнайдер Н.А., Воронкова К.В., Лебедева А.В., Перунова Н.Ю. Заключение совета экспертов по эпилептологии. (17 июня 2014 г.). «Псевдофармакорезистентность эпилепсии – современное состояние проблемы и пути решения». *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; 7 (1): 69. [Karlov VA, Avakyan GN, Kalinin VV, Voronina TA, Vlasov PN, Burd SG, Lipatova LV, Schneider NA, Voronkova KV, Lebedeva AV, Perunova NYu. Conclusion of the expert council on epileptology. (June 17, 2014). «Pseudopharmacoresistance of epilepsy – current state of the problem and solutions». *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015; 7 (1): 69.]
3. Федин А.И., Старых Е.В., Торшин Д.В. Окислительный стресс при эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (1): 97–101. [Fedin AI, Starykh EV, Torshin DV. Oxidative stress in epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2019; 119 (1): 97–101. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901197>
4. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat. Rev. Neurol*, 2016; 12 (2): 106–116.



5. Теплышова А.М., Шалиманова Е.В. Когнитивные нарушения при височной эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (4): 355–361. [Teplyshova AM, Shalimanova EV. Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2022; 14 (4): 355–361. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.134>
6. Петухова И.С. Особенности медикаментозной коррекции астенического синдрома у больных с симптоматической эпилепсией. *Экспериментальная и клиническая медицина*. 2016; 4: 108–111. [Petukhova IS. Features of drug correction of asthenic syndrome in patients with symptomatic epilepsy. *Experimental and clinical medicine*. 2016; 4: 108–111. (In Russ.)]
7. Lagogianni C, Gatzonis S, Patrikelis P. Fatigue and cognitive functions in epilepsy: A review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2021 Jan; 114 (Pt A): 107541. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107541>.
8. Monteagudo-Gimeno E, Sánchez-González R, Raduà-Castaño J, Fortea-González L, Boget-Llucà T, Carreño-Martínez M, Donaire-Pedraza A, Bargalló-Alabart N, Setoain-Perego X, Rumià-Arboix J, Bulbena-Vilarrasa A, Pintor-Pérez L. Association between depressive and anxious symptoms with cognitive function and quality of life in drug-resistant epilepsy. *Heliyon*. 2023 Oct 14; 9 (10): e20903. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20903>
9. Martinc B, Grabnar I, Vovk T. The role of reactive species in epileptogenesis and influence of antiepileptic drug therapy on oxidative stress. *Curr Neuropharmacol*. 2012 Dec; 10 (4): 328–45.
10. Dudra-Jastrzebska M. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharm Rep* 2007; 59: 369–378.
11. Escrivá PV. Membrane-lipid therapy: a new approach in molecular medicine. *Trends in Molecular Medicine*. Jan. 2006; vol. 12, no. 1, pp. 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2005.11.004>.
12. Shigenaga MK, Hagen TM, and Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994; vol. 91, no. 23, pp. 10771–10778.
13. Nicolson GL and Ellithorpe R. Lipid replacement and antioxidant nutritional therapy for restoring mitochondrial function and reducing fatigue in chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2006; vol. 13, no. 1, pp. 57–68.
14. Sparagna GC and Lesnfsky EJ. Cardiolipin remodeling in the heart'. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2009; vol. 53, no. 4, pp. 290–301.
15. Архипова Г.В., Бурлакова Е.Б. Противосудорожное средство с ноотропным действием. Патент РФ на изобретение № 2201226/27.03.2003. [Arkhipova GV, Burlakova EB. Anticonvulsant with nootropic action. RF patent for invention. № 2201226/27.03.2003. (In Russ.)]
16. Яковлева А.А., Литвинова С.А., Воронина Т.А. Изучение потенцирования эффектов вальпроевой кислоты и карбамазепина фенозановой кислоты с анализом нейробиохимических показателей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002; 85: 31–37. [Yakovleva AA, Litvinova SA, Voronina TA, Ivashova DM, Kasabov KA, Gushchina EE, Morozov SV, Kudrin VS. Study of potentiation of valproic acid and carbamazepine by phenosanic acid and analysis of neurochemical parameters. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002; 85: 31–37. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-12-31-37>
17. Косман В.М., Карлина М.В., Тютин К.В., Макаров В.Г., Макарова М.Н., Морозов С.В., Гушина Е.Е., Журавская Н.В. Доклиническое изучение фармакокинетических процессов ADME фенозановой кислоты в системах in vitro и in vivo. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022; 20 (3): 297–308. [Kosman VM, Karlina MV, Tyutina KV, Makarov VG, Makarova MN, Morozov SV, Gushchina EE, Zhuravskaya NV. Preclinical study of pharmacokinetic ADME processes of phenosanic acid in vitro and in vivo // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022; 20 (3): 297–308. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF203297-308>
18. Пальмина Н., Мальцева Е., Пынзарь Е., Бурлакова Е. Модификация активности протеинкиназы С лигандами в сверхмалых концентрациях. Роль протеинкиназы С и ее эффекторов в процессах пероксидного окисления. *Российский химический журнал*. 1999; 43: 55–63. [Palmina NP, Maltseva EL, Pinzar EI, Burlakova EB. Modification of protein kinase C activity by ligands at superlow concentrations. The role of protein kinase C and its effectors at processes of peroxide oxidation. *Russian Chemical Journal*. 1999; 43: 55–63. (In Russ.)]
19. Мальцева Е.Л., Бурлакова Е.Б. Различия в ответе мембран клеток мозга и печени на действие in vitro антиоксиданта и жирной кислоты (по изменению активности циклаз и вязкости). *Биологические мембраны*. 1986; 3 (8): 773–738. [Maltseva EL, Burlakova EB. Differences in the response of brain and liver cell membranes to the in vitro action of an antioxidant and fatty acid (by changes in cyclase activity and viscosity). *Biological membranes*. 1986; 3 (8): 773–738. (In Russ.)]
20. Dascal N, Lotan I. Activation of protein kinase C alters voltage dependence of a Na⁺ channel. *Neuron*. 1991 Jan; 6 (1): 165–75. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90131-i](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90131-i)
21. Карлина М.В., Косман В.М., Макаров В.Г., Макарова М.Н., и др. Оценка фармакокинетического взаимодействия препарата фенозановой кислоты с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина на собаках. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022; 10 (4): 420–433. [Karlina MV, Kosman VM, Makarov VG, Makarova MN, Morozov SV, Gushchina EE, Zhuravskaya NV. Pharmacokinetic Interactions of Phenosanic Acid with Valproic Acid and Carbamazepine in Dogs. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022; 10 (4): 420–433. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-420-433>
22. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Пантина Н.В., Рублева Ю.В., Пизова Н.В., Васильев С.В., Белова А.Н., Воробьева О.В., Емельянова В.В., Жаднов В.А., Иванова Н.Е., Калинин В.В., Киссин М.Я., Котов С.В., Максимова Н.Е., Михайлов В.А., Новиков А.Е., Повереннова И.Е., Ямин М.А. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121 (10): 1–8. [Burd SG, Lebedeva AV, Pantina NV, Rubleva YuV, Pizova NV, Vasil'ev SV, Belova AN, Vorob'eva OV, Emel'yanova VV, Zhadnov VA, Ivanova NE, Kalinin VV, Kissin MYa, Kotov SV, Maksimova NE, Mihajlov VA, Novikov AE, Poverennova IE, Yamin MA. Clinical results and prospects for the use of phenosanic acid in patients with focal epilepsy. *SS Korsakov. Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2021; 121 (10): 52–59. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152>
23. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей», 2022 г. (МЗ РФ). [Clinical guidelines «Epilepsy and status epilepticus in adults and children». 2022, Russian Federation]
24. Общая характеристика лекарственного препарата Эпилексид, РУ: ЛП-№ (002369)-(PT-RU) М. [Registration certificate of the drug Epileksid: LP – № (002369)-(PT-RU) M].

Сведения об авторах

Карлов Владимир Алексеевич – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; президент Российской Противозепилептической Лиги (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178> (Москва);

Мухин Константин Юрьевич – д. м. н., профессор, руководитель Клиники и Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Святого Луки, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Гуляева Наталья Валерьевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией функциональной биохимии нервной системы Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5380-7954>

Федин Анатолий Иванович – д. м. н., профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

Бурд Сергей Георгиевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Морозова Елена Александровна – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой детской неврологии им. проф. А.Ю. Ратнера КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань. <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Богданов Энвер Ибрагимович – д. м. н. профессор, заведующий кафедрой неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Заслуженный врач Республики Татарстан, Казань. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Дмитренко Диана Викторовна – д. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Михайлов Владимир Алексеевич – д. м. н., профессор кафедры нейрохирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный научный сотрудник, руководитель Института нейropsychиатрии, научный руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Национального медицинского Центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Киссин Михаил Яковлевич – д. м. н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; руководитель Городского эпилептологического центра Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Лебедева Анна Валерьяновна – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая ОМО по неврологии, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Жидкова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Гузева Валентина Ивановна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПб ГПМУ, Санкт-Петербург

Власов Павел Николаевич – профессор, д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Агранович Олег Виленович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации Ставропольского ГМУ; заведующий психоневрологическим отделением Краевой детской клинической больницы, Ставрополь. <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>

Белюсова Елена Дмитриевна – д. м. н., профессор ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева ФГБАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, зав. отделом психоневрологии и эпилептологии, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Рудакова Ирина Геннадьевна – д. м. н., профессор кафедры неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва.

Маслова Наталья Николаевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ», Смоленск. <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Магжанов Рим Валеевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа. <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>

About the authors

Karlov V.A. – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Russian University of Medicine; President of the Russian League Against Epilepsy (Moscow, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Fedin A.I. – MD, PhD, Chair of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

Gulyaeva N.V. – MD, PhD, professor, Head of the Laboratory of Functional Biochemistry of the Nervous System, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5380-7954>

Mukhin K.Yu. – MD, PhD, Professor, Head of the St. Luka Clinic and Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Burd S.G. – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Morozova E.A. – MD, PhD, Head of the Chair of Pediatric Neurology n.a. Professor A.Yu. Ratner, Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan. <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Bogdanov E.I. – MD, PhD, Head of the Chair of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, honored physician of the Republic Tatarstan, Kazan. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Dmitrenko D.V. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Institute of Postgraduate Education of the Krasnoyarsk State Medical University», Krasnoyarsk, Russia. B. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Mikhailov V.A. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurosurgery, Almazov National Medical Research Center, leading research associate, Head of the Institute of Neuropsychiatry, research leader of the Department of Exogenic Organic Disorders and Epilepsy, Bekhterev National Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Kissin M.Y. – MD, PhD, Professor, Chair of Psychiatry and Narcology, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov; Head of the Saint-Petersburg Epileptology Center, Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Lebedeva A.V. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Zhidkova I.A. – MD, PhD, Professor of the Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Guzeva V.I. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint Petersburg State First Medical University, Saint Petersburg

Vlasov P.N. – Professor, MD, PhD, Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine; Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Agranovich O.V. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology & Neurorehabilitation, Stavropol State Medical University, Stavropol. <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>

Belousova E.D. – MD, PhD, Professor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Psychoneurology and Epileptology Department, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Rudakova I.G. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow.

Maslova N.N. – MD, PhD, Professor, Chief of Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University, Smolensk. <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Magzhanov R.V. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa. <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>



**Всероссийская научно-практическая конференция
«Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема»,
приуроченная ко Всемирному Дню эпилепсии.**

Дата проведения: **13 февраля 2024**

Формат мероприятия: гибридный (аудиторный с онлайн-трансляцией)

Очное участие: Бизнес-отель «Аэростар» (г. Москва, Ленинградский пр., д. 37, стр. 9)

Онлайн-участие: med-marketing.ru

Время проведения (московское):

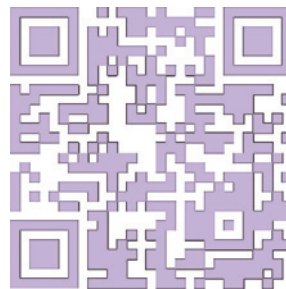
09:30–10:00 – Регистрация участников

10:00 – Начало научной программы

Приглашаем неврологов, гериатров, психиатров, психотерапевтов, нейро-хирургов, кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, специалистов по организации здравоохранения и общественного здоровья, врачей по специальностям «лечебное дело» и «функциональная диагностика».

Предварительная онлайн-регистрация:

<https://med-marketing.ru/2024-02-13.html>



Организаторы мероприятия:

- Российская Противоэпилептическая Лига;
- Департамент здравоохранения города Москвы;
- ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ;
- ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России;
- ОМО по неврологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»;
- АНО «Персонализированная медицина».

Руководитель Программного комитета:

Карлов Владимир Алексеевич – Президент Российской Противоэпилептической Лиги, член-корреспондент РАН, профессор кафедры нервных болезней Российского университета медицины Минздрава России, главный редактор журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова», заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, д.м.н., Москва

Всероссийская научно-практическая конференция «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема» приурочена ко Всемирному Дню эпилепсии 13 февраля 2024 года. За годы своего существования данная конференция стала традиционным научным и образовательным событием, привлекающим внимание всего профессионального медицинского сообщества. Главной задачей конференции является повышение профессиональной компетенции врачей в области наиболее сложных вопросов эпилептологии. Ведущие эксперты России в сфере эпилептологии поделятся опытом и представят данные собственных исследований, обозначив перспективы развития. Круг вопросов, обсуждаемых в рамках научной программы, будет касаться всех аспектов лечения эпилепсии. Отдельное внимание будет уделено вопросам ведения коморбидной эпилепсии.

Документация по данной конференции будет подана в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Подробная информация, актуальная программа и предварительная онлайн-регистрация на сайте:

<https://med-marketing.ru/2024-02-13.html>

Регистрация и участие в мероприятии – бесплатные.

Технический провайдер ООО «ИНТЕГРИТИ»:

тел.: + 7 (495) 641-82-39

e-mail: info@med-marketing.ru

<http://med-marketing.ru>

Иные методы исследования – иной результат: детская абсансная эпилепсия

В.А. КАРЛОВ, А.А. ДУБРОВСКАЯ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(127006, Москва, улица Долгоруковская, дом 4)

РЕЗЮМЕ Цель данного обзора – проанализировать показатели когнитивного и эмоционального статуса у пациентов с детской абсансной эпилепсией (ДАЭ). ДАЭ – форма идиопатической генерализованной эпилепсии, дебютирующая у детей дошкольного и младшего школьного возраста с характерной симптоматикой в виде абсансов и с наличием на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) специфического паттерна. На сегодняшний день эта форма остается одной из наиболее распространенных в детской эпилептологии. Данные о когнитивных нарушениях у детей с ДАЭ до настоящего времени вызывают большой интерес. Остаются вопросы относительно природы когнитивной дисфункции у этой группы пациентов, что затрудняет не только лечение, но и адекватный способ профилактики сопутствующих заболеваний. Характеристики порой бывают очень противоречивые: от мнения, что форма доброкачественная, до мнения, что «страдают все функции, кроме долговременной памяти», что говорит о необходимости более детального рассмотрения и изучения этой формы эпилепсии. В статье представлен краткий анализ публикаций и собственных клинических наблюдений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: детская абсансная эпилепсия, идиопатические (генетические) генерализованные эпилепсии, префронтальная кора, высшие психические функции, когнитивные нарушения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования: Карлов В.А., Дубровская А.А. Иные методы исследования – иной результат: детская абсансная эпилепсия. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2 (1): 17–21. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.022>

Введение

Согласно современной классификации Международной Противозептической лиги (МПЭЛ), к идиопатическим генерализованным формам эпилепсии (ИГЭ), которые входят в большую группу генетических генерализованных эпилепсий (ГГЭ), относятся 4 формы: детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ), юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) и эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными припадками (ИГТКП) [1]. Согласно эпидемиологическим данным, общая частота ИГЭ составляет 15–20% от всех эпилепсий [2]. Для них характерна нормальная фоновая активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), отсутствие связи со структурным поражением головного мозга, при этом для иктального паттерна характерно наличие генерализованных разрядов спайк- или полиспайк-волн частотой 3 Гц и выше. Для ИГЭ характерен дебют в детском и подростковом возрасте. Наиболее ранний возраст дебюта характерен для ДАЭ (от 4 до 10 лет), несколько позже дебютируют ЮАЭ и

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ
СОСТОЯНИЯ ПОД РУКОВОДСТВОМ
В.А. КАРЛОВА | 2024 | № 1
www.epipress.ru

Other research methods
have a different result:
CAE

VA KARLOV,
AA DUBROVSKAYA

Russian University of Medicine, Russian
Federation, Moscow, 4 Dolgorukovskaya
Street, 127006

Abstract. The purpose of this review is to analyze the indicators of cognitive and emotional status of the patients with childhood absence epilepsy (CAE). CAE is a form of idiopathic generalized epilepsy, debuting in preschool and primary school children, with characteristic symptoms in the form of absences and with the presence of a specific pattern on the electroencephalogram (EEG). Today, this form remains one of the most frequent in pediatric epileptology. Information on cognitive impairment in children with DAE are still of great interest. Questions remain about the nature of cognitive dysfunction in this group of patients, which makes it difficult not only to treat, but also an adequate way to prevent concomitant diseases. The characteristics are sometimes very controversial: from the opinion that the form is benign to the opinion that «all functions except long-term memory suffer,» which indicates the need for a more detailed consideration and study of this form of epilepsy. The article presents a brief analysis of publications and own clinical observations.

Keywords: childhood absence epilepsy, idiopathic (genetic) generalized epilepsy, prefrontal cortex, higher mental functions, cognitive disorder

Conflicts of interests. The authors declare the absence of possible conflicts of interests.

For citation: Karlov VA, Dubrovskaya AA. Other research methods have a different result: childhood absence epilepsy. Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov. 2024; 2 (1): 17–21. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.022>

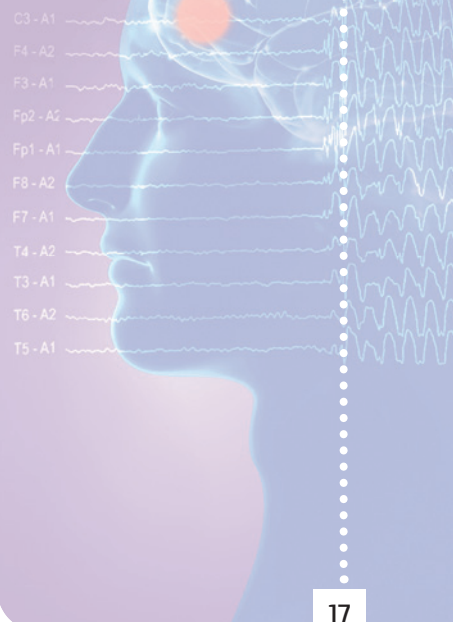




Рис. 1. Распределение пациентов по методу диагностики в соответствии с возрастом

ЮМЭ (от 10 до 17 лет) [3]. ДАЭ является одним из наиболее распространенных эпилептических синдромов в детском возрасте. Характеристики детской абсансной формы довольно противоречивы – ранее эта форма рассматривалась как «доброкачественный» синдром, но со временем взгляды на него стали изменяться [4]. В литературе постоянно появляются новые данные о когнитивной дисфункции у людей с идиопатической генерализованной эпилепсией, в том числе с ДАЭ. Возможными причинами когнитивных изменений считают нейробиологические факторы, побочные явления противосудорожных препаратов (ПЭП), эпилептиформные разряды и сопутствующие психопатологические заболевания [5–7]. В исследовании А. Loughman и соавт., было протестировано 76 взрослых пациентов с ранее установленным диагнозом, одной из форм ИГЭ, с оценкой когнитивных функций пациентов. Наблюдалось повсеместное снижение когнитивных функций у людей с ИГЭ по сравнению с местными демографическими нормами. Не было обнаружено признаков ухудшения в когнитивном профиле в подгруппах, испытывающих недавние симптомы изменения настроения, ни в одной из шести субшкал по системе Ахенбаха, ориентированных на DSM (англ. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам). Помимо снижения общих когнитивных способностей в указанной выборке пациентов, наблюдалось снижение скорости обработки информации [8]. У пациентов с ИГЭ пограничный уровень IQ (диапазон 70–80 ед.) выявлен у 16% пациентов, а в 9% случаев IQ составило менее 70 ед., в то время как в общей популяции такой показатель отмечается у 2% [8]. В РФ одно из исследований, посвященных детям с ДАЭ, выполняла В.И. Гузева, к сожалению, ее результаты не разрешены к опубликованию. Когнитивные нарушения неизбежно оказывают негативное влияние на академическую успеваемость, а учитывая данные о более

низких показателей как в отношении изучения языка, письма, чтения и решения математических задач, такое сочетание дефицитов потенциально может привести к последствиям в области образования и дальнейшей профессиональной деятельности [9]. Остаются вопросы, касающиеся самой природы когнитивных дисфункций у этой группы пациентов, что может затруднять лечение коморбидных состояний.

Материалы и методы

Критериями включения были пациенты с документально подтвержденным диагнозом ДАЭ в анамнезе или на настоящий момент. В исследование был включен 21 пациент от 7 лет 6 мес. до 15 лет 9 мес. (средний возраст на момент включения в исследование – 10 лет 1 мес). Средний возраст дебюта заболевания составил 5 лет 4 мес. Соотношение по полу: 6 мальчиков и 15 девочек. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – дети от 4 до 10 лет, применялись тест для дошкольников: «Цифры», тест Струпа, графическая методика М.А. Панфиловой «Кактус»; 2-я группа – дети с 10 до 17 лет: тест «Прокладывания пути», опросник САН, опросник Айзенка. Опросник Ахенбаха заполняли родители детей с 12 лет. На рис. 1 показано распределение пациентов по их возрасту и количеству в каждой группе.

Вопросы происхождения

Префронтальная кора является эволюционно самой молодой структурой мозга у человека и занимает около 30% от общей поверхности коры. Она структурно и функционально дифференцирована и имеет очень большой объем, что обеспечивает регуляцию дискретности поведения человека, находящегося в социуме – т.е. ее работу связывают с высшими когнитивными функциями, в частности с абстрактным мышлением, принятием решений и социальным поведением [10, 11]. Было показано, что при приобретении двигательных или когнитивных навыков происходят структурные изменения серого и белого вещества.

Психолог Рэймонд Кэттелл в своей теории интеллекта разделял его на подвижный и кристаллизовавшийся интеллект. Последний подразумевает накопленный опыт и способность использовать усвоенные знания и навыки. Подвижный интеллект – это способность мыслить логически, анализировать и решать задачи, выходящие за пределы предыдущего опыта. Он проявляется во всех областях жизни, в особенности в научно-технических отраслях, математике, программировании, позволяет планировать текущие действия в соответствии с общей целью и изменять реакцию в зависимости от контекста – в реализации этих функций основная роль принадлежит фронтальной коре [12]. Роль коморбидности, связанной с эмоциональными, поведенческими и когнитивными нарушениями, во многом принадлежит лобным отделам головного мозга, это отметил Диттер Янц в своем докладе «Действитель-

но ли генерализованная эпилепсия является лобной?», а также другие авторы [13–15]. Вместе с тем, изучение префронтальной коры открыло ряд новых аспектов в эпиптологии, касающихся ментальных нарушений, проявляющихся различной симптоматикой: ассоциальным поведением, депрессией, расстройствами аутистического спектра, шизофреническими, бредовыми и другими нарушениями [16]. Возвращаясь к вопросу о структурных изменениях головного мозга, в исследовании Caplan R. с соавт. в 2009 г., была выявлена корреляция объема серого вещества лобных и височных долей у группы детей с ДАЭ. Объем серого вещества левой орбито-фронтальной извилины и височных долей оказался значительно меньшего объема, по сравнению с контрольной группой [17]. Это наводит на мысль, что ДАЭ оказывает влияние на развитие головного мозга, в частности тех отделов, которые отвечают за реализацию интеллектуальных способностей, эмоциональных, поведенческих и исполнительных функций [18]. Происхождение абсансов имеет принципиальное значение, поскольку эта форма относится к генерализованным припадкам и считается проявлением ИГЭ, а в действительности может возникать из медиобазальной коры [19]. При проведении Ф-МРТ у пациентов с ДАЭ было выявлено нарушение функционирования медиофронтальной коры и ее орбитоинсулярных связей, что при тестировании сопровождалось нарушением внимания [20]. На основании данных (морфологических, электрографических, МДЛ) Карловым В.А. были сделаны следующие заключения:

- Источником спайковой активности при абсансе, как правило, является мозговая кора, наиболее часто префронтальная.

- Источником медленной послеспайковой волны практически всегда является префронтальная кора.

- Основной особенностью патофизиологического механизма абсанса является не столько локализация эпилептического очага, сколько формирование особого типа генерализованной эпилептической системы, где механизм иктальной таламокортикальной реверберации включает орбитофронтальную и мезиальную лобную кору. Это позволяет реализовать ингибирование спайка медленной активностью и формировать спайково-волновой паттерн 3–6 Гц [16].

Результаты

В исследовании мы использовали тест для дошкольников «Цифры», который предназначен для оценки кратковременной зрительной памяти; тест Струпа с возрастными нормативами от 7 до 16 лет, используемый в диагностике когнитивной ригидности и гибкости познавательного контроля (гибкости когнитивного мышления), в сферах когнитивной психологии и психолингвистики для изучения процессов восприятия, памяти, селективного внимания, контроля действий и продукции речи. Графическая методика М.А. Панфиловой «Кактус» позволяет изучить состояние эмоциональной сферы ребенка, провести диагностику направленности и интенсивности выраженности агрессивности у детей

с 3 лет. Ниже в табл. 1 мы приводим полученные результаты в процентном соотношении.

Тест «Прокладывания пути» – позволяет оценить когнитивные способности человека и качество исполнительного функционирования: скорость поиска и обработки информации, секвенирование (определения последовательностей цифр и букв), гибкость ума и зрительно-моторные навыки. Опросник САН. Этот тест предназначен для оперативной оценки самочувствия, активности и настроения. Опросник Айзенка помогает выявить степень выраженности свойств, которые являются существенными компонентами личности: нейротизм, экстраверсия – интроверсия и психотизм (термин, отражающий одну из личностных черт, используется в психологии личности), а также – для выявления характеристик темперамента. Система эмпирической оценки Ахенбаха (ASEBA) является распространенной методикой для оценки особенностей поведения, отклоняющегося от принятой социальной нормы. Этот диагностический инструмент позволяет измерить степень отклонения различных типов детского поведения от популяционных адаптивных норм и направленный на выделение «группы риска» по девиантному типу развития. В табл. 2 наглядно видно, какие симптомы и в каком процентом соотношении возникают чаще.

Часть исследуемых пациентов уже прошла еще один этап исследования – консультации психиатра. Полученные результаты приведены на рис. 2.

Таблица 1
Дети с 4-х до 10 лет. 1-я группа (10 человек)

Метод исследования	Результат исследования
Тест для дошкольников «Цифры»	7 баллов – 30% 6 баллов – 50% 4 балла – 20%
Тест Струпа	Гибкость познавательного контроля ниже нормы – 60% Автоматизация познавательной функции ниже нормы – 30% Гибкий контроль и сильная автоматизация познавательной функции – 10%
«Кактус» графическая методика М.А. Панфиловой	Экстравертированность – 60% Стремление к лидерству – 50% Стремление к домашней защите – 50% Эгоцентризм – 40% Импульсивность – 30% Женственность – 30% Интровертированность – 30% Тревожность – 25% Агрессия – 20% Неуверенность в себе – 10% Зависимость – 10% Демонстративность, открытость – 10% Отсутствие стремления к домашней защите – 10% Оптимизм – 10%



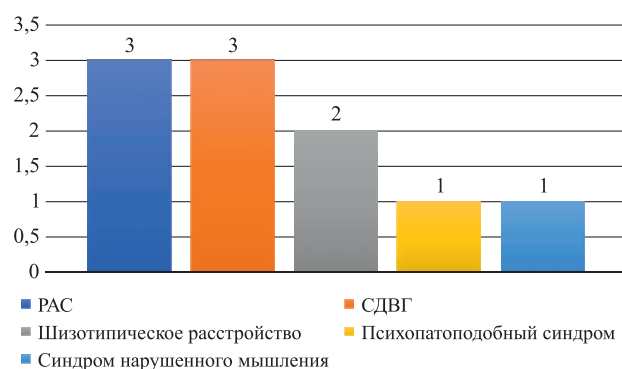


Рис. 2. Результаты психиатрического исследования

По данным P.L. Pearl и соавт., локализация поражения, приводящего к симптомам СДВГ (нейробиологические субстраты СДВГ), включает лобные доли, теменную долю недоминантного полушария и подкорковые ядра. В связи с этим предполагается, что в патогенезе СДВГ играют важную роль корково- и подкорково-корковые связи, а структурные поражения коры лобной доли могут приводить как к развитию поведенческих нарушений, в том числе в виде симптомов СДВГ, так и к развитию эпилептических приступов [21]. Многие авторы отмечают психиатрическую патологию в виде синдрома

дефицита внимания и гиперактивности как коморбидной психиатрической патологии, которая нередко выявляется у детей с ДАЭ: до 2/3 детей страдают от данного расстройства. При этом часто указывается на сочетание с высоким уровнем тревожности. Мнения авторов по поводу СДВГ расходятся: одни считают, что данное заболевание сопутствует эпилепсии, другие – что эпилепсия является спутником СДВГ [22, 23].

Заключение

Мы видим, что при ДАЭ у пациентов нередко выявляются дисфункции когнитивных и эмоциональных нарушений, но остаются вопросы их происхождения, что затрудняет дальнейший прогноз данных пациентов. Приведенные материалы свидетельствуют о том, что детская абсансная эпилепсия не является когнитивно и эмоционально доброкачественным синдромом, как считалось ранее. Сочетание дефицитов потенциально может привести к далеко идущим последствиям в области образования, профессиональной деятельности и социализации, а впоследствии и снижению качества жизни. Стоит помнить, что в части случаев редкие абсансы могут сохраняться во взрослом возрасте либо трансформироваться в другую форму в рамках ИГЭ, например, в ЮАЭ, что, несомненно, будет оказывать негативное влияние. Такие пациенты требуют более пристального наблюдения и скрининг нейрокогнитивного дефицита. Наличие указанных изменений говорит о том, что пациентам с ДАЭ необходима оценка психопатологических заболеваний и нейрокогнитивного статуса с последующим динамическим контролем.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scheffer IE, Berkovich S, Capovilla G, Connolly MB et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
2. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005. Nov; 46 (Suppl. 9): 10–4.
3. Брутян А.Г., Шаркова С.М., Шалиманова Е.В. Идиопатическая генерализованная эпилепсия с дебютом во взрослом возрасте *Нервные болезни*. 2021; (2): 35–40. [Idiopathic generalized epilepsy with debut in adulthood. Brutyan AG, Sharkova SM, Shalimanova EV. *Nervous diseases*. 2021; (2): 35–40 (In Russ.).] <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12324>
4. Loiseau P, Panayiotopoulos CP, Hirsh E. Childhood absence epilepsy and related syndromes. In Roger J., Bureau M., Dravet C., Genton P., Tassinari C.A., Wolf P. eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (3rd edn). 2002; 285–304.
5. Caplan R, Siddarth P, Stahl L et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*. 2008; 49: 1838–1846.
6. Dlugos D, Shinnar S, Cnaan A et al. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy. Associations with attention and treatment outcome. *Neurology*. 2013; 81: 150–156.
7. Bhise VV, Burack GD, Mandelbaum DE. Baseline cognition, behavior, and motor skills in children with newonset, idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52: 22–26.
8. Loughman A, Bowden SC, D'Souza WJ. A comprehensive assessment of cognitive function in the common genetic generalized epilepsy syndromes. *Eur J Neurol*. 2016; 24 (3): 453–460. <https://doi.org/10.1111/ene.13232>

Таблица 2
Дети с 10 до 17 лет. 2-я группа (11 человек)

Метод исследования	Результат исследования
Тест «Прокладывания пути»	Значения в пределах нормы 100%
Опросник САН	Самочувствие – 4,6 (средний балл) Активность – 4,5 (средний балл) Настроение – 5 (средний балл)
Опросник Айзенка	Умеренная экстраверсия – 36,3% Умеренная интроверсия – 45,4% Значительная экстраверсия – 18,1% Значительная интроверсия – 9% Средняя эмоциональная устойчивость – 72,7% Высокая эмоциональная неустойчивость – 18,1% Очень высокая эмоциональная неустойчивость – 18,1%
Опросник Ахенбаха	Замкнутость – 38,3% Соматические проблемы – 35,3% Тревожность – 38,3% Нарушения социализации – 43,3% Проблемы мышления – 8,1% Проблемы с вниманием – 42,6% Девiantное поведение – 35,8% Агрессия – 42,6% Показатель внутренних проблем – 55,5% Показатель внешних проблем – 43,3%

9. Serpil Yıldız-Çoksan, Aslı Aslan, Sami Çoksan et al. Cognitive profile and academic achievement of children with absence epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2019; Vol. 95: 95–99.
10. Бехтерев В.М. Основы учения о функциях мозга. – Вып. 7. СПб.: Изд. Брокгауз и Ефрон; 1907: 1235–1527. [Bekhterev VM. The basics of the theory of brain functions. – Issue 7. St. Petersburg: Brockhaus and Efron Publishing House; 1907: 1235–1527. (In Russ.)].
11. Лурия А.Р. Язык и сознание / под ред. Е.Д. Хомской. – М.: Изд-во Московского ун-та. 1979: 320. [Luria AR. Language and consciousness / ed. by ED Chomskaya. – M.: Publishing House of the Moscow University. 1979: 320. (In Russ.)].
12. Gusyakov FI, Morozov DV, Morozova EA, Prusakov VF, et al. Cognitive impairment in children with childhood absence epilepsy. *Practical medicine*. 2020; 18 (5): 25–30.
13. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol*. 2004; 251: 1235–41.
14. Holmes MD, Brown M, Tucker DM. Are «generalized» seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia*. 2004 Dec; 45 (12): 1568–79.
15. Caplan R, Levitt J, Siddarth P, Wu KN, Gurbani S, Sankar R, Shields WD. Frontal and temporal volumes in Childhood Absence Epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Nov; 50 (11): 2466–72.
16. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М.: Издательство БИНОМ; 2019: 280–288. [Karlov VA. Epilepsy in children and adult women and men. Guide for doctors. Second edition. M.: Publishing house BINOM; 2019: 280–288. (In Russ.)].
17. Caplan R. et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsy Curr*. 2009, Jul–Aug; 9 (4): 104–7.
18. Щедеркина И.О., Шадрова А.А., Заваденко Н.Н., Колтунов И.Е. Детская абсансная эпилепсия, особенности оценки течения и исходов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 69–78. [Shchederkina IO, Shadrova AA, Zavadenko NN, Koltunov IE. Childhood absentee epilepsy, features of assessment of course and outcomes. *Epilepsy and paroxysmal states*. 2017; 9 (1): 69–78. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9>
19. Карлов В.А., Жидкова И.А., Карахан В.Б., Селицкий Г.В. Префронтальная эпилепсия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1997; 97 (7): 8–12. [Karlov VA, Zhidkova IA, Karakhan VB, Selitsky GV. Prefrontal epilepsy. *Journal of Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov*. 1997; 97 (7): 8–12. (In Russ.)].
20. Killory BD, Bai X, Negishi M. et al. Impaired attention and network connectivity in childhood absence epilepsy. *Neuroimage*. 2011; 56 (4): 2209–2217.
21. Pearl PL, Weiss RE & Stein MA. (n.d.). Mimics of ADHD. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults and Children, 150–160. <https://doi.org/10.1017/cbo9781139035491.014>
22. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol*. 2001; 24 (2): 99–102.
23. Filho GM, Mazetto L, da Silva JM, Caboclo LO, Yacubian EM. Psychiatric comorbidity in patients with two prototypes of focal versus generalized epilepsy syndromes. *Seizure*. 2011; 20 (5): 383–386.

Поступила: 22.12.2023

Принята к опубликованию: 21.01.2024

Received: 22.12.2023

Accepted for publication: 21.01.2024

Информация об авторах:

Карлов Владимир Алексеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: v_karlov@barnsly.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Дубровская Анна Александровна – аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: Dubrovskayaanna93@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-4173-8785>

Information about the authors:

Karlov Vladimir A. – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology of the Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: v_karlov@barnsly.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Dubrovskaya Anna A. – graduate student of the Department of Neurology of the Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: Dubrovskayaanna93@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0009-4173-8785>



Тикозный гиперкинез

И.Г. ПОДЫМОВА

ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации,
(119002, Москва, Сивцев Вражек переулок, 26/28, Россия)

Tic hyperkinesis

IG PODYMOVA

Polyclinic No. 1 of the President
of the Russian Federation. Russia, Moscow

A review of the literature data on the problem of tic hyperkinesis is carried out. The latest achievements in the field of neuroanatomy, neurophysiology, neurogenetics of etiopathogenesis of the disease are described. It has been shown that pathophysiological changes in neurotransmitters or structures in the cortico-striato-thalamo-cortex loop can lead to tic disorders. The variety of clinical manifestations of tic hyperkinesis is described in detail. Modern therapeutic approaches in the treatment of tics are reflected.

Key words: tic hyperkinesis, tics, cortico-striato-thalamo-cortical system, neurotransmitters

Conflicts of interests. The author declare the absence of possible conflicts of interests.

For citation: Podymova IG. Tic hyperkinesis. Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov. 2024; 2 (1): 22–26. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.003>

РЕЗЮМЕ Проведен обзор литературных данных, посвященных проблеме тикозного гиперкинеза: последние достижения в области нейроанатомии, нейрофизиологии, нейрогенетики и этиопатогенеза заболевания. Показано, что патофизиологические изменения нейротрансмиттеров или структур в петле кортико-стриато-таламо-коры могут приводить к тикозным расстройствам. Подробно показано разнообразие клинических проявлений тикозного гиперкинеза. Отражены современные терапевтические подходы в лечении тиков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тикозный гиперкинез, тики, кортико-стриато-таламо-кортикальная система, нейротрансмиттеры

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Подымова И.Г. Тикозный гиперкинез. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 1: 2 (1): 22–26. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.003>

Введение

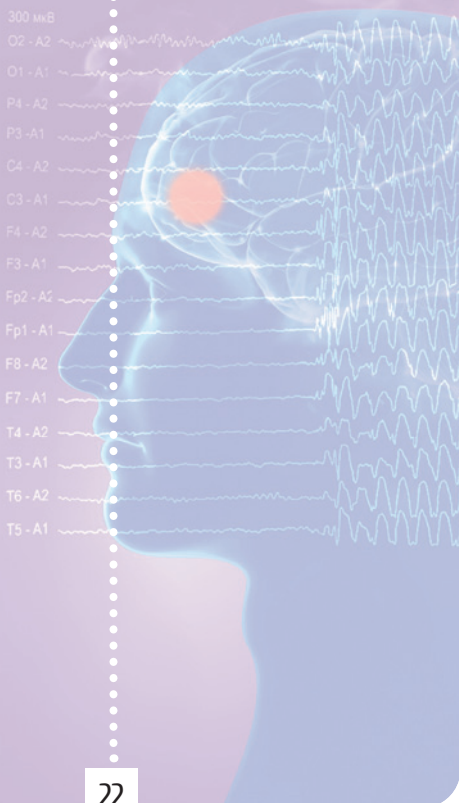
Тики – непроизвольные кратковременные повторяющиеся стереотипные неритмичные движения, которые одномоментно вовлекают отдельные мышцы или группы мышц и напоминают фрагменты нормальных целенаправленных движений, сохраняющихся во сне [1].

Тикозный гиперкинез – актуальная проблема в связи высокой частотой встречаемости, достигающей 5–24% в детской популяции [2], и социальной значимостью из-за высокого риска хронизации [3]. Пик заболеваемости приходится на дошкольный и школьный возраст с максимальными проявлениями в 7–12 лет [2]. У мальчиков тики наблюдаются в 3 раза чаще, чем у девочек [1]. Хронические формы тикозного гиперкинеза встречаются у 1,6–10% детей, а наиболее тяжелые хронические тикозные расстройства значительно влияют на качество жизни, в том числе и взрослых пациентов [4]. Частота встречаемости тикозного гиперкинеза у взрослых составляет 0,5% [5]. Тикозные расстройства вызывают трудности в общении с окружающими, снижают самооценку пациента, ухудшают качество жизни.

В МКБ-10 тики отнесены к блоку F90–F98 «Эмоциональные расстройства и расстройства поведения». В последней принятой версии МКБ-11 тикозные расстройства и синдром Туретта (СТ) переведены из раздела психических заболеваний в раздел болезней нервной системы. Проект МКБ-11 был утвержден в мае 2019 г. в рамках 72-й сессии Всемирной Ассамблеи ВОЗ. Классификация вступила в силу в 2022 г. [6].

Этиопатогенез

В настоящее время не существует единой точки зрения о возникновении тикозных гиперкинезов. Различные биохимические, визуализационные,



нейрофизиологические и генетические исследования демонстрируют то, что тики – наследственное расстройство нейросинаптической передачи, приводящее к нарушению функционирования кортико-стриато-таламо-кортикального взаимодействия [7–9].

Нейромедиаторная гетерогенность

Значительную роль отводят нарушению обмена дофамина (ДА), а именно избыточному выбросу ДА в синапсах полосатого тела, что в свою очередь нарушает нейромедиаторный баланс в системе кора – стриатум – таламус – кора [7].

На примере взрослых больных с СТ при помощи позитронно-эмиссионной томографии не выявлено признаков достоверного повышения ДА в ДА2–ДА3-рецепторах, а проведенный анализ изменений дофаминергической активности в области хвостатого ядра с учетом возраста больных не показал достоверных отличий от контрольной группы [8]. Генетические исследования ассоциации СТ с мутациями генов ДА-рецепторов (*DRA2*, *DRA4*), генов нейротрансммиттера ДА показали неоднозначные результаты. Так, например, в группе из 674 больных СТ обнаружены положительные связи с мутациями генов, а в других исследованиях у 343 больных СТ данные не подтвердились. Мутацию гена *DAT1* – переносчика ДА наблюдали у 574 больных СТ против 266 больных СТ, у которых эти данные не подтвердились [7].

Дофаминергическая кортико-стриато-таламо-кортикальная петля находится в постоянном взаимодействии с тормозной функцией гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина. Роль серотонина в развитии тиков и СТ стала обсуждаться после того, как были обнаружены мутации генов рецепторов *5-HTTLPR*, *HTR2C* и полиморфизмы гена транспортера медиатора *SLC6A4* [7].

Дисфункция тормозной системы мозга рассматривается как одна из приоритетных гипотез патогенеза тиков и СТ. Рецепторы ГАМК составляют до 40% от всех нейромедиаторных рецепторов центральной нервной системы, включая тормозные интернейроны коры, полосатого тела, мозжечка и спинного мозга. Предпринято исследование для поиска доказательств концепции тормозной дисфункции, в результате получены данные о связи мутаций рецепторов ГАМК1, ГАМК4, ацетилхолинового рецептора (ACh) с тяжестью клинических проявлений СТ. Было предсказано, что несколько генов, связанных с рецепторами ГАМК4 и ГАМК1 и никотиновым рецептором ACh *CHRNA4*, у больных СТ сплайсируются аномально по сравнению с контрольной группой [7].

В нашей стране были проведены исследования, посвященные нейромедиаторному обмену ДА, норадреналина и серотонина у больных СТ детского возраста. Показана связь серотонина с вокальными тиками, а ДА – с моторными, что позволяет проводить дифференцированную терапию в зависимости от выраженности вокальных и двигательных симптомов [10].

Нейрофизиологические аспекты

Исследование связей соматосенсорной коры и базальных ганглиев при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии привело к уникальным результатам: оказалось, что метаболическая активация левой соматосенсорной коры, задней области теменной коры, путамена и амигдалы достоверно выше и длительней у больных во время тиков, чем в контрольной группе лиц, которые воспроизводили аналогичные тикам произвольные движения [7]. Врожденные или приобретенные изменения связей и нейронов сенсомоторной коры левого полушария объясняют длительное течение заболевания и продолжение его у взрослых [11].

Исследования с применением вызванных соматосенсорных потенциалов у больных СТ позволили установить связь гиперамплитудных сигналов в сенсомоторной коре с тяжестью тиковых гиперкинезов, такая находка рассматривается авторами как нейрофизиологический маркер тяжести течения и прогноза заболевания [7].

Нейрогенетические аспекты

В последнее время появляется больше исследований, демонстрирующих значимость генетических факторов в генезе тиков.

Одним из последних новшеств нейрогенетики было выявление мутации *de novo* при спорадических случаях тиков и СТ. Так, в работе [9] рассмотрен вариант мутаций полиморфизмов *RPTOR*, который кодирует часть клеточного роста регулирования сигнального пути и отвечает за питание клетки. *RPTOR* является эволюционно консервативным белком с несколькими ролями в *MTOR*-пути. *RPTOR* также играет важную роль в поддержании размера клеток и *MTOR*-экспрессии белка. Возможно, полиморфизмы *RPTOR* приводят к формированию нейронов с аномальной гипервозбудимостью на уровне соматосенсорной коры и полосатого тела.

Клинические проявления

Тики относятся к «полупроизвольным» гиперкинезам: волевым усилием больной на определенное время может подавить тики, но обычно это достигается ценой быстро возрастающего внутреннего напряжения, а затем неминуемо возникает насильственное движение, нередко более интенсивное, чем обычно [1].

Больные обычно способны воспроизвести имеющиеся у них тики по просьбе врача.

Тики усиливаются при стрессе, эмоциональном напряжении или тотчас после него, уменьшаются в расслабленном состоянии или при концентрации внимания во время выполнения какой-либо работы [1].

Выделяют моторные, вокальные и сенсорные тики. Также тики делятся на простые и сложные.



Простые моторные тики – произвольные элементарные движения в определенной группе мышц: моргание, подергивание головой, пожимание плечами, втягивание живота.

Сложные моторные тики – скоординированные моторные акты: подпрыгивание, битье себя в грудь, различные жесты.

Вокальные тики возникают при вовлечении в тик голосовых мышц.

Простые вокальные тики – включают в свой репертуар звуки – шмыганье носом, покашливание, свист.

Сложные вокальные тики – содержат слова и такие голосовые феномены, как эхолалия (повторение чужих слов), палилалия (повторение чужих слов), копролалия (произнесение непристойных слов).

Сенсорные тики представляют собой кратковременные весьма неприятные ощущения в определенной части тела, императивно вынуждающие больного совершить движение.

По распространенности тики могут быть локальными, множественными и генерализованными.

1. Локальные – поражают одну группу мышц, чаще лицевые. К локальным тикам относят моргание, зажмуривание, подергивание уголками рта. Моргание глазами – нервный тик у ребенка, лечение которого занимает длительное время, так как он является наиболее устойчивым. Моргание нередко сочетается с другим гиперкинезом – произвольными движениями крыльями носа. Единичные локальные тики практически не беспокоят детей, как правило, больные их совсем не замечают. Но это не значит, что проблему нужно оставлять без внимания.

2. Множественные – захватывают несколько групп мышц. В гиперкинез вовлекаются лицевые, шейные, плечевые, мышцы рук, спины и живота. Как правило заболевание начинается с единичных тиков, например моргания. При отсутствии лечения нервного тика глаза у ребенка к нему могут присоединиться повороты и наклоны головы, дергание плечами и другие расстройства.

3. Генерализованные – проявляются сочетанием двигательных и голосовых тиков. Генерализованные гиперкинезы доставляют ребенку сильный дискомфорт, мешают учиться, выстраивать дружеские отношения.

Чаще всего в гиперкинез вовлекаются мимические мышцы (зажмуривание глаз, нахмуривание лба, наморщивание носа, вытягивание губ), мышцы плечевого пояса и рук [1].

Для тиков характерна периодическая смена локализации гиперкинеза, что имеет важное диагностическое значение [12].

Особенностью их является сохранение нормальных взаимоотношений между включенными в гиперкинез мышцами агонистами и антагонистами, что придает тикам вид нормальных целенаправленных движений. Тики часто похожи на естественные по своему происхождению, но утрированные по своей выразительности и неадекватные месту и времени (неуместные) жесты [12].

По частоте (количество тиков за 20 мин тики делят на [7]:

1. Единичные – менее 10.
2. Серийные – от 10 до 49.
3. Тикозный статус – от 50 до 600–1200.

По этиологии выделяют первичные (идиопатические) и вторичные тики. Первичные тики возникают в отсутствии иной патологии, обычно в детском и юношеском возрасте. Они могут быть связаны с нарушением созревания функциональных систем головного мозга, которые объединяют базальные ганглии, лобные доли и лимбические структуры и обеспечивают контроль над движениями, мотивационными и аффективными процессами. Этот дефект созревания может быть обратимым и компенсироваться при последующем развитии ребенка. В происхождении первичных тиков важная роль, по-видимому, принадлежит наследственным факторам [1, 12].

Первичные тики подразделяют на:

1. Транзиторные моторные и/или вокальные тики – продолжаются менее 1 года.
2. Хронические моторные или вокальные тики – сохраняются без длительных ремиссий более 1 года.
3. Синдром Туретта – сочетание хронических моторных и вокальных тиков (необязательно одновременно).

В настоящее время все идиопатические тики рассматриваются как различные по тяжести проявления единого спектра расстройств. Тики обычно усиливаются под влиянием психотравмирующих ситуаций, уменьшаются в ситуации эмоционального комфорта и исчезают во время сна [12].

После юношеского возраста выраженные тики сохраняются не более чем в трети случаев. У большинства взрослых тики проходят полностью или сохраняются в очень легкой форме [1].

Причиной вторичных (симптоматических) тиков могут быть: повреждение головного мозга в перинатальном периоде, черепно-мозговая травма, энцефалиты, сосудистые заболевания мозга, отравление угарным газом, прием лекарственных препаратов [12].

Диагностика

Диагностика тиков основывается на соответствующей клинической картине. Большое значение имеют анамнестические данные, так как тики не всегда могут проявляться во время врачебного осмотра.

Природа тиков с их неоднородным проявлением, а также нарастающим и ослабевающим течением сложна, и поэтому точная оценка тяжести тика – сложная задача. Золотым стандартом для оценки тяжести у детей и взрослых служит Йельская глобальная шкала тяжести тиков (YGTSS) [13], которая позволяет оценить количество, частоту, интенсивность, сложность и взаимовлияние моторных и вокальных тиков.

Важно проводить дифференциальный диагноз с другими гиперкинезами – хореей, дистонией, миоклонией. Также следует дифференцировать первичные и вторичные тики.

Лечение

Основной задачей лечения является не столько подавление тиков, сколько улучшение социальной адаптации пациента.

Примерно 20% пациентов не требуют медикаментозного лечения. Оно назначается в тех случаях, когда гиперкинез становится причиной социальной дезадаптации. Поэтому лечение тиков должно быть строго индивидуальным [1].

Важен комплексный подход, включающий психотерапию, фармакотерапию, работу с окружением пациента.

Значительную роль играют режимные мероприятия:

- нормализация и соблюдение режима дня,
- полноценный сон,
- правильное и сбалансированное питание,
- активный образ жизни, занятия спортом, прогулки на свежем воздухе,
- исключение чрезмерных умственных нагрузок,
- исключение внешних раздражителей: длительный просмотр телевизора, длительное пребывание за компьютером, мобильным телефоном,
- снижение психоэмоционального напряжения. Большое значение имеет нормализация отношений в семье, а для ребенка – еще и в школе.

Поведенческая терапия – это лечение первой линии. Она находит применение у подростков, когда у ребенка имеется опыт предчувствовать тики. Наиболее распространенной методикой поведенческого вмешательства, направленной на снижение их, является тренировка с изменением привычек, основанная на концепции, согласно которой пациенты учатся воспринимать предчувствие тика и применять антагонистическую, конкурирующую мышечную активность (движение или напряжение) для подавления или противодействия возникновению гиперкинеза [7]. В работе V Petruo и соавт. [14] доказана эффективность снижения тяжести тиков по этой методике, а также повышение уровня внимания до показателей контрольной группы.

Общий принцип подбора лекарственных средств заключается в переходе от более безопасных к более

эффективным средствам. В легких случаях назначают препараты гопантеновой кислоты (пантокальцин и др.), баклофен и бензодиазепины (клоназепам) [1, 7].

Если указанные средства не дали эффекта, назначают блокаторы дофаминовых рецепторов – нейролептики. Начинают с «мягких» нейролептиков – сульпирид, тиаприд. Высокопотенциальные нейролептики, такие как галоперидол и пимозид, являются наиболее эффективными [1]. В лечении статусных гиперкинезов эффективны антиконвульсанты, в частности топирамат [15].

Ботулинотерапия, применение ботулотоксина типа А, в лечении нервного тика позволяет избирательно «выключать» непроизвольно сокращающиеся мышцы. В литературе активно обсуждаются возможности ботулинотерапии в лечении больных хроническими моторными тиками и СТ. В Кохрановском обзоре 2020 г. по этому вопросу имеется следующее заключение: уровень доказательств С, рекомендованы дополнительные исследования. В то же время врачи могут использовать ботулинотерапию при тяжелых локальных инвалидирующих тиках у взрослых и пациентов юношеского возраста, но больной должен быть предупрежден, что эффект временный и вероятны побочные эффекты, такие как слабость и дисфония [16].

Из немедикаментозных методов лечения перспективным методом, по мнению K Dyke и соавт. [17], является транскраниальная магнитная стимуляция. На примере пациентов в возрасте 16–33 лет с СТ получены результаты, в которых после однократной стимуляции дополнительной моторной коры определено снижение тяжести гиперкинезов без возбудимости первичной моторной коры.

Тикозный гиперкинез остается актуальной проблемой, особенно в детской популяции. В настоящее время представления о этиопатогенезе тикозного гиперкинеза недостаточно изучены. Некоторые проведенные исследования в этой области обнаруживают неоднозначные результаты. Это создает предпосылки для дальнейшего изучения тикозного гиперкинеза в различных областях нейронауки: нейрогенетики, нейробиологии, нейрофизиологии, что, в свою очередь, приведет к появлению новых подходов в лечении данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яхно Н.Н. и др. Болезни нервной системы. МЕДпресс-информ, 2022; 512 с. [Yakhno NN. et al. Diseases of the nervous system. MEDpress-inform, 2022; 512 pp. (In Russ.)].
2. Зыков В.П., Каширина Э.А., Наугольных Ю.В. Тики и коморбидные расстройства детского возраста. РМЖ. 2017; 25 (21): 1581–1585. [Zykov VP, Kashirina EA, Nagalnykh YuV. Tics and comorbidity disorders of the children's age. RMJ. 2017; 25 (21): 1581–1585. (In Russ.)].
3. Scharf JM et al. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon longitudinal study of parents and children cohort. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012; 51 (2): 192–201. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.11.004>
4. Plessen KJ. Tic disorders and Tourette's syndrome. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2013; 22. Suppl 1: 55–60. <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0362-x>
5. Bitsko RH et al. A national profile of Tourette syndrome, 2011–2012. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*. 2014; 35 (5): 317. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000065>
6. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 version. (Electronic resource). Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (access date: 22.05.2020).
7. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии* им. СС Корсакова. 2020; 120 (5). 5: 116–124. [Zykov VP. Tics and Tourette's syndrome in children. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020; 120 (5): 116–124. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>
8. Hienert M. et al. Striatal dopaminergic alterations in Tourette's syndrome: a meta-analysis based on 16 PET and SPECT neuroimaging studies. *Translational psychiatry*. 2018; 8 (1): 1–9.



9. Eriguchi Y. et al. Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette syndrome by exome sequencing. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2017; 174 (7): 712–723. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32559>
10. Бондаренко Е.С., Зыков В.П., Острейко Т.Я. Особенности нейромедиаторного обмена при синдроме Туретта. *Альманах «Исцеление»*. 1997; 3: 178–179. [Bondarenko ES, Zykov VP, Ostreyko TYa. Features of neurotransmitter metabolism in Tourettes syndrome. *Almanac «Healing»*. 1997; 3: 178–179. (In Russ.)].
11. Thomalla G. et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2009; 65 (6): 724–732. <https://doi.org/10.1002/ana.21651>
12. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы. МЕДпресс-информ, 2023. [Neurological syndromes: a guide for doctors. Golubev VL, Vein AM. MEDpress-inform, 2023: 736 pp. (In Russ.)]
13. Martino D. et al. Systematic review of severity scales and screening instruments for tics: critique and recommendations. *Movement Disorders*. 2017; 32 (3): 467–473. <https://doi.org/10.1002/mds.26891>
14. Petruo V. et al. Comprehensive Behavioral Intervention for Tics reduces perception-action binding during inhibitory control in Gilles de la Tourette syndrome. *Scientific Reports*. 2020; 10 (1): 1174.
15. Zykov VP, Kashirina E, Naugol'nykh YuV. Possibilities of Topiromat in the treatment of tic in children. *EC Paediatrics*. 2019; 8 (12): 01–10.
16. Moretti A. Is botulinum toxin effective and safe for motor and phonic tics in patients affected by Tourette syndrome? *A Cochrane Review summary with commentary. evelopmental Medicine & Child Neurology*. 2020; 62 (3): 274–276. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14472>
17. Dyke K. et al. Effects of single-session cathodal transcranial direct current stimulation on tic symptoms in Tourette's syndrome. *Experimental brain research*. 2019; 237: 2853–2863. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05637-5>

Поступила: 28.09.2023

Принята к опубликованию: 20.10.2023

Received: 28.09.2023

Accepted for publication: 20.10.2023

Сведения об авторе

Подымова И.Г. – к. м. н., врач-невролог ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

About the authors

Irina G. Podymova – PhD, neurologist, Polyclinic N. 1 of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow

Значение иктального клинического феномена «шапка жандарма» в диагностике лобной эпилепсии. Разбор клинического случая

С.Г. БУРД^{1,2}, Ю.В. РУБЛЕВА^{1,2}, Т.А. БОКИТЬКО¹, В.В. ВОЛОКИТИН¹, Н.В. ПАНТИНА¹,
М.А. БОГОМАЗОВА^{1,2}, И.И. КОВАЛЕВА¹, А.В. ЮРЧЕНКО¹, В.М. ДЖАФАРОВ¹,
О.О. КОРДОНСКАЯ¹, А.Ю. СУВОРОВ^{1,2}, Р.Т. ТАИРОВА^{1,2}

¹ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России (117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10)

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10)

РЕЗЮМЕ Около четверти всех пациентов с диагнозом «фармакорезистентная фокальная эпилепсия» страдают лобной эпилепсией и являются кандидатами на хирургическое лечение. Частая причина рефрактерной к лекарственной терапии эпилепсии фокальная кортикальная дисплазия (ФКД). Несмотря на возможности МРТ с высоким разрешением, ФКД бывает сложно обнаружить методами нейровизуализации, а так как целью резекционной хирургии – удаление всей эпилептогенной зоны, не вызывая постоянного неврологического дефицита, определение локализации эпилептогенного очага имеет первостепенное значение. Анализ клинической семиологии приступов при лобной эпилепсии может оказаться решающим для локализации и латерализации зоны начала приступа у пациентов с отрицательным результатом МРТ и скальповой ЭЭГ, а также для дифференциальной диагностики между лобной эпилепсией и психогенными неэпилептическими приступами, которые часто ошибочно диагностируются как эпилепсия. Согласно данным литературы, такие иктальные изменения мимики, как симметричное и продолжительное (> 5 с) опущение уголков рта, поджимание подбородка, имитирующие выражение страха или отвращения, которые в иностранной литературе получили название «ictal pouting» («иктальное надувание губ») или «шапка жандарма», могут быть важными локализационными знаками эпилептогенного очага (чаще ФКД IIb типа) в мезиальных лобных областях, а также в островковой доле и ее покрывке. В статье представлен разбор клинического случая пациента с иктальным клиническим феноменом «шапка жандарма» и локализацией эпилептогенного очага в верхней и средней лобных извилинах правой лобной доли, подтвержденной на 3Т-МРТ головного мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: видео-ЭЭГ мониторинг, «шапка жандарма», лобная эпилепсия, лечение эпилепсии, фокальная кортикальная дисплазия, хирургия эпилепсии, семиология приступов

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Бурд С.Г., Рублева Ю.В., Бокитко Т.А., Волокитин В.В., Пантина Н.В., Богомазова М.А., Ковалева И.И., Юрченко А.В., Джафаров В.М., Кордонская О.О., Суворов А.Ю., Таирова Р.Т. Значение иктального клинического феномена «шапка жандарма» в диагностике лобной эпилепсии. Разбор клинического случая. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2 (1): 27–35. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.002>

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ
СОСТОЯНИЯ ПОД РУКОВОДСТВОМ
В.А. КАРЛОВА | 2024 | № 1
www.epipress.ru

Importance of ictal clinical phenomenon of «Chapeau De Gendarme» in the diagnoses of frontal epilepsy. Case study

SG BURD^{1,2}, YuV RUBLYOVA^{1,2},
TA BOKITJKO¹, VV VOLOKITIN¹,
NV PANTINA¹, MA BOGO-
MAZOVA^{1,2}, II KOVALYOVA¹,
AV YURCHENKO¹, VM DZHA-
FAROV¹, OO KORDONSKAYA¹,
YuA SUVOROV^{1,2}, RT TAIROVA^{1,2}

¹ Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency;

² Pirogov Russian National Research Medical University

About a quarter of all patients diagnosed with drug-resistant focal epilepsy have frontal epilepsy and are candidates for surgical treatment. A common cause of drug-refractory epilepsy is focal cortical dysplasia (FCD). Despite the capabilities of high-resolution MRI, it may be difficult to detect FCD with neuroimaging methods, and since the goal of resection surgery is to remove the entire epileptogenic zone without causing permanent neurological deficits, determining the location of the epileptogenic focus is of high priority.

Analysis of the clinical semiology of seizures in frontal epilepsy may be decisive for the localization and lateralization of the seizure onset zone in patients with negative MRI and scalp EEG, as well as for the differential diagnosis between frontal epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures, which are often misdiagnosed as epilepsy.

According to the literature, such ictal changes in facial expressions as symmetrical and prolonged (> 5 s) lowering of the corners of the mouth, chin tucking, imitating the expression of fear or disgust, which are called in foreign literature as «ictal pouting» or «Chapeau De Gendarme» may be important localizing signs of an epileptogenic focus (more commonly type IIb FCD) in the mesial frontal regions, as well as in the insula and its opercula.

The article presents the case study a patient with the ictal clinical phenomenon of «Chapeau De Gendarme» and the localization of an epileptogenic focus in the upper and middle frontal gyri of the right frontal lobe, confirmed by 3T-MRI of the brain.

Key words: video-EEG monitoring, «Chapeau De Gendarme», frontal epilepsy, epilepsy treatment, focal cortical dysplasia, epilepsy surgery, seizure semiology

Conflicts of interests. The authors declare the absence of possible conflicts of interests.

For citation: Burd SG, Rublyova YuV, Bokitjko TA, Volokitin VV, Pantina NV, Bogomazova MA, Kovalyova II, Yurchenko AV, Dzharafarov VM, Kordonskaya OO, Suvorov YuA, Tairova RT. Importance of ictal clinical phenomenon of «Chapeau De Gendarme» in the diagnoses of frontal epilepsy. Case study. Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of VA Karlov. 2024; 2 (1): 27–35. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.002>

Введение

Лобная эпилепсия занимает второе по частоте место среди фокальных эпилепсий с высокими показателями лекарственной устойчивости [1]. Около четверти всех пациентов с диагнозом «фармакорезистентная фокальная эпилепсия» страдают лобной эпилепсией и являются кандидатами на хирургическое лечение [2].

Частой причиной рефрактерной к лекарственной терапии эпилепсии является фокальная кортикальная дисплазия (ФКД). Несмотря на возможности МРТ с высоким разрешением, ФКД бывает сложно обнаружить методами нейровизуализации, так как фокальная кортикальная дисплазия, особенно ФКД II типа, локализуясь в лобных долях, часто располагается в глубине борозд полушарий большого мозга [3].

Сложная анатомия лобных долей объясняет и многообразие иктальных проявлений, широкое и быстрое распространение возбуждения на соседние отделы коры головного мозга, а также когнитивные нарушения у пациентов [1].

Цель резекционной хирургии – удаление всей эпилептогенной зоны, не вызывая постоянного неврологического дефицита, поэтому локализация эпилептогенного очага имеет первостепенное значение, которое можно достичь, объединив клинические данные о семиологии и кинематике приступов, интериктальной и иктальной электроэнцефалограммы (ЭЭГ), а также позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием фтордезоксиглюкозы (ФДГ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и МРТ. Однако иктальная ОФЭКТ и ПЭТ способны локализовать эпилептогенный очаг, примерно, у трети пациентов. А возможные иктальные записи ЭЭГ часто бывают ограничены выраженными вследствие мышечных и двигательных артефактов, вызванными моторными проявлениями приступа, а также тем, что большая часть коры лобных долей «скрыта» от электродов скальпа [2]. Латерализующая и локализирующая ценность интериктальной и иктальной ЭЭГ при лобной эпилепсии намного ниже, чем, например, при эпилепсии со структурным очагом в височной доле, тогда как семиология приступов, возникающих в лобных и височных долях, в большинстве случаев четко различима. Отсюда следует, что анализ клинической семиологии приступов при лобной эпилепсии может оказаться решающим для локализации и латерализации зоны начала приступа у пациентов с отрицательным результатом МРТ и скальповой ЭЭГ [4], а также для дифференциальной диагностики между лобной эпилепсией и психогенными неэпилептическими приступами, которые часто ошибочно диагностируются как эпилепсия [2].

Предоперационное обследование пациентов с фармакорезистентной формой фокальной эпилепсии должно включать, по возможности, подклассификацию лобных эпилепсий как дорсолатеральной лобной, мезиальной лобной или базальной лобной эпилепсии, чтобы обеспечить минимальную кортикальную резекцию [2]. В этом может помочь тщательный анализ клинических проявлений приступов, так как моторные проявления при приступах, исходящих из лобных долей, варьиру-

ются в зависимости от иктальной симптоматогенной зоны [5].

Семиология приступов при лобной эпилепсии включает в себя широкий спектр простых и сложных фокальных приступов с высокой вероятностью вторичной генерализации [6]. Наиболее типичные клинические проявления включают односторонние клонические, тонические асимметричные или гипермоторные приступы [2]. Такие иктальные проявления, как изменения мимики могут быть не замечены ввиду возникновения приступов во сне или скрыты за более яркой клинической картиной в виде гипермоторных автоматизмов, вокализмов, агрессивного поведения. Однако согласно данным литературы, изменения мимики, а именно опущение уголков рта и поджимание подбородка, возникающие как ранние моторные проявления приступа, могут являться важными локализационными знаками эпилептогенного очага (чаще ФКД IIb типа) в мезиальных лобных областях [7], а также в островковой доле и ее покрышке [10].

Иктальные изменения мимики у пациентов с лобной эпилепсией в виде симметричного и продолжительного (> 5 с) опущения уголков рта, поджимания подбородка, имитирующее выражение страха или отвращения, в иностранной литературе получили название «ictal routing» («иктальное надувание губ») или «шапка жандарма» (форма губ напоминает форму шапки жандарма времен французской революции) [7].

Описанные в литературе исследования и отдельные клинические случаи подтверждают высокую локализационную ценность этой интересной семиологической особенности.

З Суирти с соавт. проанализировали данные видео-ЭЭГ мониторингов 11 пациентов с иктальным клиническим феноменом «шапка жандарма» [8].

В 37 проанализированных приступах (по 2–7 приступов на каждого пациента) иктальное «надувание губ» было ранним симптомом, возникающим в течение первых 10 с от начала приступа. Помимо «шапки жандарма», иктальная семиология этих пациентов включала вокализацию, чувство страха, вегетативные расстройства, тоническое напряжение, отклонение головы и глаз, возбуждение и гипермоторные автоматизмы. Однако во всех случаях феномен «шапки жандарма» был первичным.

С целью верификации эпилептогенного очага данным пациентам были проведены стерео-электроэнцефалография (стерео-ЭЭГ), МРТ головного мозга, ФДГ-ПЭТ, а также регистрировалось полное отсутствие приступов после проведенного хирургического лечения, что придавало иктальному «надуванию губ» высокую локализационную ценность. У 4 пациентов эпилептогенная зона локализована в передней поясной коре (цингулярная извилина), у 2 – в орбито-фронтальной области, у 3 в мезиальной префронтальной, премоторной коре, у 1 – в дополнительной моторной области, у 1 пациента – в нижней лобной извилине [8].

К Руш с соавт. описали иктальный феномен «надувания губ» у 15-месячной девочки, у которой большая часть приступов протекала только в виде опущения уголков рта и поджимания подбородка с откры-

ванием или закрыванием глаз без каких-либо других двигательных или поведенческих изменений. Согласно данным иктальной ЭЭГ, начало приступа характеризовалось появлением ритмичной альфа-активности в левых лобно-центрально-теменных областях, наиболее выраженной под электродом С3. Эпилептогенное поражение было локализовано с помощью МРТ головного мозга в передней части субцентральной извилины (Rolandic operculum) и представляла собой область кортикального утолщения с размытием границ серого и белого вещества, наличием трансмантийной дисплазии (высокая интенсивность сигнала на T2/FLAIR, который простирается от желудочков к коре), что указывало на ФКД II типа [9].

Клинический случай, описанный Г Коком и др., также подтверждает значимость феномена «шапка жандарма» для локализации эпилептогенного очага в мезиальных лобных областях. Были представлены данные обследования пациентки 24 лет с фармакорезистентной эпилепсией, приступы которой сопровождались симметричным опущением уголков рта. Во время продолженного видео-ЭЭГ мониторинга у пациентки зарегистрировано 11 стереотипных приступов. По данным МРТ головного мозга, обнаружена ФКД передней поясной коры справа. Проведена нейрохирургическая резекция эпилептогенной зоны, гистологически подтверждено наличие ФКД IIb типа. При динамическом наблюдении в течение 9 мес приступы не возникали (исход оперативного лечения – класс I по Энгелю) [7].

Представляет интерес клинический случай, описанный Л Вивчаром с соавт., который определил локализационную ценность феномена «шапки жандарма» не только для мезиальных лобных областей, но и для островковой доли и области покрышки [10].

У 17-летнего подростка с помощью стерео-ЭЭГ было зарегистрировано 9 кратковременных фокальных моторных приступов без нарушения сознания, сопровождавшихся феноменом «шапка жандарма». По данным стерео-ЭЭГ, начало приступа локализовано в коре правого переднего островка больших полушарий. Хирургическая резекция правой лобной оперкулярной и передней островковой коры выполнена под электрокортикографическим контролем. Исход операции – IA класс по Энгелю. Заключение гистологического исследования – ФКД типа IIb [10].

Клинический случай, описанный И-Л Таном и др., также подтверждает локализационную ценность «иктального надувания губ» («ictal pouting») для определения эпилептогенного очага в лобной покрышке [11]: женщина 28 лет обратилась с жалобами на приступы, возникающие преимущественно во время сна, которые, со слов родственников, характеризовались опущением уголков рта вниз («как будто ей было действительно грустно и она собиралась заплакать») с последующим тоническим напряжением правой руки. В ряде случаев при пробуждении пациентка описывала предшествующую ауру в виде ощущения сдавливания в груди и неспособности говорить. Далее следовал короткий период постиктального возбуждения и плаксивость. Продолжительность приступов составляла менее минуты. Наблюдалась тенденция к серийности. За 11 дней у пациентки

зарегистрировано более 50 стереотипных фокальных приступов, сопровождавшихся феноменом «шапка жандарма». Ей проведена 3Т-МРТ головного мозга, которая выявила область кортикального утолщения глубоко в левой лобной покрышке, простирающуюся кзади на островок. Впоследствии была сделана интериктальная ФДГ-ПЭТ-томография, которая выявила очаговую область гипометаболизма, совпадающую с участком поражения на МРТ.

Таким образом, анализ клинических проявлений различных форм лобной эпилепсии имеет высокое значение для клиницистов с целью топографической верификации эпилептогенного очага и последующего успешного нейрохирургического лечения больных фармакорезистентной формой эпилепсии [6].

В связи с небольшим количеством публикаций в отечественной литературе клинических наблюдений пациентов с эпилептическими приступами, сопровождающимися такой семиологической особенностью, как «шапка жандарма», представляем наш клинический случай.

Клинический случай

Жалобы и анамнез:

Пациент Б., 21 год (правша), находился на лечении в неврологическом отделении ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России с жалобами на приступы с утратой сознания по типу замиранья, во время которых, со слов пациента, сводит мышцы лица в виде насильственной «обратной улыбки», может совершать жевательные, причмокивающие движения, нецеленаправленные размахивающие движения руками и ногами, иногда с уриной, возникающие в дневное время, а также приступы с утратой сознания, судорогами, прикусом языка, уриной и постприступной слабостью. На момент госпитализации частота фокальных приступов до 10 в неделю, с генерализацией – до 4–5 в мес.

Перинатальный анамнез отягощен – родовая травма головы с формированием кефалогематомы правой теменной кости. Фебрильные судороги, парасомнии – отрицает. Семейный анамнез по эпилепсии – у бабушки по материнской линии эпилептические приступы с 44 лет. ЧМТ, нейроинфекции – отрицает.

Считает себя больным с 2012 г. (11 лет), когда на фоне относительного благополучия впервые возник приступ с утратой сознания по типу замиранья и сведением мимических мышц в виде насильственной «обратной улыбки» с постприступной уриной. Был госпитализирован, выставлен диагноз: криптогенная эпилепсия. Рекомендован прием карбамазепина 400 мг/сут. На фоне терапии в течение 4 лет приступы не повторялись.

В 2017 г. на фоне приема карбамазепина приступы по типу замиранья с причмокиванием, «обратной улыбкой» и уриной возобновились. К врачу не обращался. В 2020 г. впервые развился приступ с утратой сознания, судорогами, прикусом губы, уриной. Дозировка карбамазепина была увеличена до 800 мг/сут, однако приступы повторялись с частотой до нескольких



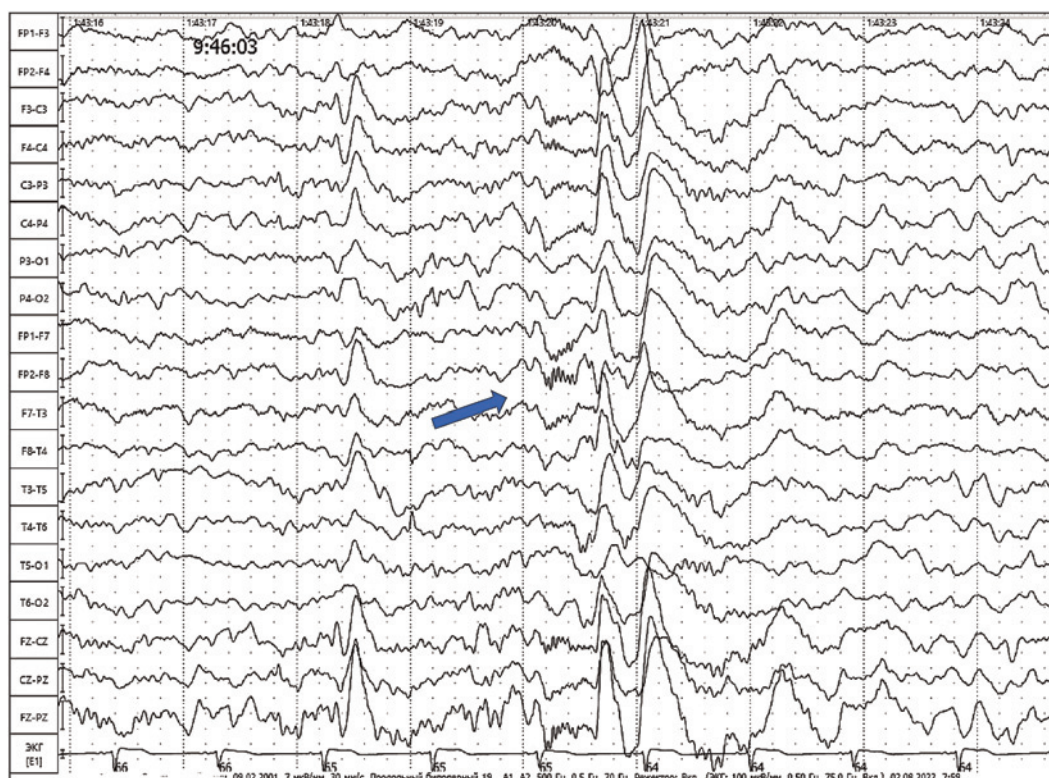


Рис. 1. Интериктальная ЭЭГ: во сне регистрируются региональные разряды быстрых полиспайков амплитудой до 20 мкВ, в ряде случаев накладывающиеся на дельта-волну, бифронтально с амплитудным акцентом в правой лобной и вертексных областях (паттерн «brushes»). Указанный паттерн имеет локализационное значение и с высокой вероятностью может быть ассоциирован с ФКД Пб типа в этом регионе

раз в неделю. Далее пациент неоднократно госпитализировался по поводу данного заболевания, проводилась коррекция противоэpileптической терапии без выраженного эффекта.

Фармакоанамнез: принимал карбамазепин 800 мг/сут, вальпроевую кислоту (доза неизвестна, отмена в связи с неэффективностью), бензобарбитал 300 мг/сут, окскарбазепин 1200 мг/сут, левитирацетам 1500 мг/сут.

На момент госпитализации принимал левитирацетам 1500 мг/сут, окскарбазепин 1200 мг/сут. На фоне терапии частота приступов от 2 до 6 в неделю.

Неврологический статус при поступлении:

Очаговой симптоматики не выявлено.

Видео-ЭЭГ мониторинг: В период госпитализации пациенту проведен продолженный видео-ЭЭГ мониторинг с включением дневного и ночного сна на фоне частичной отмены ПЭП с регистрацией приступов.

Интериктально: во сне зарегистрирована эпилептиформная активность, представленная:

- региональными разрядами быстрых полиспайков амплитудой до 20 мкВ, в ряде случаев накладывающихся на дельта-волну, в правой заднелобно-центральной области, периодически с распространением на левую лобную область, что трактуется в рамках паттерна «brushes» (рис. 1). Указанный паттерн, согласно данным литературы [12], имеет локализационное значение и с высокой вероятностью может быть ассоциирован

с фокальной кортикальной дисплазией в этом регионе (ФКД Пб типа);

- региональными разрядами спайк-, полиспайк-волна в правой лобно-височной области амплитудой до 100 мкВ;

- диффузными разрядами комплексов острая-медленная волна амплитудой до 140 мкВ.

Клинические события: в период бодрствования и во сне зарегистрировано 23 однотипных пароксизмов, клинически характеризовавшихся формированием «обратной улыбки» (Ictal pouting, «chapeau de gendarme») в виде симметричного устойчивого опускания губных спаек (рис. 2) в сочетании с заведением глаз вверх и дистонической установкой левой руки, в большинстве случаев с вокализациями и дальнейшим присоединением «педалирующих» движений правой ногой, «раскачивающих» движений тазом («pelvic thrusting»). Максимальная длительность пароксизмов – до 24 с. Уровень сознания не тестировался. В некоторых случаях отмечалась иктальная уринация.

По ЭЭГ первым клиническим проявлениям соответствовало появление диффузного уплощения биоэлектрической активности головного мозга с наложением низкоамплитудной бета-/альфа-активности в правой лобно-центрально-височной области «fast activity» (рис. 3). Гипермоторной фазе соответствовало формирование диффузной дельта-активности с включением спайк-волновой активности в передних отведениях



Рис. 2. Снимок экрана видеозаписи во время приступа. Симметричное, продолжительное (> 5 с) опущение уголков рта и поджимание подбородка во время приступа – иктальный феномен «шапка жандарма» или «иктальное надувание губ» («ictal pouting»)

(рис. 4). В постприступном периоде в части случаев отмечалась дезорганизация фона диффузной медленно-волновой активностью с амплитудным акцентом в правой лобно-передневисочной области.

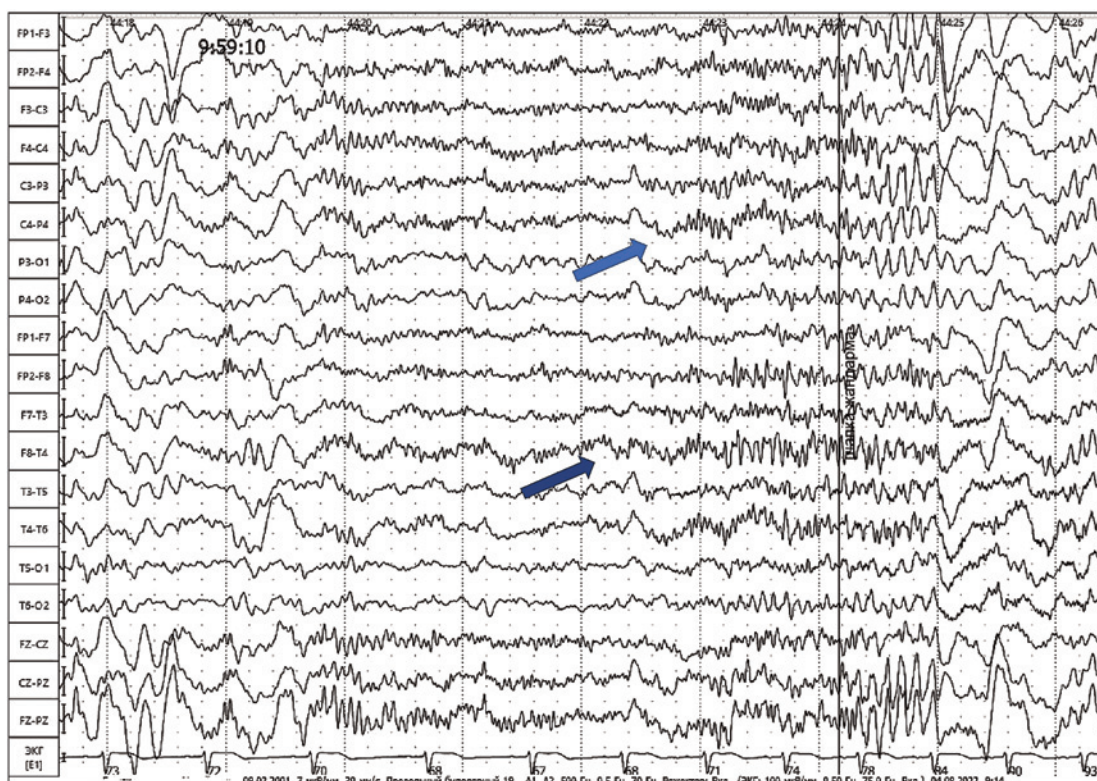


Рис. 3. Иктальная ЭЭГ. Начало приступа. На ЭЭГ регистрируется диффузное уплощение биоэлектрической активности головного мозга с наложением низкоамплитудной бета-/альфа-активности в правой лобно-центрально-височной области («fast activity»)

Учитывая клинико-электроэнцефалографические корреляты, данные пароксизмальные события трактованы в рамках фокальных тонических приступов (с поздним гипермоторным компонентом).

Зона начала приступа: не определяется (диффузный паттерн).

Региональный акцент в структуре иктального паттерна: правая лобно-центрально-височная область.

Значимые латерализационные и локализационные симптомы:

- иктальное «надувание губ» (Ictal pouting, «chapeau de gendarme») – локализационный симптом, описанный у пациентов с лобной эпилепсией (с вовлечением мезиальных лобных областей, особенно передней поясной коры, инсулы и ее покрывающей);

- формирование дистонической установки левой руки указывает на реализацию приступа из правого полушария;

- поздняя гипермоторная фаза («педалирующие движения» правой ногой, «pelvic thrusting») – слабый локализационный симптом, указывающий на вовлеченность лобных отделов;

- иктальная уринация может свидетельствовать о реализации приступа из недоминантного полушария (у данного пациента – правого).

MPT головного мозга:

По данным МРТ головного мозга по эпипротоколу (с индукцией поля 3,0 Тесла), в верхней лобной извилине правой лобной доли выявлена зона изменения



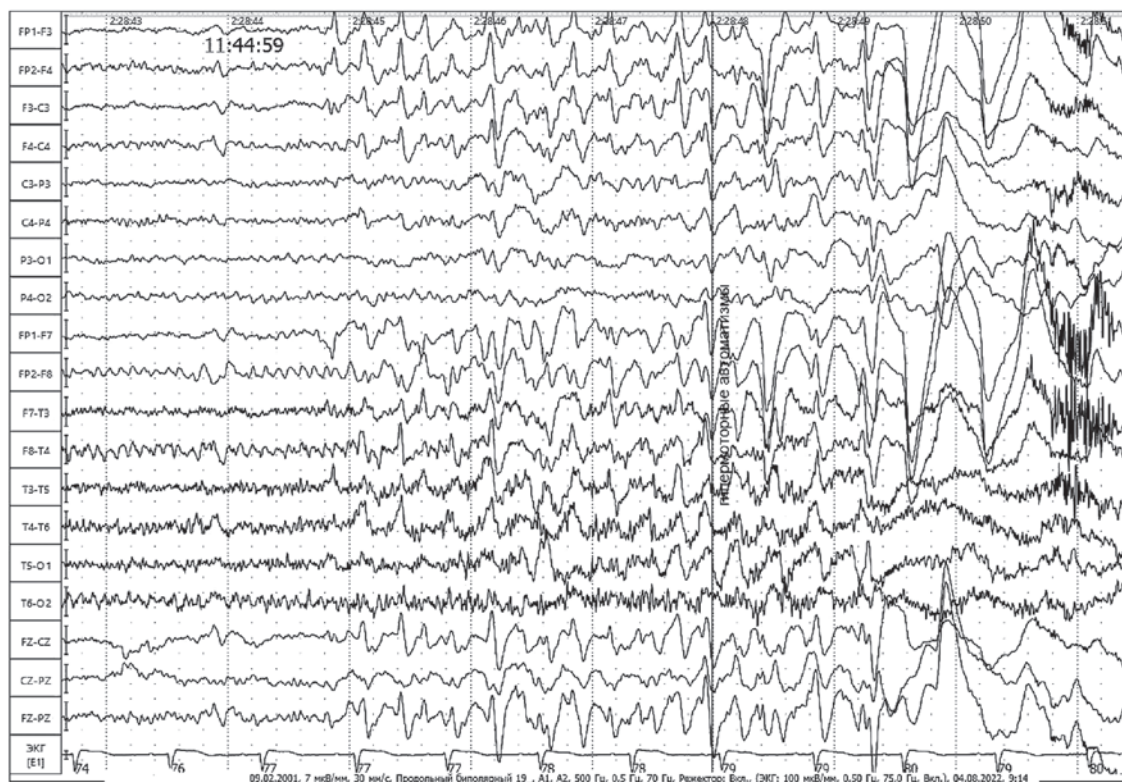


Рис. 4. Иктальная ЭЭГ. Формирование диффузной дельта-активности с включением комплексов спайк-волна в передних отведениях, что клинически соответствовало появлению гипермоторных автоматизмов

белого вещества, сливающаяся с контурами серого вещества, размерами $8 \times 7 \times 11$ мм с нечеткими контурами и «эффектом размывания»; аналогичная зона размерами $8 \times 18 \times 4,5$ мм выявлена в средней лобной извилине правой лобной доли, что может соответствовать фокальной кортикальной дисплазии (ФКД) (рис. 5).

Диагноз:

Основной: Структурная фокальная эпилепсия с фокальными моторными приступами с утратой сознания и билатеральными тонико-клоническими приступами серийного течения. Фармакорезистентная форма. Фокальная кортикальная дисплазия II типа в лобной области справа.

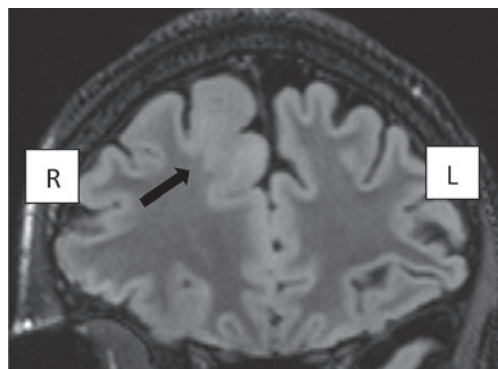


Рис. 5. МРТ головного мозга. Фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) правой лобной доли

Показания к нейрохирургическому лечению:

С учетом наличия ФКД по данным МРТ головного мозга, совпадающей с предполагаемой зоной начала приступов по данным продолженного видео-ЭЭГ мониторинга (правая лобно-центральная область), а также с учетом наличия фармакорезистентности, пациенту было показано хирургическое лечение.

Операция:

В нейрохирургическом отделении ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России выполнено микрохирургическое удаление фокальной кортикальной дисплазии медиальных отделов правой лобной доли с использованием нейронавигации, электрокортикографии и интраоперационного МРТ. Резекция выполнена в полном объеме. В послеоперационном периоде осложнений не было, эпилептических приступов не зарегистрировано. Пациент выписан на 7-е сутки.

Гистологическое заключение:

По данным гистологического заключения у пациента имела место фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) типа IIb (рис. 6).

Динамика состояния:

Через 3 мес пациент был повторно госпитализирован в неврологическое отделение с целью динамического наблюдения. На момент госпитализации жалоб активно не предъявлял, приступов за истекший период не отмечал.

Видео-ЭЭГ мониторинг в динамике:

По данным проведенного дневного видео-ЭЭГ мониторинга с включением дневного сна в период бодр-

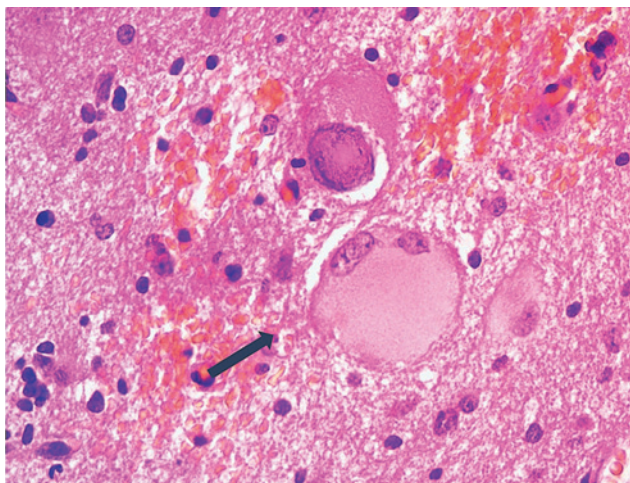


Рис. 6. Гистологическое исследование. На гистологическом срезе видны баллонные клетки, характерные для ФКД IIb типа

ствования и во сне зарегистрировано продолженное полиморфное замедление в правой лобно-центральной области невысокой амплитуды, что трактуется в рамках брешь-эффекта или органических изменений вещества головного мозга (рис. 7). Эпилептиформной активности не выявлено. Эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано.

Терапия:

Пациенту даны рекомендации по постепенному снижению дозировок противоэпилептических препаратов.

Обсуждение

Описанный клинический случай представляет интерес по нескольким причинам.

Во-первых, такие иктальные клинические проявления, как «шапка жандарма» встречаются в клинической практике врача-эпилептолога, врача функциональной диагностики не часто и могут быть упущены при анализе характера приступов, определении локализации эпилептогенного очага и постановке диагноза.

Во-вторых, проанализировав и сопоставив полученные данные и данные литературы, мы получили подтверждение локализационной значимости данного клинического феномена, используя методы нейровизуализации – ЗТ-МРТ головного мозга, нейрофизиологии – продолженный видео-ЭЭГ мониторинг с регистрацией приступов и анализом результатов до и после нейрохирургического лечения, гистологического исследования. Стоит отметить, что отсутствие приступов у пациента в течение 3 мес после оперативного лечения, отсутствие эпилептиформной активности и типичных-ЭЭГ паттернов приступов по результатам проведенного видео-ЭЭГ мониторинга в динамике является важным маркером точности определения локализации эпилептогенного очага.

В-третьих, значимость феномена «иктального надувания губ» не ограничивается только лишь его локализационной ценностью, но и играет важную роль в дифференциальной диагностике между лобной эпилепсией и психогенными неэпилептическими приступами, которые часто ошибочно диагностируются как эпилепсия. Кроме того, подобные клинические прояв-

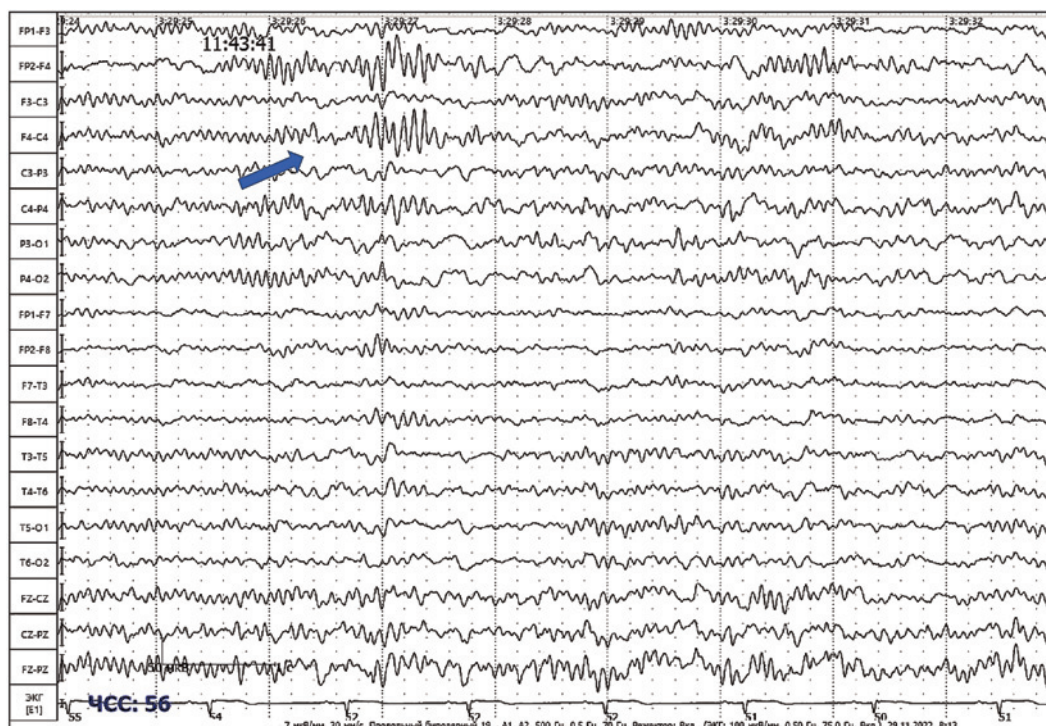


Рис. 7. Интериктальная ЭЭГ. Во сне зарегистрировано продолженное полиморфное замедление в правой лобно-центральной области невысокой амплитуды (трактуется в рамках брешь-эффекта)



ления могут быть восприняты окружающими как эмоциональные или поведенческие нарушения не связанные с эпилепсией.

Описанный выше клинический случай является ярким доказательством значимости клинического феномена «шапка жандарма» («иктального надувания губ») в диагностике лобных эпилепсий как важного локализационного знака эпилептогенного очага (чаще фокальной кортикальной дисплазии IIb типа) в мезиальных лобных областях.

Заключение

Наше клиническое наблюдение показывает, что четкое понимание семиологических особенностей разных типов приступов, несмотря на наличие современных методов нейровизуализации, имеет важное значение не только для своевременности и правильности постановки диагноза, но и для определения показаний к нейро-

хирургическому лечению больных с фармакорезистентной формой эпилепсии, таким образом влияя на исход лечения пациента в целом.

Это подтверждает ключевую роль видео-ЭЭГ мониторинга как основного метода регистрации пароксизмальных событий, их дифференциальной диагностики, локализации патологических изменений коры головного мозга путем оценки клинико-электроэнцефалографических коррелятов, определения показаний к нейрохирургическому лечению.

Описанный выше клинический феномен «шапка жандарма» имеет высокое локализационное значение для определения эпилептогенного очага в мезиальных лобных областях, островковой доле и ее покрывке. В ряде случаев, при отрицательных результатах МРТ головного мозга, отсутствие зоны начала приступа по ЭЭГ, «шапка жандарма» может быть единственным клиническим признаком, позволяющим провести дифференциальный диагноз между эпилептическим приступом и пароксизмальными состояниями неэпилептического генеза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Patrikelis P, Giovagnoli AR, Messinis L, Fasilis T, Malefaki S, Verentzioti A, Stefanatou M, Alexoudi A, Korfiatis S, Mitsikostas DD, Kimiskidis V, Gatzonis S. Understanding frontal lobe function in epilepsy: Juvenile myoclonic epilepsy vs. frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2022 Sep; 134: 108850. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108850>
2. Beleza P, Pinho J. Frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci.* 2011 May; 18 (5): 593–600. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.08.018>
3. Zhang C, Zhao BT, McGonigal A, Hu WH, Wang X, Shao XQ, Ma YS, Zhang JG, Zhang K. Superior Frontal Sulcus Focal Cortical Dysplasia Type II: An MRI, PET, and Quantified SEEG Study. *Front Neurol.* 2019 Dec; 3; 10: 1253. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01253>
4. Bonelli SB, Lurger S, Zimprich F, Stogmann E, Assem-Hilger E, Baumgartner C. Clinical seizure lateralization in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Mar; 48 (3): 517–23. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00943.x>
5. Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, Roberts DW, Rhodes HC, Williamson PD. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery. *Epilepsia.* 2000 Sep; 41 (9): 1139–52. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00319.x>
6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ; 2019: 435. [Karlova VA. Epilepsy in children and adults, men and women. Handbook for physicians. Moscow: Meditsina, 2019 (in Russ)].
7. Koc G, Bek S, Gokcil Z. Localization of ictal pouting in frontal lobe epilepsy: A case report. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017 Apr; 22; 8: 27–30. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2017.04.003>
8. Souirti Z, Landré E, Mellerio C, Devaux B, Chassoux F. Neural network underlying ictal pouting («chapeau de gendarme») in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014 Aug; 37: 249–57. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.07.009>
9. Rüscher CT, Bölsterli BK, Carosio C, Ramantani G. Chapeau de gendarme in a toddler points to focal epilepsy originating from the subcentral gyrus. *Epileptic Disord.* 2021 Apr 1; 23 (2): 412–418. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1281>
10. Wiwchar LD, Hader W, Pauranik A, Joseph JT, Appendino JP. Focal seizures associated with the chapeau de gendarme sign or ictal pouting of insular origin. *Epilepsy Behav Rep.* 2019 Nov 15; 12: 100347. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2019.100347>
11. Tan YL, Mühlhofer W, Knowlton R. Pearls and Oysters: The chapeau de gendarme sign and other localizing gems in frontal lobe epilepsy. *Neurology.* 2016 Sep 6; 87 (10): e103-5. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003058>
12. Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Brammerio M, Russo GL, Mai R, Deleo F, Francione S, Nobili L, Spreafico R. Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD. *Epileptic Disord.* 2012 Sep; 14 (3): 257–66. <https://doi.org/10.1684/epd.2012.0525>

Поступила: 20.09.2023

Принята к опубликованию: 21.10.2023

Received: 20.09.2023

Accepted for publication: 21.10.2023

Сведения об авторах

Бурд Сергей Георгиевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Рублева Юлия Владимировна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>

Бокитко Татьяна Алексеевна – врач функциональной диагностики, врач-невролог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4753-1170>

Волокитин Владимир Витальевич – врач функциональной диагностики ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8397-9650>

Пантина Нина Владимировна – младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>

Богомазова Мария Александровна – врач-невролог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5229-6558>.

Ковалева Ирина Ивановна – младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>

Юрченко Анна Владимировна – врач-невролог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>

Джафаров Виджай Маисович – врач-нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5337-8715>

Кордонская Ольга Олеговна – к. м. н., врач-нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0432-2915>

Суворов Андрей Юрьевич – к. м. н., доцент кафедры медицинской реабилитации ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ученый секретарь ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-4901-2208>

Таирова Раиса Таировна – заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>.

About the authors

Sergey G. Burd – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow, Russia), Head of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Yulia V. Rubleva – PhD, senior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases, Head of the Department of Neurology of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>

Tatyana A. Bokitko – functional diagnostics doctor of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-4753-1170>

Vladimir V. Volokitin – functional diagnostics doctor, junior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-8397-9650>

Nina V. Pantina – junior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>

Maria A. Bogomazova – neurologist of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-5229-6558>

Irina I. Kovaleva – junior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>

Anna V. Yurchenko – neurologist of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>

Vidgay M. Dzhaifarov – neurosurgeon of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-5337-8715>

Olga O. Kordonskaya – PhD, neurosurgeon of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0003-0432-2915>

Andrey Yu. Suvorov – PhD, Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University, Scientific Secretary of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0003-4901-2208>

Raisa T. Tairova – Deputy Director for Medical Work, Chief Physician of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia (1–10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>.



Subclinical generalized epileptiform activity on EEG: is therapy always necessary?

IA ZHIDKOVA, AB KOJOKARU,
PN VLASOV

¹ Yevdokimov Moscow State University of
Medicine and Dentistry, Moscow

² St. Luka Clinic and Institute of Child
Neurology and Epilepsy, Moscow

³ Central State Medical Academy of the
Presidential Administration of the Russian
Federation, Moscow

⁴ Burnasyan Federal Medical Biophysical
Center, Federal Medical Biological Agency
of Russia, Moscow

Certain difficulties in the use of EEG in epileptology are due to the fact that epileptiform activity in some cases is observed in patients with neurological disorders who do not suffer from epilepsy, as well as in 1–3% of apparently healthy adults and up to 7–10% of children and adolescents. Aim of our study to determine the management strategy of patients with subclinical generalized epileptiform activity on EEG. Description and analysis of own clinical cases of patients with generalized subclinical epileptiform activity on EEG and various clinical manifestations are presented. Clinical cases of patients with a single unspecified onset tonic-clonic seizure, genetic generalized epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy with rare myoclonic seizures, recurrent ischemic stroke and generalized epileptiform activity on EEG, as well as juvenile myoclonic epilepsy at the stage of clinical drug remission and persistent epileptiform activity on EEG were analyzed. The results of video-EEG monitoring, in which discharges of subclinical generalized epileptiform activity were recorded in all patients, are presented. The management strategy of each patient was analyzed, and treatment recommendations were given.

Generalized subclinical epileptiform activity on EEG can be detected not only in patients with generalized epilepsy, but also in a number of cases in clinically healthy individuals, which may be due to genetic predisposition and requires dynamic observation by a neurologist-epileptologist. The most informative and sensitive test method for detection of subclinical epileptiform activity is video-EEG monitoring with sleep recording.

Keywords: subclinical generalized epileptiform activity, management strategy, video-EEG monitoring, generalized epilepsy

Conflicts of interests. The authors declare the absence of possible conflicts of interests.

” For citation: Zhidkova IA, Kojokaru AB, Vlasov PN. Subclinical generalized epileptiform activity on EEG: is therapy always necessary? Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov. 2024; 2 (1): 36–45. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.004>

Субклиническая генерализованная эпилептиформная активность на ЭЭГ: всегда ли необходима терапия?

И.А. ЖИДКОВА^{1, 2}, А.Б. КОЖОКАРУ^{3, 4}, П.Н. ВЛАСОВ¹

¹ ФГБОУ московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова (127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Россия)

² Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (119571, Москва,
ул. Академика Анохина, д. 9, Россия)

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента
Российской Федерации» (121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, с. 1А)

⁴ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России (123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23)

РЕЗЮМЕ Определенные трудности использования ЭЭГ в epileptологии обусловлены тем, что эпилептиформная активность в ряде случаев наблюдается у пациентов с неврологическими расстройствами, не страдающих эпилепсией, а также у 1–3% практически здоровых взрослых и до 7–10% детей и подростков. Исследование имело цель определить тактику ведения пациентов с наличием субклинической генерализованной эпилептиформной активности на ЭЭГ на основании анализа собственных клинических случаев пациентов с генерализованной субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ и различными клиническими проявлениями. Проанализированы клинические случаи пациентов с единственным тонико-клоническим приступом с неуточненным началом; генетической генерализованной эпилепсией; юношеской миоклонической эпилепсией с редкими миоклоническими приступами; повторным ишемическим инсультом и генерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, а также юношеской миоклонической эпилепсией в стадии клинической медикаментозной ремиссии и персистирующей эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Представлены результаты видео-ЭЭГ-мониторинга, на которых у всех пациентов были зарегистрированы разряды субклинической генерализованной эпилептиформной активности. Проанализирована тактика ведения каждого пациента, даны рекомендации по лечению.

Генерализованная субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ может выявляться не только у пациентов с генерализованной эпилепсией, но и в ряде случаев у клинически здоровых лиц, что может быть обусловлено генетической предрасположенностью и требует динамического наблюдения невролога-эпилептолога. Наиболее информативным и чувствительным методом исследования для выявления субклинической эпилептиформной активности является видео-ЭЭГ мониторинг с регистрацией сна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: субклиническая генерализованная эпилептиформная активность, тактика ведения, видео-ЭЭГ-мониторинг, генерализованная эпилепсия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

” Для цитирования: Жидкова И.А., Кожокару А.Б., Власов П.Н. Субклиническая генерализованная эпилептиформная активность на ЭЭГ: всегда ли необходима терапия? Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2 (1): 36–45. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.004>

Актуальность

В клинической практике встречаются ситуации, когда пациентам назначают противоэpileптические препараты (ПЭП) в связи с выявленной эpileптической активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) без клинических проявлений эpileптических приступов (ЭП). Как правило такая тактика аргументируется профилактическим назначением лечения, что категорически недопустимо. «До тех пор, пока эpileптическая активность не захватывает системы мозга, активность которых явно связана с сознанием, психикой, вегетативными системами или моторным поведением, состояние не может считаться эpileпсией» [1].

Определенные трудности использования ЭЭГ в эpileптологии обусловлены тем, что эpileптическая активность в ряде случаев наблюдается у пациентов с неврологическими расстройствами, не страдающих эpileпсией, а также у 1–3% практически здоровых взрослых и до 7–10% детей и подростков [1, 2]. Данная находка в ЭЭГ может быть связана с генетической предрасположенностью этих лиц, однако далеко не всегда у них в дальнейшем развиваются эpileптические приступы. Кроме того, у больных с заведомо неэpileптическими приступами эpileптическая активность встречается в интериктальной ЭЭГ в 20–40% случаев [1, 2, 3].

Генерализованные комплексы «пик – медленная волна» выявляются примерно у 10% родителей и 35% других членов семьи пациентов с тонико-клоническими приступами и генерализованной эpileптической активностью на ЭЭГ [4]. У 2% взрослых в популяции без эpileптических приступов запись ЭЭГ во сне обнаруживает эpileптические разряды [5], а также фотопароксизмальную реакцию [6].

Эpileптическая активность в виде диффузных и мультирегиональных пиков, острых волн может обнаруживаться у пациентов с метаболическими энцефалопатиями без эpileптических приступов – при диализной деменции, гипокальциемии, уремии и печеночной энцефалопатии, эклампсии, тиреотоксикозе, энцефалопатии Хашимото [4, 7]. У данной категории пациентов эpileптические приступы могут развиваться, но далеко не всегда. У 8–9% пациентов с хронической почечной недостаточностью были зарегистрированы генерализованные эpileптические разряды [4]. Некоторые препараты, такие как хлорпромазин, литий и клозапин, особенно в высоких дозах, могут провоцировать появление эpileптической активности. Отмена барбитуратов у пациентов без эpileпсии иногда может привести к появлению генерализованных эpileптических разрядов и фотопароксизмального ответа на ЭЭГ [4, 5].

Генерализованные спайк-волновые разряды на ЭЭГ являются характерным признаком генерализованной эpileпсии. В клинически очевидных случаях генерализованные разряды вызывают различные типы генерализованных приступов: миоклонические, атонические, тонические, тонико-клонические, миоклонико-тонико-клонические приступы, абсансы.

Обратимся к дефинициям, которые нам предлагают современные отечественные руководства по терминологии

в отношении «субклинической генерализованной эpileптической активности».

Под термином «генерализованный (Generalized)» подразумевают:

1) ЭЭГ активность, распространяющуюся на все области головы, как правило, с лобным, редко – с затылочным преобладанием.

2) Билатеральные разряды, появляющиеся достаточно симметрично и синхронно над гомологичными регионами головы. Например, генерализованные эpileптические приступы определяют как исходящие из начальной точки с быстрым вовлечением билатерально расположенных сетей. Термин «генерализованный» по-прежнему используют для описания типов приступов и эpileптических синдромов, хотя ни один приступ не охватывает весь мозг одновременно [8].

Вторичная билатеральная синхронизация (Secondary bilateral synchrony): распространение первоначально регионального или фокального разряда на оба полушария [8].

Разряд генерализованный эpileптический – электроэнцефалографический пароксизм, имеющий в скальповой ЭЭГ билатеральный синхронный и симметричный характер [9]. ЭЭГ-паттерны приступа, которые не сопровождаются клиническими эpileптическими проявлениями, называют *электрографическими субклиническими приступами* [9].

Цель: определить тактику ведения пациентов с наличием субклинической генерализованной эpileптической активности на ЭЭГ.

У пациентов было получено информированное согласие на публикацию данных из истории болезни.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент М., мужчина, 19 лет с единственным тонико-клоническим приступом с неуточненным началом от 25.02.2023 г.

Анамнез: наследственность по эpileпсии не отягощена. Ранний анамнез без особенностей.

25.02.2023 г. впервые в жизни мать обнаружила сына без сознания, лежащим в кровати на левом боку: «хрипел, шумно дышал», отмечались тонико-клонические судороги в конечностях, длительностью 3–4 мин. После приступа – сонливость, невнятная речь, амнезия приступа. Госпитализирован в больницу по месту жительства с диагнозом: «впервые возникший пароксизмальный эпизод от 25.02.2023». Факторы провокации и другие типы приступов отрицает.

Результаты ночного видео-ЭЭГ мониторинга: основной ритм соответствует возрасту. Сон модулирован на фазы и стадии. Физиологические паттерны сна устойчиво выражены. В бодрствовании и во время сна, высоким индексом представленности зарегистрирована генерализованная билатерально-синхронная пик-волновая активность, частотой 3–3,5 Гц, носящая субклинический характер. Фрагменты видео-ЭЭГ мониторинга клинического случая 1 представлены на рис. 1 и 2.

Тактика: учитывая высокий индекс генерализованной эpileптической активности на ЭЭГ в бодрство-



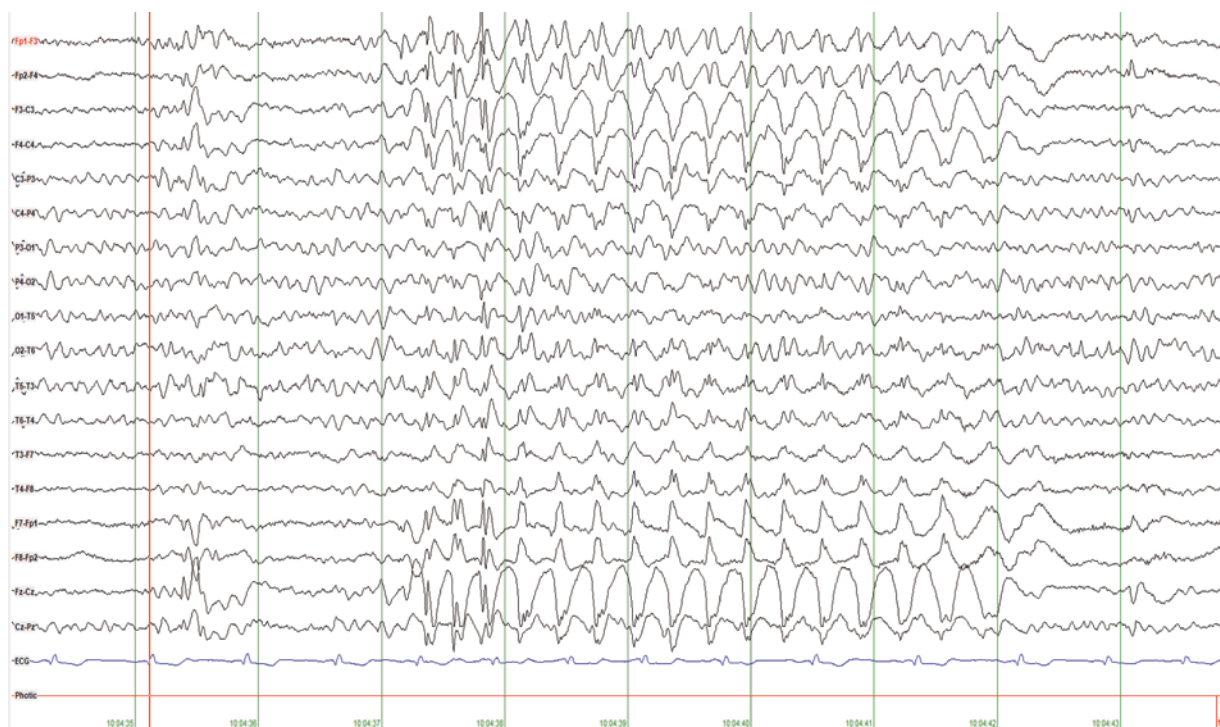


Рис. 1. Клинический случай – 1. М., 19 лет. Видео ЭЭГ – 1 (бодрствование). Разряд субклинической генерализованной эпилептиформной активности (спайк-волна 3 Гц), 5 с

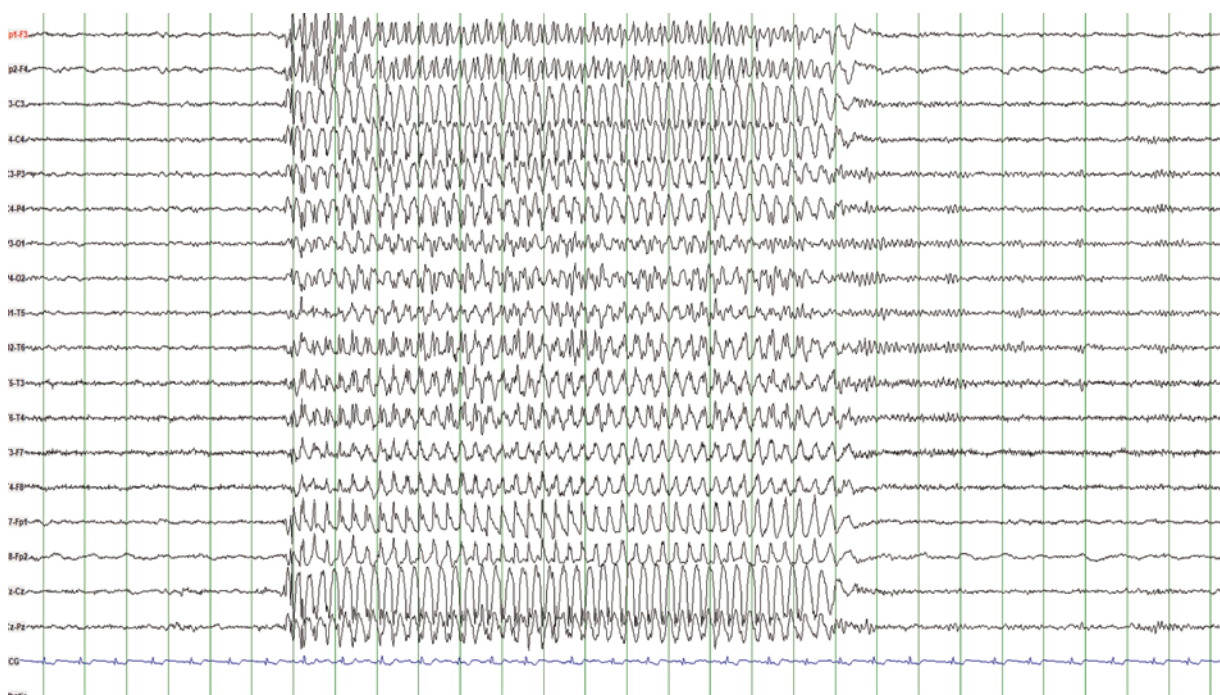


Рис. 2. Клинический случай – 1. М., 19 лет. Видео-ЭЭГ 2 (фрагмент ночного сна). По ходу 1-й стадии сна разряд субклинической генерализованной эпилептиформной активности пик-полипик-волна, продолжительностью 14 с (скорость записи 30 мм/с)

вании и во сне (корреляты типичных абсансов), нельзя исключить «фантомные» абсансы у данного пациента. Требуется дальнейшее наблюдение.

Даны рекомендации по соблюдению режима: достаточный сон, исключение употребления алкоголя и по-

вторное видео-ЭЭГ исследование через 2–3 мес. В случае подтверждения фантомных абсансов с пациентом будет обсужден вопрос о назначении препаратов вальпроевой кислоты (ВК) с последующим контролем видео-ЭЭГ мониторинга на фоне лечения.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Т., женщина, 31 года, обратилась с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, подавленное настроение, беспокойство, тревогу, кошмарные сновидения.

Анамнез: наследственность по эпилепсии не отягощена. Ранний анамнез без особенностей. Дебют заболевания в 10 лет в виде кратковременных изменений сознания, во время которых не вступала в контакт, частотой 2–3 раза в месяц. Была назначена ВК 1000 мг/сут, на фоне которой приступы регрессировали. Иногда отмечает «подергивания» век с закатыванием глаз вверх, как на фоне лечения ПЭП, так и без терапии. В 2012 г. была попытка перехода на альтернативную монотерапию левитирацетамом (ЛЕВ), прием которого сопровождался плохой переносимостью в виде диспептических явлений, головокружения несистемного характера, в связи с чем вновь вернулась к ВК с длительным повышением, которую принимала до 2017 г., затем пациентка самостоятельно отменила лечение. Иногда отмечает вздрагивания при засыпании. ПЭП не принимает с 2017 г. В сентябре 2019 г. после употребления алкоголя развился генерализованный судорожный приступ (единственный). Начало – с ощущения закатывания глаз вверх. В январе 2023 г. пережила сильный стресс. Консультирована в апреле 2023 г.

Результаты ночного видео-ЭЭГ мониторинга от 2020 г. (без ПЭП): в бодрствовании и во сне низким индексом регистрируется эпилептиформная активность бифронтально-центрально-темпорально. Во время утреннего бодрствования однократно на фоне бифронталь-

но-центрально-темпорального разряда пик-полипик-волн отмечалось трепетание век, расцененное как эпилептический миоклонус век с генерализованным началом.

Ночной видео-ЭЭГ мониторинг от 2023 г. (без ПЭП): в бодрствовании низким индексом зарегистрированы единичные спайки, острые волны, пик-волны, комплексы острая-медленная волна бифронтально-центрально-темпорально амплитудой до 70 мкВ. Во сне на единичных эпохах записи регистрируются спайки, комплексы полипик-волна в центрально-теменных отведениях, амплитудой до 70 мкВ. Эпилептических приступов не зарегистрировано.

Диагноз: эпилептический миоклонус век. Ситуационно обусловленное депрессивное расстройство.

Рекомендации: 1. Целесообразно воздержаться от противозипилептической терапии при соблюдении режима. 2. Консультация психиатра (коррекция эмоциональных нарушений). 3. Видео-ЭЭГ мониторинг в динамике один раз в 6–12 мес. 5. Повторная консультация через 1 год либо при необходимости.

Фрагмент видео-ЭЭГ мониторинга пациентки Т. клинического наблюдения № 2 представлен на рис. 3.

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка С., женщина, 28 лет.

Анамнез: наследственность по эпилепсии не отягощена. Ранний анамнез без особенностей. Дебют заболевания в 13–14 лет с миоклоний в руках. Через 1 год развился генерализованный тонико-клонический приступ (ГТКП). Назначена монотерапия ВК, затем ЛЕВ

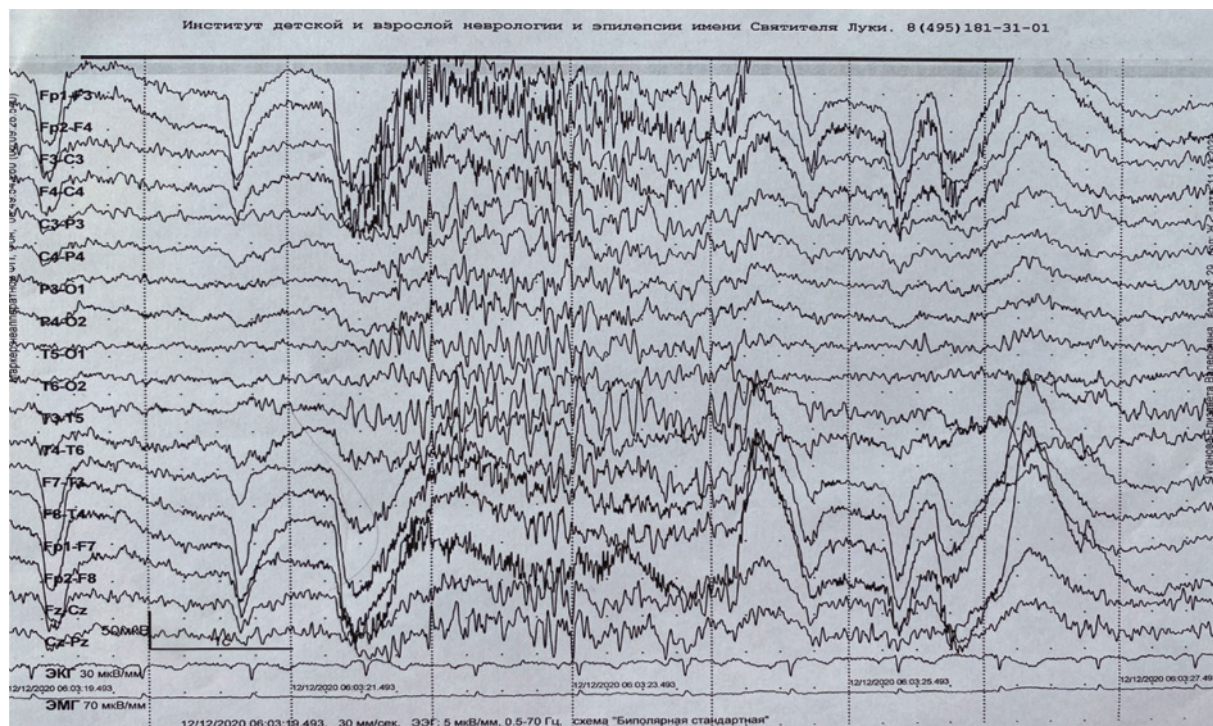


Рис. 3. Клиническое наблюдение – 2. Пациентка Т., 31 год. Во время утреннего бодрствования однократно на фоне бифронтально-центрально-темпорального разряда пик-полипик-волн отмечалось трепетание век, расцененный как эпилептический миоклонус век с генерализованным началом



Субклиническая генерализованная эпилептиформная активность на ЭЭГ: всегда ли необходима терапия?



Рис. 4. Клиническое наблюдение – 3. Пациентка С., 28 лет. Видео-ЭЭГ мониторинг (фрагмент пробуждения). Зарегистрирован короткий субклинический генерализованный разряд пик-полипик-волн 3,5–4,5 Гц длительностью 1,5 секунды

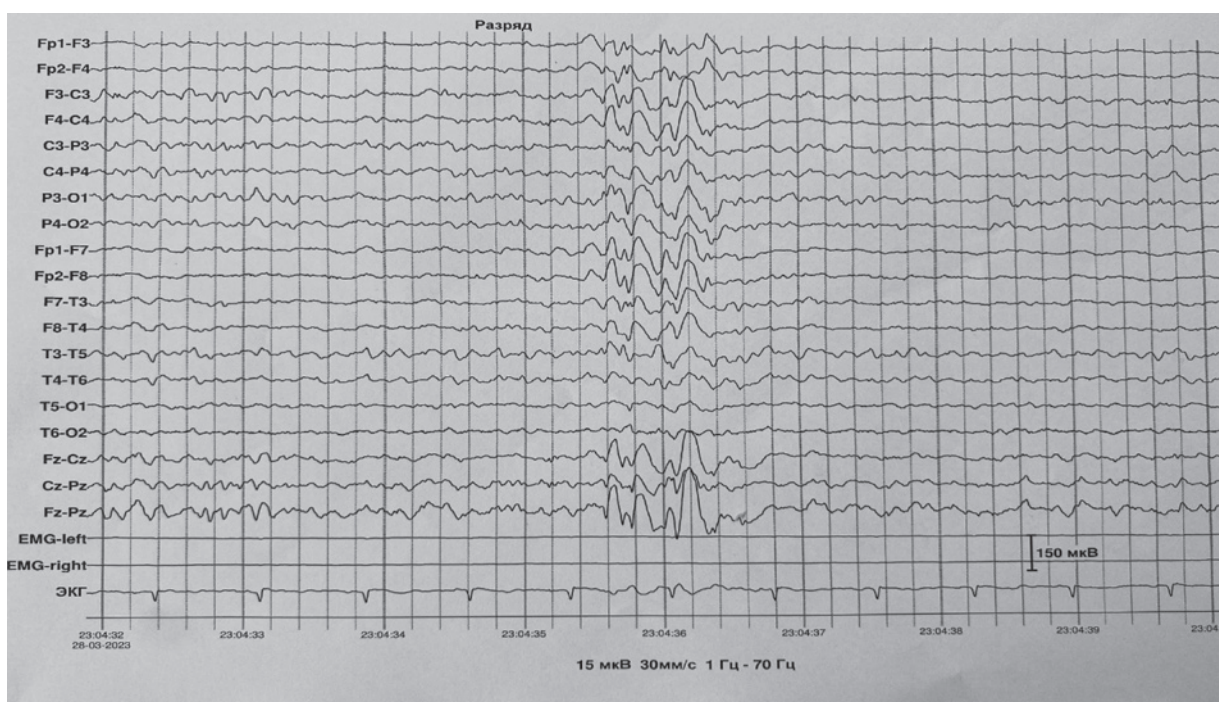


Рис. 5. Клиническое наблюдение – 3. Пациентка С., 28 лет. Фрагмент видео-ЭЭГ мониторинга 1-й стадии медленноволнового сна. Короткий генерализованный разряд редуцированной пик-волновой активности

1500 мг/с. Судорожных приступов не было с 2011 года. Доза ЛЕВ снижена до 1000 мг/с. Очень редко бывают единичные миоклонии в руках после недосыпания, которые не влияют на качество жизни пациентки.

Ночное видео-ЭЭГ от 2023 г. в бодрствовании и во сне регистрирует эпилептиформную активность в

виде генерализованных разрядов пик-полипик-волн 3,5–4,5 Гц длительностью до 2,5 с, низким индексом, без клинических проявлений.

Диагноз: ювенильная миоклоническая эпилепсия с редкими миоклоническими приступами и ГТКП в анамнезе.

Тактика: в связи с отсутствием судорожных приступов на протяжении 12 лет, наличием редких провоцируемых миоклонических приступов, не влияющих на качество жизни пациентки, целесообразно продолжить снижение дозы ЛЕВ до 750 мг/с под контролем видео-ЭЭГ мониторинга с последующей консультацией через 1 год.

Примеры видео-ЭЭГ мониторинга пациентки С. клинического наблюдения № 3 представлены на рис. 4 и 5.

Клиническое наблюдение № 4

Пациентка Ж., 62 г., обследовалась для проведения медико-социальной экспертизы.

Анамнез: наследственность по эпилепсии не отягощена. Какие-либо пароксизмальные состояния на протяжении жизни отрицает. Работает бухгалтером. В 2018 г. перенесла ишемический инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне с последующим регрессом неврологической симптоматики. 02.04.23 во время разговора по телефону сын заметил у пациентки нарушение речи, в связи с чем она была госпитализирована. При поступлении проведена МРТ головного мозга. Заключение: «МР – картина острого ишемического инсульта в области правой лобной покрышки; микроангиопатия (Fazekas-3) с постишемической кистозно-глиозной трансформацией в правом полушарии мозжечка на фоне смешанной атрофии головного мозга; МР – признаки снижения кровотока в прекоммуникационном сегменте левой передней мозговой артерии».

Основной диагноз (из выписки): острое повторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии от

02.04.23 г. Умеренная дизартрия. Умеренный вестибуло-атактический синдром.

Фоновые заболевания: постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. Гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., риск ССО – 4. Сахарный диабет 2-типа.

Результаты видео-ЭЭГ мониторинга: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. В бодрствовании зарегистрированы короткие разряды субклинической генерализованной эпилептиформной активности, продолжительностью 2–5 с. Сон модулирован на стадии. Физиологические паттерны устойчиво выражены. За время исследования эпилептических приступов не зарегистрировано.

Тактика/рекомендации: 1. Соблюдение режима сна и бодрствования, наблюдение. 2. Целесообразно воздержаться от противосудорожной терапии при соблюдении режима. 3. Дневной видео-ЭЭГ мониторинг (включая сон) в динамике один раз в 6–12 мес. 5. Повторная консультация через 6–12 мес.

Пример видео-ЭЭГ мониторинга пациентки Ж. клинического наблюдения № 4 указан на рис. 6.

Клиническое наблюдение № 5

Пациент М., мужчина, 40 лет, наблюдается с клиническим диагнозом: юношеская миоклоническая эпилепсия. Медикаментозная ремиссия с 2016 г.

Анамнез: наследственность по эпилепсии не отягощена. Фебрильные приступы отрицает. Дебют заболевания в 18 лет, когда утром после пробуждения впервые развился ГТКП, также отмечались редкие миоклонические подергивания туловища и конечностей

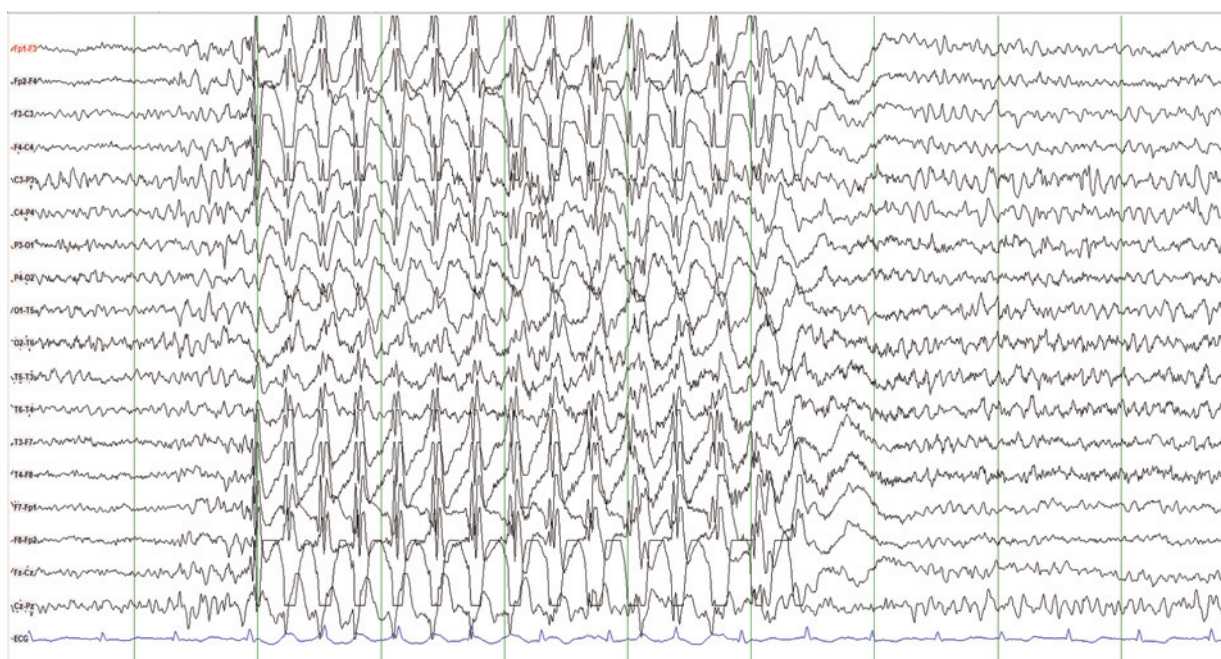


Рис. 6. Клиническое наблюдение – 4. Пациентка Ж., 62 года. Фрагмент видео-ЭЭГ мониторинга в состоянии бодрствования (разряд субклинической генерализованной эпилептиформной активности)



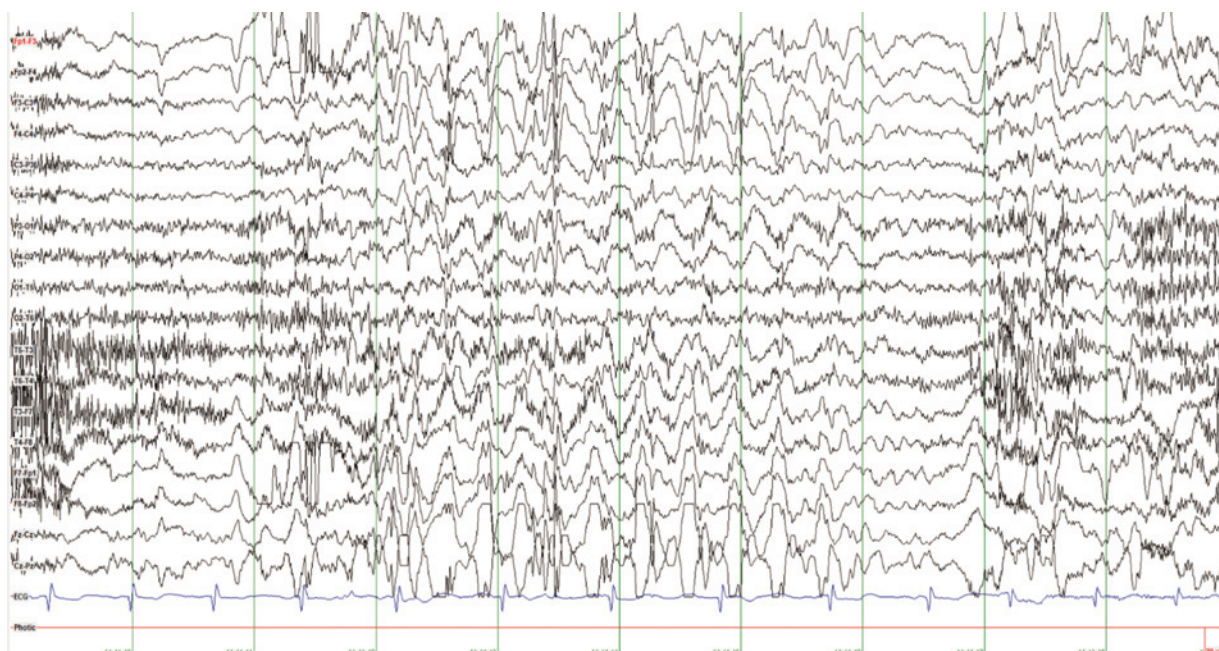


Рис. 7. Клиническое наблюдение – 5. Пациент М., 40 лет. Видео-ЭЭГ мониторинг в состоянии бодрствования: разряд субклинической генерализованной эпилептиформной активности в виде пик-полипик-волн 3 Гц, продолжительностью 5 с

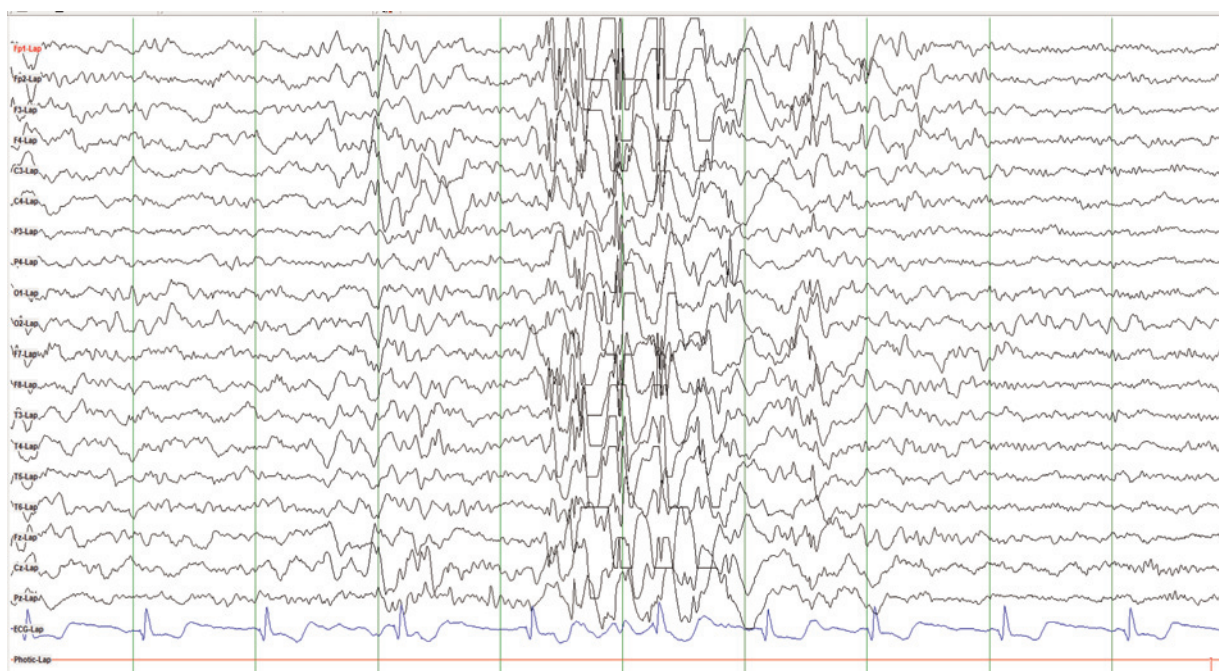


Рис. 8. Клиническое наблюдение – 5. Пациент М., 40 лет. Фрагмент видео-ЭЭГ мониторинга в состоянии сна: разряд субклинической генерализованной эпилептиформной активности пик-полипик-волн, 2 с

(преимущественно верхних), наличию которых не придавал значения. Стартовая терапия карбамазепином 400 мг/сут, на фоне лечения которым приступов не было в течение 2 лет. Затем приступы стали повторяться и учащаться до 2–3 раз в мес. С 2015 г. коррекция лечения: комбинация ЛЕВ 1500 мг/сутки и ВК 600 мг/сут, на фоне которых наступила клиническая медикаментозная ремиссия, продолжающаяся по настоящее время.

Видео-ЭЭГ мониторинг от 2022 г.: основной ритм соответствует возрасту. Сон модулирован на стадии. Физиологические паттерны Non-REM сна устойчиво выражены. В бодрствовании и по ходу сна средним индексом зарегистрированы короткие разряды генерализованной и диффузной эпилептиформной активности, с переменным зональным акцентом в лобных или в задних отделах полушарий, переменной латерализацией. В бодрствовании после сна зарегистрирован разряд субклиниче-

ской генерализованной эпилептиформной активности, продолжительностью 5 с. Эпилептические приступы по ходу исследования не отмечались. Примеры видео-ЭЭГ мониторинга пациента М. клинического наблюдения № 5 представлены на рис. 7 и 8.

Тактика: учитывая медикаментозную клиническую ремиссию заболевания на протяжении 7 лет при сохранении персистирующей субклинической активности на ЭЭГ абсансного типа, необходимо проявлять настороженность в отношении фантомных абсансов, в связи с чем целесообразно провести коррекцию лечения: увеличить дозу ВК до 1000 мг/с при снижении дозы ЛЕВ до 1000 мг/с; наблюдение со стороны близких людей. Рекомендован контроль видео-ЭЭГ мониторинга через 6 мес с последующей консультацией невролога-эпилептолога и коррекцией лечения.

Обсуждение полученных результатов

Формально в практической работе невролога-эпилептолога достаточно четко решается вопрос о назначении ПЭП: в случае постановки диагноза эпилепсии либо эпилептической энцефалопатии. Однако на практике существуют ситуации, при которых требуется более взвешенный подход – кому и когда назначать или не назначать ПЭП. В приведенных наблюдениях пациентов с эпилепсией и /или субклинической генерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ можно выделить несколько клинических ситуаций:

1. Пациенты с единственным эпилептическим приступом и субклинической генерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

2. Пациенты с олигоэпилепсией (редкие ЭП и благоприятный прогноз).

3. Пациенты с генерализованной эпилепсией (ГЭ), стойкой клинической медикаментозной ремиссией (более 5 лет) и субклинической генерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ (решение вопроса о снижении дозы ПЭП и отмены лечения).

4. Клинически здоровые люди с генерализованными субклиническими разрядами на ЭЭГ (решение экспертных вопросов, в том числе о приеме на работу в органы МВД, годности службы в армии, вождение автомобиля и др.).

5. Пациенты с неэпилептическими пароксизмальными расстройствами и эпилептиформной активностью на ЭЭГ (например, панические атаки, мигрень, психогенные неэпилептические приступы и др.).

Пациенты с единственным эпилептическим приступом и субклинической генерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

Еще в 1995 г. крупнейшими отечественными учеными Л.Р. Зенковым и В.А. Карловым с соавт. была разработана экспертная система табличной диагностики, а затем и компьютерная программа ранней диагностики эпилепсии у детей и взрослых «Эпидавр», которая явилась оптимальным подходом для оценки риска развития эпилепсии в различных ситуациях в клинической практике. Согласно экспертной системе, наличие 3-й степени риска эпилепсии свидетельствует о досто-

верном диагнозе «эпилепсия» у данного пациента и необходимости назначения противоэпилептической терапии. Все пациенты с 1 эпилептическим приступом, которые при 3-й степени риска не получали ПЭП, в течение одного года дали повторные эпилептические приступы [1, 10]. В процессе совместной работы было показано, что в основе патогенеза эпилепсии лежит эндогенный, наследственно обусловленный тип нейрофизиологической организации мозга, характеризующийся избыточной синхронизацией нейрональной активности по всем частотным диапазонам ЭЭГ, особенно в спектре тета-ритма, что обуславливает наличие «дефицита десинхронизации». Дополнительное воздействие экзогенных повреждающих факторов в виде органического поражения мозга ведет к манифестации эпилепсии как заболевания.

В последние годы было обосновано и рекомендовано применение видео-ЭЭГ мониторинга с подсчетом количественного индекса эпилептиформной активности у подростков и взрослых при впервые выявленной эпилепсии: показано, что его диагностическая ценность при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) достигает 100% [11].

Таким образом, при наличии совокупности факторов риска (наследственная отягощенность, пренатальные, перинатальные и постнатальные повреждения мозга, изменения в неврологическом и психическом статусе, патология при нейровизуализации и эпилептиформные разряды на ЭЭГ), следует рассматривать единственный ЭП как манифестацию эпилепсии и обсуждать с пациентом лечение ПЭП [1].

Пациенты с олигоэпилепсией и субклинической генерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

При благоприятном течении заболевания – эпилептические приступы крайне редкие, провоцируемые, носят ночной характер, или редкие утренние по типу миоклоний, не влияющие на качество жизни, с пациентом обсуждается вопрос о наблюдении без приема ПЭП: обязательным является соблюдение режима сна, исключение приема алкоголя, повышенной инсоляции, ночного характера труда и др. провоцирующих факторов. Контроль видео-ЭЭГ мониторинга и консультация невролога-эпилептолога обычно не реже 1 раза в год. В случае учащения или утяжеления ЭП рассматривается вопрос о назначении ПЭП.

Пациенты с генерализованной эпилепсией, стойкой клинической медикаментозной ремиссией (более 5 лет) и субклинической генерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ (вопросы снижения дозы ПЭП и постепенной отмены лечения). Вопрос отмены терапии во всех клинических ситуациях достаточно дискуссионный, поскольку даже на фоне длительной медикаментозной ремиссии сохраняется риск рецидива ЭП, в связи с чем в каждом конкретном случае вопрос об отмене лечения решается индивидуально в зависимости от формы эпилепсии и типа приступов, прогноза, индекса субклинической эпилептиформной активности, установки пациента, пола, возраста, репродуктивных планов и т.д.

Например, хорошо известно, что при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) имеется высо-



кий риск рецидива приступов после отмены лечения (до 90 % и более) [12]. Не следует отменять терапию в пубертатном периоде, поскольку высок риск рецидива приступов. Также необходимо учитывать желание и мнение самого пациента, поскольку он не всегда согласен на отмену терапии, опасаясь возобновления ЭП. При снижении дозы ПЭП обязательно проведение видео-ЭЭГ мониторинга.

Неоднозначный подход к ремиссии при ИГЭ: нужно ли добиваться полной клинико-электроэнцефалографической ремиссии или достаточно только стойкой клинической ремиссии, чтобы начать снижение дозирования ПЭП с последующей отменой терапии? В клинической практике наблюдаются случаи персистирования генерализованной и/или диффузной эпилептиформной активности при отсутствии клинических проявлений ЭП. Данной категории пациентов следует рекомендовать соблюдение режима, исключение провоцирующих факторов, а при наличии фотосенситивности – ношение поляризующих очков, контроль видео-ЭЭГ мониторинга, обычно 1 раз в год.

На сегодняшний день четкие разъяснительные критерии и рекомендации для ведения пациентов, страдающих эпилепсией, так и без нее, но с наличием генерализованных субклинических разрядов на ЭЭГ, с целью решения экспертных вопросов, таких как прием на работу в органы МВД, годности службы в Армии, так и для вождения автомобиля, как в отечественной, так и в зарубежной литературе отсутствуют, требуют разработки и совершенствования.

Серьезная проблема возникает, когда клинически здоровые люди запрашивают водительские права, а при ЭЭГ регистрируются генерализованные субклинические паттерны приступов.

P Antwi с соавт. (2019) исследовали механизмы поведенческих нарушений во время субклинических генерализованных разрядов с последствиями для безопасности вождения. Авторами прогнозируется, что при большом наборе данных ЭЭГ во время моделирования вождения с использованием машинного обучения, в будущем возможно будет создать методы классификации субклинических эпилептиформных разрядов на безопасные и небезопасные. В конечном счете это сможет обеспечить более объективные критерии ЭЭГ для принятия решений о безопасности вождения у людей без эпилепсии и с эпилепсией [13].

Пациенты с неэпилептическими пароксизмальными состояниями и эпилептиформной активностью на ЭЭГ

(например, панические атаки, мигрень, психогенные неэпилептические приступы и др.).

Пациентам с верифицированными неэпилептическими пароксизмальными состояниями и наличием эпилептиформной активности на ЭЭГ, без подтверждения эпилептических приступов и синдромов, согласно международной классификации от 2017 [14] и методологии классификации и определения эпилептических синдромов, предложенных консенсусом экспертов рабочей группы [15], как правило, противоэпилептическая терапия не назначается. Что касается мигрени, то в настоящее время при тяжелых и частых мигренозных приступах успешно применяется курсовое лечение ПЭП в низких и средних дозах (топирамат, ВК, ЛЕВ и др.).

Заключение

В основе патогенеза эпилепсии лежит эндогенный, наследственно обусловленный тип нейрофизиологической организации мозга, характеризующийся избыточной синхронизацией нейрональной активности по всем частотным диапазонам ЭЭГ, особенно в спектре тета-ритма, что обуславливает наличие «дефицита десинхронизации». Дополнительное воздействие экзогенных повреждающих факторов в виде органического поражения мозга ведет к манифестации эпилепсии как заболевания.

Генерализованная субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ может выявляться не только у пациентов с генерализованной эпилепсией, но и в ряде случаев у клинически здоровых лиц, людей с другими неврологическими заболеваниями, пациентов с неэпилептическими пароксизмальными расстройствами, что может быть обусловлено генетической предрасположенностью и требует наблюдения невролога-эпилептолога. Вопрос о назначении лечения в каждом конкретном случае должен решаться индивидуально с учетом совокупности факторов риска развития эпилепсии у данного пациента. Наиболее информативным и чувствительным методом исследования для выявления субклинической эпилептиформной активности является видео-ЭЭГ мониторинг с регистрацией сна.

Обсуждаемые вопросы требуют проведения дальнейших масштабных клинических и нейрофизиологических исследований с последующей разработкой унифицированных и четких рекомендаций по ведению вышеуказанных групп пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. – 416 с. [Zenkov LR. Clinical epileptology (with elements of neurophysiology); M.: «Medical Information Agency», 2002: 416 p. (in Russ.)].
2. Masi G, Madonia U, Ferrari A, Sicca F, Brovedani P, D'Acunto G, Mucci M, Lenzi F. Psychopathological features in referred adolescents with psychogenic nonepileptic seizures with or without epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020 Nov; 112: 107431. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107431>
3. Tavakoli Yarak P, Yu YJ, AlKhateeb M, Arevalo Astrada MA, Lapalme-Remis S, Mirsattari SM. EEG and MRI Abnormalities in Patients With Psychogenic Nonepileptic Seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2022 Apr 28. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000941>. Epub ahead of print
4. Глухова Л.Ю. Клиническое значение эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. *Русский журнал детской неврологии.* 2016; 11 (4): 8–19. [Glukhova LYu. Clinical significance of epileptiform activity in electroencephalogram. *Russian Journal of Child Neurology.* 2016; 11 (4): 8–19. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-4-8-19>

5. Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, MacIver S, Moshé SL. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020 Apr 1; 22 (2): 143–155. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1151>
6. Perry G, Brindley LM, Muthukumaraswamy SD, Singh KD, Hamandi K. Evidence for increased visual gamma responses in photosensitive epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014 Aug; 108 (6): 1076–86. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.04.012>
7. Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, Balestrini S, Galanopoulou AS, Benfenati F. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiol Rev*. 2023 Jan 1; 103 (1): 433–513. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2021>
8. Синкин М.В., Кваскова Н.Е., Брутян А.Г., Ноговицын В.Ю., Троицкий А.А., Иванова И.В., Белякова-Бодина А.И., Комольцев И.Г., Шарков А.А., Архипова Н.Б., Романова А.В., Окунева И.В., Баранова Е.А., Макашова Е.С., Селиверстова Е.Г., Богданова Е.П., Ельшина О.Д., Александрова Т.А., Уляков А.Н., Ашихмина А.Г., Рубцов О.О. Русскоязычный словарь терминов, используемых в клинической электроэнцефалографии. *Нервные болезни*. 2021; 1: 83–88. [Sinkin MV, Kvaskova NE, Broutian AG, Nogovitsyn VY, et al. Russian Glossary of Terms Used in Clinical Electroencephalography. *Nervous diseases*. 2021; 1: 83–88. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12312>
9. Карлов В.А., Айвазян С.О. Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах. М.: АНО Учебный центр «Невромед-Клиника», 2020. – 72 с. [Karlov VA, Ayvazyan SO. Epilepsy in terms, of visual and EEG patterns. М.: АНО Training Center «Nevromed Clinic», 2020: 72 p. (In Russ.)]
10. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. – М.: Издательский дом БИНОМ, 2019. – 896 с. [Karlov VA. Epilepsy in children and adults females and males. Physicians' manual. 2/e. Moscow: BINOM Publishers; 2019: 896 p. (In Russ.)].
11. Кожокару А.Б., Карлов В.А., Власов П.Н., Орлова А.С. Видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике и оценке эффективности терапии при впервые диагностированной генерализованной эпилепсии у взрослых. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (1): 21–32. [Kozhokaru AB, Karlov VA, Vlasov PN, Orlova AS. Video-EEG monitoring in diagnostics and treatment efficacy evaluation in newly-diagnosed generalized epilepsy in adults. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2021; 13 (1): 21–32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.046>
12. Мухин К.Ю., Фрейдкова Н.В., Глухова Л.Ю., Пылаева О.А., Миرون М.Б., Кваскова Н.Е. Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного катмнеза. *Русский журнал детской неврологии*. 2015; 10 (4): 7–16. [Mukhin KYu, Freidkova NV, Glukhova LY, Pylaeva OA, Mironov MB, Kvaskova NE. Juvenile myoclonic epilepsy: A focus on the efficacy of therapy and the rate of relapses according to long-term follow-up data. *Russian Journal of Child Neurology*. 2015; 10 (4): 7–16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-4-7-16>
13. Antwi P, Atac E, Ryu JH, Arencibia ChA, Tomatsu Sh, Saleem N, Wu J, Crowley MJ, Banz B, Vaca FE, Krestel H, Blumenfeld H. Driving status of patients with generalized spike-wave on EEG but no clinical seizures. *Epilepsy Behav*. 2019; 92: 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.031>
14. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58 (4): 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
15. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, Hirsch E, Jain S, Kaneko S, Riney K, Samia P, Snead OC, Somerville E, Specchio N, Trinka E, Zuberi SM, Balestrini S, Wiebe S, Cross JH, Perrucca E, Moshé SL, Tinuper P. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun; 63 (6): 1333–1348. <https://doi.org/10.1111/epi.17237>

Поступила: 23.09.2023

Принята к опубликованию: 16.10.2023

Received: 23.09.2023

Accepted for publication: 16.10.2023

Сведения об авторах

Жидкова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Кожокару Анжела Борисовна – к. м. н., доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России; доцент кафедры неврологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации». <https://orcid.org/0000-0001-9306-1686>

Власов Павел Николаевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заслуженный врач РФ. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

About the authors

Irina A. Zhidkova – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Angela B. Kojokaru – MD, PhD, Chair of Neurology&Neurosurgery of Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia; Chair of Neurology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9306-1686>

Pavel N. Vlasov – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>



Traditional, new and emerging drugs for the treatment of epilepsy in adults

PN VLASOV

*Yevdokimov Moscow State University of
Medicine and Dentistry, Russia*

Abstract. Purpose this article to determine the place of traditional, new and new antiepileptic drugs (AEDs) in the treatment of epilepsy in adults today. Domestic and international studies on the effectiveness, tolerability and retention rate on therapy with traditional and modern AEDs were analyzed and summarized. Modern AEDs (lamotrigine – LTD, levetiracetam – LEV, lacosamide – LCM, oxcarbazepine – OXC) have a number of advantages: for the most part, a mechanism of action different from classical AEDs, linear pharmacokinetics, dosing schedule once or twice per day, absence/minimal drug-drug interactions, as a rule, are better tolerated, however, there was no significant difference in the effectiveness of their use in adults in comparable groups of patients according to high-quality studies in parallel subgroups in comparison with CBZ. Perampanel (PER) has demonstrated high efficacy and good tolerability as an adjunctive therapy in focal and idiopathic generalized epilepsy, especially in its effect on generalized seizures. Compared with placebo, phenosanic acid has proven its effectiveness in the treatment of focal epilepsy FE when used as an additional AED.

Modern AEDs in focal epilepsy monotherapy are comparable in effectiveness to CBZ and have better tolerability. LTD, LEV and OXC are characterized by a lower level of teratogenesis. AEDs developed in recent decades have proven to be more effective when used in combination than traditional AEDs.

Key words: valproate, valproic acid, carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, lacosamide, perampanel, phenosanic acid, focal epilepsy in adults, therapy

Conflicts of interests. The author declare the absence of possible conflicts of interests.

For citation: Vlasov PN. Traditional, new and emerging drugs for the treatment of epilepsy in adults. Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of VA. Karlov. 2024; 2 (1): 46–49. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.005>

Традиционные, новые и новейшие препараты в терапии эпилепсии у взрослых

П.Н. ВЛАСОВ

*ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Россия (127006 Москва, улица Долгоруковская, д. 4)*

РЕЗЮМЕ Статья определяет место традиционных, новых и новейших противосудорожных препаратов (ПЭП) в терапии эпилепсии у взрослых. Проведен анализ отечественных и международных исследований эффективности, переносимости и длительности удержания на терапии традиционных и современных ПЭП.

Определено, что современные ПЭП (ламотриджин – ЛТД, леветирацетам – ЛЕВ, лакозамид – ЛКМ, окскарбазепин – ОКС) обладают целым рядом преимуществ: механизм действия в большинстве своем отличный от классических ПЭП, линейная фармакокинетика, 1–2-кратный прием, отсутствие/минимальные межлекарственные взаимодействия, как правило, лучшая переносимость, однако достоверной разницы по эффективности их применения у взрослых в сопоставимых группах пациентов по исследованиям высокого уровня качества в параллельных подгруппах в сравнении с карбамазепином (КБЗ) выявлено не было. Перампанел (ПЕР) продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в качестве препарата дополнительной терапии при фокальной и идиопатической генерализованной эпилепсии, особенно по влиянию на генерализованные судорожные приступы. Фенозановая кислота по сравнению с плацебо доказала свою эффективность в терапии фокальной эпилепсии ФЭ при применении в качестве дополнительного ПЭП.

Современные ПЭП в монотерапии ФЭ сопоставимы по эффективности с КБЗ и обладают лучшей переносимостью. Для ЛТД, ЛЕВ и ОКС характерен более низкий уровень тератогенеза. ПЭП, разработанные в последние десятилетия, при комбинированном применении оказались более эффективными, чем традиционные.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вальпроат, вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, лакозамид, перампанел, фенозановая кислота, фокальная эпилепсия у взрослых, терапия

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования: Власов П.Н. Традиционные, новые и новейшие препараты в терапии эпилепсии у взрослых. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2 (1): 46–49. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.005>

Введение

За последние десятилетия в РФ существенно расширился спектр применяемых противосудорожных препаратов (ПЭП), что потребовало уточнения и порой кардинального пересмотра их роли в терапии эпилепсии у взрослых. Наиболее полное обобщение с учетом доказательной базы по применению дано в национальных клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилеп-

тический статус у взрослых и детей» (2022). Поэтому основная задача статьи – краткое ознакомление читателей с показаниями к применению, эффективности, переносимости и удержанию на терапии наиболее часто используемых в России ПЭП. В докладе рассмотрено применение традиционных (вальпроевая кислота – ВПК, карбамазепин – КБЗ), новых (ламотриджин – ЛТД, окскарбазепин – ОКС) и новейших (лакосамид – ЛКМ, перампанел – ПЕР) ПЭП в терапии эпилепсии у взрослых. Автор приводит результаты собственных исследований по препаратам ОКС, ЛКМ и ПЕР.

Прежде всего следует отметить, что препараты старой генерации ВПК и КБЗ начали широко использоваться со второй половины 60-х годов прошлого столетия и до настоящего времени входят в десятку самых востребованных в epileptологии ПЭП, однако в связи с появлением новых и новейших, традиционные ПЭП по некоторым показателям стали уступать более современным.

Карбамазепин. В epileptологическом сообществе в последнее время существенно пересматривается место КБЗ в терапии эпилепсии у взрослых. Несмотря на то что КБЗ является классическим представителем блокаторов Na⁺ каналов и остается препаратом выбора в стартовой терапии фокальной эпилепсии (ФЭ) у взрослых, такие свойства препарата, как индукция/аутоиндукция микросомальных ферментов системы цитохрома Р 450, возможное усугубление кардиальной патологии при сердечных аритмиях и нарушениях проводимости по миокарду, нарушение липидного обмена с повышением уровня атерогенных составляющих, развитие гипонатриемии – существенно ограничивают его применение. Однако КБЗ остается препаратом выбора в инициальной терапии ФЭ у взрослых наряду с фенитоином, леветирацетамом (ЛЕВ) и зонисамидом (ЗНС) [3]. При проведении исследований высокого уровня доказательности по показателю «не меньшей эффективности» в параллельных подгруппах в качестве препарата сравнения использовался КБЗ с контролируемым высвобождением активного вещества (КБЗ-КВ) [1, 2], в результате чего ILAE включило ЛЕВ и ЗНС в клинические рекомендации в качестве препаратов стартовой терапии ФЭ у взрослых [3].

Вальпроат. Препараты ВПК с множественным механизмом действия традиционно считаются ПЭП широкого спектра действия и эффективны в отношении практически всех типов приступов у взрослых. По образному выражению президента РПЭЛ В.А. Карлова ВПК удовлетворяют принципу «широта действия – мишень»: эффективность в отношении различных типов приступов с максимальной при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) [4]. Однако после выявления у ВПК высокого показателя структурного и когнитивного тератогенеза, а также повышенного процента аутизма у детей, матери которых во время беременности принимали ВПК, во всем мире рекомендовано воздерживаться от их применения у девочек и женщин детородного возраста с формулировкой: «избегать применения ВПК у девочек и женщин детородного возраста во всех случаях, если позволяет клиническая ситуация» [5].

Ламотриджин. ЛТД относится к блокаторам Na⁺ каналов и является препаратом широкого спектра дей-

ствия. Об актуальности применения ЛТД у взрослых говорит тот факт, что в РФ на протяжении последних 2–3 десятилетий традиционно базисными препаратами оставались ВПК и КБЗ, а с 2023 года позиции ВПК и ЛТД сравнивались по частоте применения в Москве и Санкт-Петербурге. В других городах препарат ЛТД применяется несколько реже, однако именно в связи с пересмотром роли ВПК у девочек и женщин детородного возраста существенно изменилась стратегия применения ВПК при идиопатической генерализованной эпилепсии: наблюдается тенденция к применению би-терапии (ВПК + ЛТД, либо ВПК + ЛЕВ), что достоверно повысило уровень клинко-ЭЭГ ремиссии [6].

Как уже упоминалось, в 2013 ILAE опубликовала рекомендации по применению КБЗ, фенитоина, ЛЕВ и ЗНС в качестве препаратов стартовой терапии при ФЭ у взрослых [3]. По сравнению с предыдущими рекомендациями ILAE (2007) к препаратам первой линии терапии были добавлены ЛЕВ и ЗНС. В связи с этим было предпринято сравнительное исследование высокого уровня доказательности вновь включенных в рекомендации ЛЕВ и ЗНС с ЛТД. По своему дизайну оно было открытое, сравнительное, многоцентровое, контролируемое в сопоставимых подгруппах и продемонстрировало наилучшие результаты у ЛТД по показателю вероятности 12-месячной ремиссии и наименьшее количество нежелательных явлений как суммарно – практически на 1/3 меньше, чем при применении ЛЕВ либо ЗНС, так и по отдельным системам. Такое наиболее частое нежелательное явление, как кожные реакции при применении ЛТД были полностью сопоставимы в группе пациентов, принимающих ЗНС (по 7%), а со стороны сердечно-сосудистой системы (≤ 1%) оказались идентичными при применении каждого ПЭП в подгруппах. Таким образом, сравнительное исследование трех препаратов высокого уровня доказательности показало неоспоримое преимущество ЛТД [7].

Окскарбазепин. ОКС – также классический блокатор Na⁺ каналов наряду с КБЗ и ЛТД, рекомендован ILAE в качестве препарата выбора при ФЭ у детей, а у взрослых является препаратом третьей линии также при ФЭ [3]. Предпринятое в РФ открытое проспективное в параллельных группах (группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, структуре патологии) исследование по эффективности и переносимости ОКС при впервые выявленной ФЭ у взрослых на протяжении 6 мес подтвердило сопоставимые результаты по эффективности в группе пациентов, принимающих ОКС и КБЗ-КВ (71,8 и 65,7%) соответственно, однако частота НЯ при применении КБЗ-КВ – 22,9% практически в 2 раза превосходила таковую ОКС – 12,8% [8], а частота гипонатриемии в группе ОКС оказалась в 2 раза ниже КБЗ-КВ 7,7% и 14,3% соответственно.

Лакосамид. Относится к группе блокаторов натриевых каналов, однако по своему механизму препарат блокирует так называемые медленные Na⁺ каналы. Для сравнения КБЗ (а также ЛТД, ОКС, фенитоин) блокирует каналы на миллисекунды, а ЛКМ осуществляет более длительную временную инактивацию (десятки миллисекунд–секунды–минуты), приводя к гиперполяризации мембраны нейрона и невозможности формирования потенциала действия. В настоящее время ЛКМ разрешен



к применению в качестве препарата моно- и дополнительной терапии при ФЭ с возраста 4 лет, а также в качестве дополнительного ПЭП в терапии генерализованных тонико-клонических приступов, при идиопатической генерализованной эпилепсии (также возраст 4+).

Проведенное открытое наблюдательное исследование применения ЛКМ в качестве стартового препарата при ФЭ у подростков и взрослых на протяжении 12 мес позволило добиться медикаментозной ремиссии у 55,5% пациентов, респондерами оказались 16,7%, удержание на терапии составило 72,2%. Недостаточный клинический эффект (< 50%) и НЯ, потребовавшие замены ЛКМ отмечены с одинаковой частотой по 13,9%, чаще отмечались во время титрации и не зависели от суточной дозы [9].

Перампанел. Препарат считается прорывным, позволившим добиться существенных успехов в терапии эпилепсии [В. Карлов, 2019]. Это обусловлено, прежде всего, уникальным механизмом действия, отличным от всех существующих ранее ПЭП: ПЕР является селективным ингибитором АМРА-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрональных синапсов. Все остальные ранее существовавшие препараты блокировали отдельные (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻) каналы (при этом остается возможность осуществления синаптической передачи путем функционирования других, незаблокированных), либо воздействовали на SV2 везикулы, влияли на уровень ГАМК-эргической трансмиссии. Применение ПЕР позволило селективно заблокировать постсинаптическую мембрану возбуждающего нейронального синапса, что обеспечило мощный тормозной эффект минимальными суточными дозами ПЕР. Для сравнения ПЕР применяется в качестве дополнительного ПЭП в терапии ФЭ в суточных дозировках 6–8 мг (максимально 12 мг), что в 100 раз менее среднесуточных доз ПЭП (к примеру ВПК 1000 мг, ПЕР 6–8 мг), а при ИГЭ обычно хватает 4 мг. Препарат принимается 1 раз перед сном, обладает хорошей переносимостью. ПЕР разрешен к применению в качестве дополнительного ПЭП в составе терапии ФЭ с возраста 4 лет, а при ИГЭ – с 7 летнего возраста.

В настоящее время опубликованы результаты применения ПЕР в качестве дополнительного препарата при фармакорезистентной ФЭ и ИГЭ; в качестве первого дополнительного ПЭП при ФЭ и ИГЭ; при структурной эпилепсии в результате объемного образования головного мозга; изучено влияние ПЕР на структуру сна и дневную сонливость, на когнитивные функции; накоплен обширный материал по его применению в условиях повседневной клинической практики.

При анализе эффективности и переносимости ПЕР в многоцентровом исследовании в РФ в условиях реальной клинической практики препарат продемонстрировал высокую эффективность, позволил добиться медикаментозной ремиссии на период 12 мес по всем типам приступов в 22,7% (16,8; 29,6) с максимальным эффектом при билатеральных тонико-клонических приступах (БТКП) с фокальным началом 60,8% (50,9; 70,1); респондерами по всем типам приступов оказались 52,8% [45,1; 60,3], а при БТКП 27,8% (19,7; 37,3). Фактически абсолютное большинство пациентов составили фармакорезистентные случаи; при этом показатель удержания

на терапии в течение 12 мес составил 80,7% [9]. В то же время врачи стали назначать ПЕР на более раннем этапе терапии: в качестве второго дополнительного ПЭП, так как в российской публикации за 2016 год ПЕР назначался первым дополнительным препаратом всего в 4,8%, а в 2020 – уже в 17,9%, что свидетельствует о высоком доверии к препарату со стороны практикующих врачей, его высокой эффективности и хорошей переносимости. По переносимости частота нежелательных явлений достаточно предсказуема и составляет менее 10% (головокружение, сонливость, раздражительность). В единичных случаях может возникнуть агрессия, которая обычно дозозависима и исчезает при переходе на более низкую суточную дозу препарата. Еще один способ снижения частоты нежелательных явлений – более медленное титрование (в 2 недели и реже).

Фенозановая кислота. Коммерческое название «Дибуфелон» – полностью российская разработка. Согласно результатам многоцентрового, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, доля пациентов, достигших клинического эффекта, составила 40,8% в основной группе и 16,2% в группе сравнения. Фенозановая кислота применялась в исходной дозе 200–600 мг/сут, поддерживающей – 800 мг/сут, (длительность исследования составила 24 недели, общее число пациентов n = 120) в качестве дополнительного ПЭП при ФЭ и продемонстрировала статистически значимое преимущество перед плацебо как по первичному показателю эффективности (снижение частоты эпилептических приступов не менее чем на 50%), так и по ряду вторичных показателей. При оценке частоты и характера нежелательных явлений отмечалась высокая безопасность и хорошая переносимость препарата [10, 11].

Заключение

Несмотря на то что современные ПЭП обладают целым рядом преимуществ: механизм действия в большинстве своем отличный от классических ПЭП, линейная фармакокинетика, 1–2-кратный прием, отсутствие/минимальные межлекарственные взаимодействия, как правило, лучшая переносимость, достоверной разницы по эффективности их применения у взрослых в сопоставимых группах пациентов по исследованиям высокого уровня качества в параллельных подгруппах в сравнении с КБЗ не отмечено.

Новые и новейшие ПЭП обладают более низким уровнем тератогенеза: по данным Европейского регистра беременности и эпилепсии (EUREPA), применение более современных ЛТД и ЛЕВ с одновременным уменьшением ВПК и КБЗ за 14-летний период привело к снижению уровня мальформаций на 27% [12].

Использование новых по сравнению с традиционными ПЭП в монотерапии характеризуется лучшей переносимостью при сопоставимой эффективности, однако применение новых и новейших ПЭП в составе комплексной терапии за 10-летний период в одном и том же исследовательском центре позволило повысить уровень ремиссии на 8%, что свидетельствует об их эффективности в качестве препаратов дополнительной терапии [13].

Вывод

Согласно результатам ряда исследований, современные ПЭП в монотерапии ФЭ сопоставимы по эффективности с КБЗ и обладают лучшей переносимостью.

Для ЛТД, ЛЕВ и ОКС характерен более низкий уровень тератогенеза. ПЭП, разработанные в последние десятилетия, при комбинированном применении оказались более эффективными в сравнении с традиционными.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke H-J. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252941.50833.4a>
2. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Neurology* 2012; 11: 579–88. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70105-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70105-9)
3. 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; 54 (3): 551–63. <https://doi.org/10.1111/epi.12074>
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е издание. Москва: Бином; 2019: 896 с. [Karlova VA. Epilepsy in children and adults, men and women. Handbook for physicians. Moscow: Meditsina, 2010 (in Russ.)]
5. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennel P, Thomas SV. Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia*. 2019; 00: 1–3. <https://doi.org/10.1111/epi.16395>
6. Волков И.В., Карпович Г.С., Калина А.В., Волкова О.К. Гендерные особенности терапии генетической генерализованной эпилепсии у взрослых. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (1): 50–55. [Volkov IV, Karpovich GS, Kalina AV, Volkova OK. Gender characteristics of therapy for genetic generalized epilepsy in adults. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (1): 50–55. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-50-55>
7. Marson AG, Burnside G, Apleton R. et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397, Is. 10282, 10–16 April 2021: 1363–1374. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00247-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00247-6)
8. Ажигова А.М., Власов П.Н. Монотерапия окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением активного вещества впервые выявленной фокальной эпилепсией у взрослых (открытое сравнительное исследование). *Медицинский алфавит*. 2023; (2): 44–51. [Azhigova A.M., Vlasov P.N. Monotherapy with oxcarbazepine and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed adult focal epilepsy (open comparative study). *Medical alphabet*. 2023; (2): 44–51. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-44-51>
9. Карлов В.А., Власов П.Н., Кожокару А.Б., Самойлов А.С., Орлова А.С. Эффективность и переносимость терапии лакосамидом при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (3): 56–62. [Karlova VA, Vlasov PN, Kozhokaru AB, Samoilov AS, Orlova AS. The efficiency and tolerability of lacosamide therapy in adolescents and adults with new-onset focal epilepsy in terms of the epileptiform activity index. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (3): 56–62. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-56-62>
10. Власов П.Н., Карлов В.А., Жидкова И.А., Дмитренко Д.В., Рудакова И.Г., Данилова Т.В., Калинин В.А., Гребенюк О.В., Герцен А.П., Журавлев Я.С., Карась А.Ю., Парамонова Е.Н., Пономарева И.В., Мигуськина О.И., Собянина Н.А., Сухова Д.В., Саломатин Ю.В., Ертахова М.Л., Гогугадзе Т.М., Шамрай А.П. Российское ретроспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование на основе данных медицинской документации по применению препарата перампанел в повседневной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (3): 47–55. [Vlasov PN, Karlov VA, Zhidkova IA, Dmitrenko DV, Rudakova IG, Danilova TV, Kalinin VA, Grebenyuk OV, Gertsen AP, Zhuravlev YaS, Karas AYU, Paramonova EN, Ponomareva IV, Miguskiina OI, Sobyannina NA, Sukhova DV, Salomatina YuV, Ertakhova ML, Gogugadze TM, Shamray AP. A Russian retrospective multicenter open-label observational study based on medical documentation on the use of perampamil in everyday clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (3): 47–55. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-47-55>
11. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Пангина Н.В., Рублева Ю.В., Пизова Н.В., Васильев С.В., Белова А.Н., Воробьева О.В., Емельянова В.В., Жаднов В.А., Иванова Н.Е., Калинин В.В., Киссин М.Я., Котов С.В., Максимова Н.Е., Михайлов В.А., Новиков А.Е., Повереннова И.Е., Ямин М.А. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121 (10): 52–59. Burd SG, Lebedeva AV, Pantina NV, Rubleva YuV, Pizova NV, Vasil'ev SV, Belova AN, Vorob'eva OV, Emel'yanova VV, Zhadnov VA, Ivanova NE, Kalinin VV, Kissin MYA, Kotov SV, Maksimova NE, Mihajlov VA, Novikov AE, Poverennova IE, Yamin MA. Clinical results and prospects for the use of phenosanic acid in patients with focal epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021; 121 (10): 52–59. (In Russ.) (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152>
12. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sangers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology*. 2019 Aug 27; 93 (9): e831–e840. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008001>
13. Mäkinen J, Rainesalo S, Raitanen J, Peltola J. The effect of newer anti-epileptic drugs in combination therapy. *Epilepsy Res*. 2017; 132: 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.02.020>

Поступила: 22.09.2023

Принята к публикации: 21.10.2023

Received: 22.09.2023

Accepted for publication: 21.10.2023

Сведения об авторе

Власов Павел Николаевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

About the author:

Pavel N. Vlasov – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>



Тезисы докладов XII Международного форума эпилептологов стран СНГ/ЕАЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния»,

Москва, 27 сентября 2023 г.

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.006>

Значение нейрофизиологических методов исследования у пациентов с постгипоксическим миоклоническим статусом

Е.А. БАРАНОВА^{1,2}, Э.Ю. ГАВРИЛОВА^{1,2}, Д.З. МИФТАХОВА²,
Ю.А. ВОРОНКОВА¹, А.Н. СИНЕЛЬНИКОВА¹, Ю.В. РУБЛЕВА¹,
К.М. ШИШОВА¹

¹ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России,
² КГМА филиала РМАПО

Миоклонус – это короткие непроизвольные сокращения мышц или групп мышц. Миоклонус может быть ассоциирован с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), может быть острым или хроническим; корковым, подкорковым, спинальным; физиологическим, эссенциальным или симптоматическим; фокальным, мультифокальным или генерализованным (B Freund, PW Kaplan, 2017). Миоклонии несложно выявить при визуальном осмотре, однако трудности возникают в определении семиологии миоклонуса. Поскольку именно тип миоклонуса определяет тактику ведения пациента и прогноз исхода заболевания важной задачей является дифференциальная диагностика этого состояния.

Постгипоксический миоклонус является симптоматическим. Выделяют острую форму – постгипоксический миоклонический статус (ПМС) и хроническую. ПМС развивается впервые 24–72 ч после остановки дыхательной и сердечной деятельности и ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом по восстановлению сознания. Хронический миоклонус – синдром Ланса-Адамса (ЛАС), возникает через несколько дней, недель или даже месяцев, при этом пациент, как правило, уже находится в сознании. Прогноз исхода заболевания при этом синдроме, в отличие от ПМС, благоприятный (JN Saviness, 1996).

Длительное время считалось, что миоклонус возникающий после сердечно-легочной реанимации, – универсальный предиктор летального исхода. Однако постепенно накапливались случаи благоприятного исхода ПМС, в связи с чем в 2014 г. Европейское общество реаниматологов рекомендовало использовать этот крите-

рий как предиктор неблагоприятного прогноза, только в комбинации с другими признаками (C Sandroni, T Cronberg, J Hofmeijer, 2022). Положительные исходы объясняют либо ранней формой ЛАС, либо наличием совершенно отдельной семиологической группы миоклонуса.

Используемые для дифференциальной диагностики клинические характеристики не позволяют четко разграничить ПМС и ЛАС, в связи с чем проводится поиск нейрофизиологических маркеров. Ведущей методикой является ЭЭГ – предполагается, что спайки, совпадающие с мышечными сокращениями, свидетельствуют о кортикальном эпилептическом миоклонусе. Ограничением метода является низкая чувствительность при небольших очагах, активность которых может не регистрироваться на скальповой ЭЭГ. Также диагностику затрудняют седативные препараты и миорелаксанты, применяемые для синхронизации с ИВЛ. Согласно современным рекомендациям, ЭЭГ необходимо проводить как можно раньше, после сердечно-легочной реанимации, трактуя результаты следующим образом: злокачественные паттерны ЭЭГ в сочетании с генерализованным миоклонусом высоковероятно свидетельствуют о неблагоприятном исходе, при незлокачественных паттернах ЭЭГ и несимметричном миоклонусе прогноз не ясен и требует сопоставления с данными МРТ и клинической картины (BE Freund, PW Kaplan, 2023).

К дополнительным методам исследования относят соматосенсорные вызванные потенциалы – у пациентов с постгипоксическим кортикальным миоклонусом, как правило, регистрируются высокоамплитудные корковые ответы, однако этот признак не является специфичным и встречается при других патологических состояниях. Проведение ЭМГ-полиграфии может помочь в определении семиологии миоклонуса – регистрация множественных, незаметных для визуального анализа, мышечных сокращений свидетельствует о мультифокальном вовлечении мышц, что патогномонично для кортикального миоклонуса.

Однако и при ПМС, и при ЛАС миоклонус может быть как кортикальным, так и субкортикальным, что обуславливает необходимость мультимодального клинико-инструментального подхода к дифференциальной диагностике этого состояния с целью выделения клинико-электрографических паттернов для выбора правильной тактики терапии.

Возможности видео-ЭЭГ мониторинга в клинической практике

Т.А. БОКИТЬКО

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Цель: определить значимость продолженного видео-ЭЭГ мониторинга как «золотого стандарта» в диагностике эпилепсии, дифференциальной диагностике пароксизмальных заболеваний в целом, а также оценить возможности данного метода диагностики для выявления и регистрации пароксизмальных событий, верификации их генеза, оценки провоцирующих факторов и значимых семиологических характеристик пароксизмальных эпизодов.

Методы: было проанализировано 7 клинических случаев пациентов с жалобами на пароксизмальные эпизоды различного типа. Всем пациентам проведен продолженный видео-ЭЭГ мониторинг с регистрацией пароксизмальных событий.

Результаты: среди рассмотренных клинических случаев у 2 пациентов зарегистрированы эпилептические приступы, у 2 – неэпилептические (психогенные) приступы, у 1 – неэпилептический (кардиогенный) приступ, у 1 – нецеленаправленные движения, имитирующие пароксизмальный эпизод, у 1 пациента – клинически зарегистрирована картина сна с храпом и вокализмами, на фоне регистрации ритмики пассивного бодрствования на ЭЭГ.

У пациента с диагнозом генерализованной генетической эпилепсии целью проведения видео-ЭЭГ мониторинга являлась регистрация пароксизмального эпизода с тестированием уровня сознания, что было достигнуто благодаря длительной синхронной видеозаписи с регистрацией приостановки обычной поведенческой деятельности во время приступа.

У пациента с подозрением на височную эпилепсию целью являлось определение эпилептогенного очага путем применения дополнительных электродов – «полная скуловая дуга». Более ранняя регистрация типичного иктального паттерна по отведениям «скуловой дуги» позволила локализовать очаг в передневисочной области справа.

У 2 пациентов удалось верифицировать диагноз неэпилептических (психогенных) приступов путем вос-

создания условий возникновения приступа (во время игры на видеоприставке), регистрации события и оценки клинико-электроэнцефалографических коррелятов; в другом случае – при анализе синхронной видеозаписи (прекращение пароксизмального эпизода на фоне отвлечения внимания пациента).

Кардиогенный генез приступов был установлен у пациентки с жалобами на эпизоды утраты сознания с судорогами путем регистрации нарушения сердечного ритма по ЭКГ-отведению во время пароксизмального эпизода.

У одного из пациентов синхронная видеозапись двигательной активности позволила дифференцировать «артефакт» от «факта» (наличия патологической активности) на ЭЭГ. У пациента с жалобами на постоянную сонливость, внезапные «засыпания» с храпом, нецеленаправленной двигательной активностью, вокализмами и галлюцинациями с помощью видео-ЭЭГ мониторинга удалось зарегистрировать отсутствие перехода из стадии бодрствования в стадию сна и установить редкий диагноз фатальной семейной инсомнии, позже подтвержденной генетическими исследованиями.

Заключение: применение видео-ЭЭГ мониторинга в клинической практике предоставляет широкий спектр возможностей по регистрации пароксизмальных событий с оценкой их частоты, тяжести и продолжительности, оценке клинико-электроэнцефалографических коррелятов (семиологии пароксизмального эпизода и соответствующего ему синхронного изменения биоэлектрической активности головного мозга), выявлению факторов, провоцирующих приступы, дифференциальной диагностике пароксизмальных эпизодов эпилептического и неэпилептического генеза (психогенных, кардиогенных, парасомний и т.д.). При установленном диагнозе эпилепсии видео-ЭЭГ мониторинг позволяет определить форму эпилепсии (фокальная, генерализованная), классифицировать эпилептические приступы, осуществлять контроль эффективности противоэпилептической терапии (в том числе подтверждение медикаментозной ремиссии, решение вопроса об отмене противоэпилептической терапии), а также определить показания к хирургическому лечению путем локализации эпилептогенного очага при предхирургическом обследовании пациентов с лекарственно-устойчивыми формами эпилепсии и контролировать эффективность проведенного хирургического вмешательства.

Диагностическая ценность латерализационных и локализационных симптомов при анализе эпилептических приступов

В.В. ВОЛОКИТИН

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Введение: в практике врача функциональной диагностики оценка пароксизмальных событий на ЭЭГ часто вызывает значительные затруднения. Нередко зона

начала приступа скрыта множественными артефактами и отчетливо не визуализируется. В таких случаях на первый план выходит оценка клинических проявлений пароксизмального события.

Цель: определить клиническую значимость латерализационных и локализационных симптомов в верификации эпилептогенного очага при анализе эпилептических приступов.

Материалы и методы: были проанализированы семиологические характеристики 4 фокальных эпилептических приступов, зарегистрированных в ФГБУ ФЦМН ФМБА России с помощью продолженного видео-ЭЭГ



мониторирования. Проведено сопоставление предполагаемого epileptогенного очага, верифицированного по последовательности значимых латерализационных и локализационных знаков, с потенциально epileptогенной зоной, определенной по результатам стерео-ЭЭГ или данным нейровизуализации.

Результаты: у пациента 1 зарегистрирован приступ, клинически характеризовавшийся: икталная тахикардия + отмеченное кнопкой пациента ощущение «*deja vu*» $\Rightarrow$ формирование дистонической установки левой руки + дистальные жестовые автоматизмы в правой руке + ороалиментарные автоматизмы + неперсисный поворот головы вправо. Учитывая последовательность симптомов, у пациента предположена зона инициации приступа из правой височной области. Проведено МРТ головного мозга (3 Тл по epileptологического протоколу): epileptогенный очаг не верифицирован. На основании данных, полученных при проведении видео-ЭЭГ мониторинга, пациенту проведено стерео-ЭЭГ: зарегистрировано 5 приступов с инициацией из правого амигдаларного тела. По результатам проведенных исследований пациенту проведено оперативное лечение: передняя медиальная височная лобэктомия.

У пациентки 2 зарегистрирован приступ, клинически характеризовавшийся следующими особенностями: икталная тахикардия + неперсисный поворот головы влево + дистальные жестовые автоматизмы в левой руке $\Rightarrow$ нарастающее тоническое напряжение верхних конечностей $S > D \Rightarrow$ версия вправо, с последующим переходом в БТКП. Учитывая последовательность симптомов, у пациентки предположена зона инициации приступа из левой височной или левой лобной области. Проведено МРТ головного мозга: выявлена МР-картина левостороннего медиального темпорального склероза.

У пациента 3 зарегистрирован приступ, клинически характеризовавшийся: чувство страха $\Rightarrow$ клонии левой

верхней конечности $\Rightarrow$ версия влево $\Rightarrow$ формирование «фигуры 4» с выпрямлением левой руки, с последующим переходом в БТКП. Учитывая последовательность симптомов, у пациента предположена зона инициации приступа из правой височной или правой лобной области. Проведено МРТ головного мозга: выявлена обширная зона кистозно-глиозных атрофических изменений в корковых отделах и подлежащем глубоком белом веществе лобной и височной долей правой гемисферы головного мозга.

У пациента 4 зарегистрирован приступ, клинически характеризовавшийся следующими особенностями: формирование симптома «шапка жандарма» (*ictal routing*, «*chapeau de gendarme*») в виде симметричного устойчивого опускания губных спаек $\Rightarrow$ «педалирующие» движения в правой нижней конечности. Учитывая выявление достаточно специфического симптома «шапка жандарма», у пациента предположена зона инициации приступа из передних отделов префронтальной коры справа. Проведено МРТ головного мозга: в верхней лобной и в медиальной лобной извилине справа выявлены изменения, соответствующие фокальной кортикальной дисплазии. На основании данных проведенных исследований пациенту выполнено оперативное лечение: КППЧ в правой лобной области, микрохирургическое удаление фокальной кортикальной дисплазии под нейрофизиологическим контролем с использованием нейронавигации и МРТ.

Заключение: во всех случаях выявлено совпадение epileptогенного очага, верифицированного по данным видео-ЭЭГ мониторинга, с epileptогенной зоной, выявленной по МРТ или стерео-ЭЭГ. Понимание семиологических особенностей различных типов приступов, в частности – латерализационных и локализационных знаков, имеет важное значение для уточнения диагноза и установления локализации epileptогенного очага, что позволяет определить дальнейшую тактику ведения пациента.

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.009>

Кавернозные мальформации и эпилепсия. Взгляд нейрофизиолога

Ю.А. ВОРОНКОВА, Е.А. БАРАНОВА, О.О. КОРДОНСКАЯ,
В.М. ДЖАФАРОВ

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России,
Москва, Россия

Кавернозные мальформации представляют собой один из вариантов сосудистых мальформаций. Частота встречаемости в популяции 0,4–0,9%. Каверномы состоят из полостей неправильной формы, образованных из деформированных расширенных капилляров, разделенных соединительнотканскими перегородками [1]. Ультразвуковые особенности сосудов каверномы

обуславливают их функциональную нестабильность и механическую хрупкость, кровоток внутри сосудов значительно замедлен, что способствует тромбозу. Ригидность стенок обуславливает их предрасположенность к микроразрывам и микрогеморрагиям в окружающую паренхиму с отложением гемосидерина. В зоне кровоизлияния может формироваться epileptический фокус вследствие нарушения ГЭБ, повышенного содержания epileptогенных продуктов деградации гемоглобина, воспаления, кистозно-глиозных изменений [2]. У пациентов с супратенториальными каверномами epileptические приступы возникают примерно в 60% случаев, также к доказанным факторам риска развития эпилепсии относятся корковая, особенно височная, локализация и наличие МР-признаков кровоизлияний из каверномы. К возможным факторам риска относят также количество и размер очага поражения [3].

На рутинной ЭЭГ пациентов с каверномами нередко отсутствуют патологические изменения, также возможно региональное замедление, региональная эпилептиформная активность вокруг области поражения, что не вызывает диагностических сложностей, но также возможна эпилептиформная активность в отдаленной области пораженного полушария, ложная латерализация интериктальной и иктальной активности. Ложная латерализация встречается относительно редко, но может доставить массу проблем клиническому нейрофизиологу и внести путаницу при предхирургическом обследовании. Выделяют следующие возможные механизмы формирования ложной латерализации эпилептиформной активности: амплитуда иктальной активности на стороне поражения слишком низкая для регистрации скальповой ЭЭГ, что наблюдается при структурном повреждении тканей, в частности сюда относится и т.н. феномен «выгоревшего гиппокампа»; быстрое распространение на контралатеральную сторону через комиссуральные связи; ориентация вектора эквивалентного диполя в противоположную сторону. В результате данные скальповой ЭЭГ могут расходиться с клиническими данными: ложно латерализовать приступ либо указывать на двустороннее независимое начало иктальной активности [4]. Также относительно редкая, но возможная ситуация – это наличие нескольких эпилептогенных субстратов. Так, каверномы могут сочетаться с ФКД, склерозом гиппокампа, венозными аномалиями развития [5, 6].

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации нейрохирургов России, ЭЭГ проводится больным с каверномами при наличии эпилептических приступов

или для подтверждения эпилептической природы пароксизмов [7]. При отсутствии приступов назначение рутинной ЭЭГ нецелесообразно. Наш опыт подтверждает необходимость проведения длительного ЭЭГ мониторинга при предхирургическом обследовании пациентов с каверномами и фармакорезистентной эпилепсией. При расхождении данных скальповой ЭЭГ, семиологии приступов и данных нейровизуализации необходимо проводить расширенное нейрофизиологическое обследование, включающее стерео-ЭЭГ с использованием глубоких электродов.

Литература

1. Белоусова О.Б., Окишев Д.Н. Каверномы (по материалам cavernoma.net). Москва, 2014.
2. Муха А.М., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Кавернозные мальформации головного мозга. *Неврологический журнал*. 2013. Т. 18, № 5. С. 46–51.
3. Rosenow, F., Alonso-Vanegas, M.A., Baumgartner, C., Blümcke, I., et al. Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management – Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2013, 54 (12), 2025–2035.
4. Gaviria Carrillo M., López J., Rodríguez QJ., Gaona I., Ortiz-Guerrer G., Nava-Mesa M. Apparent False Lateralization of Seizure Onset by Scalp EEG in Temporal Lobe Epilepsy Associated with Cerebral Cavernous Malformation: A Case Report and Overview. *Brain Sciences*. 2020, 10 (9), 584.
5. Maciunas JA, Syed TU, Cohen ML, Werz MA, Maciunas RJ, Koubeissi MZ. Triple pathology in epilepsy: Coexistence of cavernous angiomas and cortical dysplasias with other lesions. *Epilepsy Research*. 2010, 91 (1), 106–110.
6. Giulioni M., Zucchelli M., Riguzzi P., Marucci G., Tassinari CA, Calbucci F. Co-existence of cavernoma and cortical dysplasia in temporal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2007, 14 (11), 1122–1124.
7. Клинические рекомендации. Лечение больных с кавернозными мальформациями центральной нервной системы. Москва, 2014.

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.010>

Хирургия эпилепсии в Федеральном центре мозга и нейротехнологий

В.М. ДЖАФАРОВ, Ю.В. РУБЛЕВА, О.О. КОРДОНСКАЯ, И.В. КОВАЛЕВА, Т.А. БОКИТЬКО, М.А. БОГОМАЗОВА, В.В. ВОЛОКИТИН, А.В. ЛЕБЕДЕВА, С.Г. БУРД, А.В. ДУЮНОВА, М.Б. ДОЛГУШИН, Ю.А. ВОРОНКОВА, Е.А. БАРАНОВА, И.В. СЕНЬКО

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Введение: около 30% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией являются кандидатами на хирургическое лечение. Менее 1% пациентов направляются на хирургическое лечение. Ошибочные мнения о хирургии эпилепсии, географические барьеры в стране, низкая осведомленность врачей о современных возможностях хирургии эпилепсии, слабая техническая

оснащенность центров являются сдерживающими факторами при оказании помощи данной категории больных.

Цель: продемонстрировать анализ результатов хирургического подхода и лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в Федеральном центре мозга и нейротехнологий ФМБА России.

Материалы и методы: с 2019 г по 2023 (I–III кварталы) выполнено 104 операции. Из них имплантации VNS систем – 50, DBS – 2, проведение инвазивного ЭЭГ мониторинга – 19, резективных вмешательств – 33. Среди пациентов, прошедших инвазивную ЭЭГ, в 78% случаев проводится резективное лечение. После резекции без приступов наблюдаются 21 (65%) больной. Начато постепенно снижение препаратов у 5 (15%).

Выводы: возможности центра позволяют проводить практически полный комплекс предхирургической диагностики, инвазивного ЭЭГ мониторинга, определять необходимый и оптимальный объем операции. Анализ результатов операций сопоставимы с данными других центров по хирургии эпилепсии.



<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.011>

Оценка эффективности нейромодуляции у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией после проведенного неудачного хирургического лечения

А.Б. ДМИТРИЕВ, Ф.А. ЕФРЕМОВ

Федеральный центр нейрохирургии, г. Новосибирск, Россия

Введение: по меньшей мере, 50 млн человек во всем мире страдают эпилепсией, и до 40% этих пациентов страдают фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ). ФРЭ часто протекает тяжело и приводит к инвалидизации, а также связана со смертностью в 5–10 раз выше, чем в общей популяции. Риск преждевременной смерти у больных эпилепсией почти в три раза превышает средний показатель по популяции. Резекционные операции при ФРЭ обладают высокой эффективностью и позволяют добиться полного избавления от приступов у большинства пациентов. Однако радикальные хирургические вмешательства не показаны пациентам с ФРЭ в случаях с двусторонней или распространенной эпилептической активностью при расположении зоны эпилептогенного очага вблизи функционально значимых зон, а также при невозможности локализации зоны начала приступа. Также необходимо отметить, что у 20–30% пациентов сохраняются приступы после резективного хирургического вмешательства. В этих случаях можно говорить о неудаче проведенной операции. В настоящее время таким пациентам кроме коррекции противосудорожной терапии и повторного оперативного вмешательства может быть предложен тот или иной вид нейромодуляции.

Цель: оценка эффективности проведения нейромодуляции у пациентов с ФРЭ после неудачных резекционных хирургических вмешательств, а также оценка их качества жизни после имплантации нейростимулятора.

Методы: проведен ретроспективный анализ данных 24 пациентов, оперированных в Федеральном центре нейрохирургии, г. Новосибирск с 2014 г. по 2022 г., которым после неудачного оперативного вмешательства по

поводу ФРЭ проводилась VNS или DBS-терапия. Результаты оценивались по шкале Енгельс и МакХью. Также проведено анкетирование пациентов по опросникам NHS3, QOLIE-10 для оценки качества жизни.

Результаты: исследованы результаты хирургического лечения и качество жизни с имплантированным нейростимулятором 24 пациентов, которым с 2014 по 2022 г. в нашем центре была имплантирована система DBS или VNS.

Средний катамнез наблюдения составил 44,5 мес. В группе пациентов имплантированной системой VNS, исход терапии у 13 пациентов (68,42%) составил МН Ia–IIIb. Из них МН Ia–IIb у 3 (15,79%), МН IIIa–IIIb у 10 (52,63%), у 6 (31,57%) МН IV–V. В группе гиппокампулярной глубинной стимуляции (HP-DBS) у 2 пациентов отмечено снижение частоты приступов более чем на 50% от исходного уровня в течение 2 лет наблюдения. У 1 пациента снижение частоты приступов не отмечено, однако наблюдалось некоторое облегчение тяжести приступов. В группе таламической глубинной стимуляции (ANT-DBS) у 1 пациента отмечены снижение частоты приступов на 60% и облегчение тяжести приступов. У второго пациента изменений в частоте приступов не отмечено.

Собраны данные по качеству жизни и тяжести приступов у 17 из 24 пациентов с имплантированными системами DBS или VNS. Средний балл по опроснику QOLIE-10 составил 3,5 у пациентов при DBS-терапии и 3,1 у пациентов при VNS терапии, тяжесть приступов по опроснику NHS3 составил в среднем 16,25 и 11,46 соответственно.

Заключение: современные методы нейромодуляции не позволяют достигнуть тех же результатов, что и радикальное хирургическое лечение, при котором у большинства пациентов возможно достижение полной свободы от приступов в течение длительного времени. По данным нашего исследования, можно сказать, что в случаях, когда резекционная хирургия не принесла ожидаемого результата, нейростимуляция может существенно снизить частоту приступов и улучшить качество жизни у ряда пациентов.

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.012>

Клиника и терапия когнитивных и психических расстройств у больных эпилепсией

М.Я. КИССИН

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

В 2019 г. журнал «Epilepsy/ Behavior (Lopez et al. Epilepsy/ Behav 2019; 98: 302–305) опубликовал статью «Проблемы в лечении сопутствующих психических заболеваний при эпилепсии».

Основные тезисы этой статьи:

1. В настоящее время не существует общего системного подхода в диагностике и лечении сопутствующих психических заболеваний у взрослых и детей с эпилепсией.

2. Неврологи не имеют достаточных знаний для выявления этих расстройств и как следствие такие пациенты остаются недоленными.

3. У неврологов существует реальная потребность в улучшении диагностики пациентов с сопутствующими психическими и когнитивными расстройствами при эпилепсии.

4. На современном этапе сотрудничество между эпиптологами-неврологами и эпиптологами-психиатрами либо ограничено, либо вовсе отсутствует.

5. Выявлена проблема отсутствия единого подхода в диагностике и лечении психических расстройств для пациентов до и после нейрохирургического лечения эпилепсии. В большинстве нейрохирургических центров не проводится оценка психического статуса больных эпилепсией.

За 53 года работы Городского эпилептологического центра Ленинграда – Санкт-Петербурга (1970–2023 гг.) обследовано 112339 человек. Если в первые годы работы ГЭЦ под наблюдением психиатров находилось 63% больных эпилепсией (1970–1979 гг.), то в настоящее время (2021–2023 гг.) лишь 4,8%. Эти цифры отражают общемировую тенденцию приоритета неврологов в диагностике и лечении эпилепсии. В то же время, количество больных эпилепсией с непсихотическими психическими расстройствами (субдепрессивными, тревожными, поведенческими, легкими и умеренными когнитивными) с каждым годом прогрессивно растет и в настоящее время составляет в Санкт-Петербурге 89,5% от всех больных эпилепсией, что требует от неврологов более глубоких знаний в диагностике, лечении и ведении больных эпилепсией с коморбидными психическими и когнитивными расстройствами.

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.013>

Перспективы применения фокусированного ультразвука в эпилептологии

И.И. КОВАЛЁВА, В.М. ДЖАФАРОВ, И.В. СЕНЬКО,
Ю.В. РУБЛЕВА, С.Г. БУРД

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России,
Москва, Россия

Хирургическое лечение эпилепсии – актуальное и перспективное направление в современной неврологии и нейрохирургии, т. к. примерно треть взрослых и 20–25% детей с эпилепсией являются рефрактерными к адекватно подобранной медикаментозной терапии. За последние несколько лет развиваются малоинвазивные хирургические методы лечения фармакорезистентных форм эпилепсии, которые способны воздействовать на глубокие труднодоступные структуры головного мозга без проведения краниотомии.

Среди хирургических методов лечения эпилепсии стандартно выделяют резекционные, дисконнективные, стимуляционные, а также деструктивные методы. Однако несовершенство применяемых в настоящее время методов хирургического лечения эпилепсии требует поиска новых, альтернативных вариантов, которые, не уступая эффективности и безопасности, могли бы применяться у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Одной из таких методик, прогрессивно внедряемых в практику, является фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ). В настоящее время накапливаются данные о применении ФУЗ при эпилепсии, использующие его такие преимущества, как высокая точность воздействия, малоинвазивность и мультимодальность в применении.

Механизмы воздействия ФУЗ

В настоящее время исследуются следующие механизмы воздействия фокусированного ультразвука в терапии эпилепсии: деструктивное воздействие, ней-

В докладе приводятся результаты клинического исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата «Дибуфелон» (фенозановой кислоты), в котором принимал участие Городской эпилептологический центр Санкт-Петербурга в числе 17-и исследовательских центров Российской Федерации с 2012 по 2015 гг.

Препарат Дибуфелон назначался в качестве вспомогательной терапии больным эпилепсией с фокальными приступами. Всего исследовано 120 больных (25 – в ГЭЦ Санкт-Петербурга). Исследование продемонстрировало, что добавление Дибуфелона к базовой противоэпилептической терапии на 16% увеличило число пациентов, отмечающих улучшение качества жизни, снижение тревожности, повышение обучаемости, улучшение когнитивных функций (по опроснику QOLIE-31-P).

ромодулирующее воздействие и модификация проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ).

При высокой интенсивности более 100 Вт/см² ФУЗ вызывает абляцию ткани, механизм которой зависит от частоты: среднечастотный ультразвук (650 кГц) вызывает термическую абляцию, низкочастотный (220 кГц) приводит к абляции путем ультразвуковой кавитации. Низкоинтенсивный фокусированный ультразвук с акустической интенсивностью менее 100 Вт/см² имеет нейромодулирующий эффект. ФУЗ подпороговой интенсивности может обратимо открывать гематоэнцефалический барьер для таргетной доставки лекарственных препаратов.

Деструктивное воздействие ФУЗ достигается путем нагревания или УЗ-кавитации (гистотрипсией). Мишенями при деструктивном воздействии ультразвука могут служить непосредственно эпилептогенная зона или вентральные ядра таламуса для разрушения «эпилептической сети» и предотвращения вторичной генерализации эпилептических приступов. Передние ядра таламуса – ключевое звено, участвующее в формировании круга Пейпца и обеспечивающее связь между гиппокампом и поясной/энторинальной корой через мамиллоталамический тракт. Так как большинство связей передних ядер таламуса проецируются на височные и лобные области, считается, что именно данные ядра принимают участие в генерализации эпилептиформной активности из этих областей.

Для достижения нейромодулирующего эффекта используется низкоинтенсивный ФУЗ в непрерывном или импульсном режиме. Мишенью при нейромодулирующем воздействии ультразвука может служить эпилептогенная зона или вентральное ядро таламуса для разрушения «эпилептической сети», предотвращения вторичной генерализации эпилептических приступов. Механизм нейромодулирующего действия ФУЗ заключается в усилении активности ГАМК-ергических (тормозных) нейронов и увеличение тормозных постсинаптических входов. Также происходит активация вольтаж-зависимых Na⁺ и Ca²⁺ каналов за счет микрокавитации клеточных мембран; активация



механочувствительных ионных каналов под действием механической силы, индуцируя катионный вход и вызывая изменения в мембранном потенциале. Кроме того происходят разрушение синаптических контактов и нарушение передачи эпилептических сигналов; таким образом подавляя прочность связей эпилептической сети мозга.

Другая потенциальная ниша в применении ФУЗ при эпилепсии – это модификация проницаемости ГЭБ. В настоящее время исследований этой методики у пациентов с эпилепсией нет, однако она активно внедряется у пациентов с болезнью Альцгеймера, при онкологии. Основной механизм увеличения проницаемости ГЭБ – стабильная кавитация. ФУЗ для увеличения проницаемости ГЭБ используется в сочетании с ультразвуковыми контрастными агентами, которые могут быть в газообразной (микропузырьки) или жидкой (наноклапты) форме. Сочетание ФУЗ с контрастными веществами, такими, как микропузырьки, облегчает эту процедуру и снижает энергию, необходимую для разрушения ГЭБ. ФУЗ способен создавать терапевтическое окно в виде повышенной проницаемости ГЭБ продолжительностью до 4 ч сразу после воздействия. Механизмы увеличения проницаемости стенки капилляров мозга после воздействия ФУЗ – усиление трансцитоза, формирование цитоплазматических каналов в клетках эндотелия, а также

прямое прохождение через поврежденный эндотелий (при использовании большой мощности ФУЗ более 3 Вт). Показано, что чем большее акустическое давление создается в фокусе, тем более крупные молекулы могут проходить через ГЭБ. В диапазоне давлений 0,3–0,6 МПа существует перекрытие между окнами эффективности и безопасности и ГЭБ может быть открыт во всем гиппокампе без повреждения эндотелия или нейронов.

Основные преимущества ФУЗ

Таким образом, ФУЗ является неинвазивной методикой, не влекущей за собой такие осложнения, как формирование ран или инфицирование. ФУЗ может достигать мишень в глубинных структурах, не повреждая окружающие ткани. Очень важно, что ФУЗ выполняется пациенту, находящемуся в сознании, без применения наркоза, что обеспечивает поддержание постоянной обратной связи с оценкой самочувствия пациента, и возможной коррекцией таргетной точки воздействия, что обеспечивает высокую точность проведения процедуры. Кроме того, в отличие от других неинвазивных методик, при применении ФУЗ не используется ионизирующее излучение, что гарантирует безопасность лечения и возможность повторения процедуры при необходимости.

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.014>

Особенности когнитивного статуса у больных эпилепсией: к вопросу о диагностике

В.А. МИХАЙЛОВ, О.Н. ЯКУНИНА, Н.И. ШОВА,
С.А. КОРОВИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева МЗ России», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Жалобы на нарушения речевых функций, памяти, внимания, мышления, которые пациенты могут предъявлять на приеме у врача, находятся на втором месте после жалоб на приступы. Некоторые исследования показывают, что от 60 до 70% людей с эпилепсией имеют когнитивные нарушения.

Эпилептические приступы являются результатом аномального функционирования потенциалзависимых и медиаторзависимых ионных каналов, что может сделать нейроны электрически гиперактивными. Пациенты, страдающие эпилепсией, также подвержены многим другим проблемам со здоровьем. Для многих больных коморбидные нарушения более обременительны, чем сами приступы. Отмечено, что нарушения речи, снижение памяти и внимания, предъявляемые пациентами на приеме у врача, беспокоят больных примерно в равной степени с приступами. Эпилептические припадки могут вызывать как морфологические, так и функциональные изменения в головном мозге, проявляясь непсихотическими психическими расстройствами, в том числе когнитивными нарушениями. Частые приступы вызывают окислительный стресс, потерю нейронов, в основном в

гиппокампе или энторинальной коре, которая является одной из областей, тесно связанной с когнитивной обработкой, дисфункцию нейрогенеза, изменения факторов роста, таких как BDNF, и воспаление в головном мозге [1].

Если эпилептические приступы не контролировать должным образом, они могут привести к стойкой когнитивной дисфункции. Трудности с познанием – одна из самых распространенных проблем среди больных эпилепсией, однако это часто упускают из виду. Некоторые исследования показывают, что от 60% до 70% людей с эпилепсией имеют когнитивные нарушения [2].

Коморбидные когнитивные нарушения многофакторны и связаны с причиной и возрастом дебюта эпилепсии, частотой приступов, уровнем образования и получаемой пациентом фармакотерапией.

Когнитивные нарушения часто могут быть идентифицированы во время диагностики эпилепсии, как показано в исследовании 155 пациентов с недавно диагностированной эпилепсией, которые еще не получали противоэпилептическую терапию [3]. Их баллы по ряду нейропсихологических тестов, проведенных до начала терапии, сравнивали с баллами 87 здоровых людей из контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу. После поправки на возраст, пол и образование пациенты показали худшие результаты, чем контрольная группа по 6 из 14 когнитивных тестов, особенно в области оценки памяти и скорости психомоторных реакций. Эти показатели нельзя было объяснить количеством приступов, типом эпилепсии или аффективным фоном. Таким образом, возможно когнитивные нарушения могут предшествовать самому эпилептическому приступу.

Было также отмечено, что характер когнитивного «эпилептического» дефицита может быть приобретенным, флюктуирующим, прогрессирующим, хроническим и «деградирующим» (приводящим к развитию деменции). А. Aldenkamp [4] выделил 3 типа когнитивных нарушений при эпилепсии: снижение памяти и нарушение внимания, ухудшение способности к изучению новой информации и замедление имеющихся навыков. Были описаны особенности нарушений памяти у пациентов с эпилепсией: транзиторная эпилептическая амнезия, снижение долговременной памяти, ускорение забывания имеющейся долгое время информации.

Взаимосвязь между этиологией эпилепсии и когнитивными функциями является сложной [5]. На когнитивные способности существенное влияние оказывает анатомическое расположение очага эпилептической активности [6].

Выявлено, что повторяющиеся приступы могут вызывать повреждение гиппокампа на протяжении всей жизни пациента, так как происходят структурные (гистологические) и функциональные изменения. Гистологические изменения включают селективную и обширную потерю нейронов в областях CA1 и CA3 и вокруг концевой пластинки, где клетки области CA2 сохранены [7]. При других типах эпилепсии потеря нейронов может наблюдаться во всех областях гиппокампа.

В исследовании J. Zhou et al. [8] показано, что у мышей после спровоцированных в течение 11 дней приступов в результате проведенной диссекции гиппокампов были обнаружены следующие изменения: снижение потенциала действия и увеличение экспрессии воспалительных цитокинов в гиппокампе (интерлейкин-1 β (IL-1 β) и IL-6, а также повышение фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). Изменения синаптической пластичности были вызваны в первую очередь IL-1 β . Измеряли возбуждающие постсинаптические потенциалы вокруг области CA1 в гиппокампе: снижение потенциала действия интерпретировали как следствие нарушения молекулярных механизмов пластичности нейронов, в том числе механизмов, связанных с рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDA) или изменениями их субъединиц.

Исследования показывают [9], что когнитивные нарушения чаще встречаются у больных эпилепсией, которые принимают более 2 противоэпилептических препаратов. Кроме того, исследования показывают, что более старые поколения противоэпилептических препаратов (например, фенобарбитал, карбамазепин, вальпроовая кислота и фенитоин) вызывают значительно больше побочных эффектов и негативно влияют на когнитивные функции по сравнению с более новыми группами, за исключением топирамата. Ламотриджин и леветирацетам оказались лучшими вариантами противоэпилептической терапии, с меньшим влиянием на когнитивные процессы [10].

Более высокая частота когнитивных нарушений у пожилых людей с эпилепсией, безусловно, вызывает вопросы о том, могут ли у этих людей быть повышенные показатели прогрессирования деменции, особенно у лиц с височной эпилепсией [11]. Механизмы, лежащие в основе повышенной вероятности развития деменции, окончательно не установлены. Интересно, что часть ри-

ска может быть связана с тем фактом, что у пациентов с болезнью Альцгеймера и/или сосудистой деменцией на самом деле чаще развивается эпилепсия [12].

Современное изучение особенностей когнитивных функций больных эпилепсией является частью комплексного многомерного исследования непсихотических психических нарушений, т.е. феноменов, которые не достигают уровня психопатологических проявлений и включаются в понятие изменения личности. Прогрессивным является стремление ученых дать целостную характеристику личности больных эпилепсией с одновременным учетом клинических, психофизиологических, структурно-морфологических, психологических и социальных факторов.

Материалы и методы

Обследовано 458 больных эпилепсией, среди которых: 123 пациента с длительностью болезни от нескольких недель до 3 лет, 250 больных с течением заболевания более 3 лет, 85 пациентов с ремиссией эпилептических припадков (средняя длительность заболевания до наступления ремиссии составила 12 лет, а продолжительность самой ремиссии от 1 года до 18 лет). До наступления ремиссии у пациентов наблюдались припадки различного характера. В качестве контрольной группы были обследованы 40 практически здоровых людей, уравненных по полу и возрасту с основной группой.

Применялись 5 экспериментально-психологических методик для оценки когнитивных функций больных эпилепсией:

1. Цифровая корректурная проба [13]. Показатели: время выполнения всего задания, количество пропущенных и неправильно вычеркнутых цифр, строк. При оценке качества выполнения каждого индивидуального задания учитывались: коэффициент вработываемости или утомления, особенности распределения ошибок в поле задания, соотношение их в правой и левой половинах.

2. Методика запоминания 10 слов [14]. Показатели: количество правильно воспроизведенных слов за 5 последовательных предъявлений ряда из 10 слов; порядок и качественные особенности воспроизведения слов – введение новых слов или слов, сходных по смыслу или звучанию, персевераторное их повторение.

3. Тест визуальной ретенции А. Бентона [15]. Применяется для оценки кратковременной памяти зрительной модальности. Оценка результатов проводится на основе сравнения эталона с тем, что изобразил испытуемый. Успешность выполнения теста оценивается по количеству правильно воспроизведенных карточек из 10 предъявленных, по числу и качеству допущенных ошибок (ошибки опущения, деформации, ротации, персеверации, величины, смещения).

4. Методика «Исключение лишнего предмета» [16]. Используется вариант из 20 карточек с изображением 4 предметов. Три предмета могут быть классифицированы и объединены в одну группу. Обследуемый выбирает лишний, по его мнению, предмет и объясняет, почему он это сделал. Использовали количественную оценку уровня обобщенности вербальных ответов по типу субтеста «Сходство» из методики исследования



интеллекта Д. Векслера. Проводилась оценка ответов по трем уровням обобщенности: 0 баллов – ответ на конкретном уровне, когда объединение в группу предметов и понятий осуществляется на основе малосущественных, второстепенных признаков и не содержащий признаков классификации; 1 балл получает ответ, имеющий функциональный уровень и 2 балла – концептуальный уровень. Это хорошо обобщенный ответ, с перечислением существенных, главных признаков общности и сходства между предметами, отражающий родовидовое соотношение предметов или понятий.

5. Методика исследования интеллекта Д. Векслера (WAIS) и отдельные ее субтесты [17]. Используется для интегральной оценки интеллектуальной деятельности. Она состоит из 11 субтестов, каждый из которых представляет ряд усложняющихся заданий, направленных на выявление особенностей различных сторон интеллекта. Задания по преимущественному участию в их выполнении словесно-логических функций или наглядно-образных операций разделены на 6 вербальных и 5 невербальных субтестов. Вербальные субтесты: «Осведомленность», «Понятливость», «Арифметический», «Сходство», «Повторение цифр», «Словарный». Невербальные: «Шифровка», «Недостающие детали», «Кубики Коса», «Последовательные картинки», «Складывание фигур». Названия субтестов методики соответствуют одному из ранних вариантов ее адаптации.

При сборе материала исследования подробно изучались истории болезни обследованных пациентов. Из них были получены сведения о возникновении и развитии заболевания, результаты клинических исследований. При изучении психического статуса и жалоб больного по данным историй болезни применялся метод контент-анализа.

Результаты и их обсуждение

Время выполнения цифровой корректурной пробы больными эпилепсией представлено в табл. 1.

Индивидуальные результаты обследования больных эпилепсией цифровой корректурной пробой неодно-

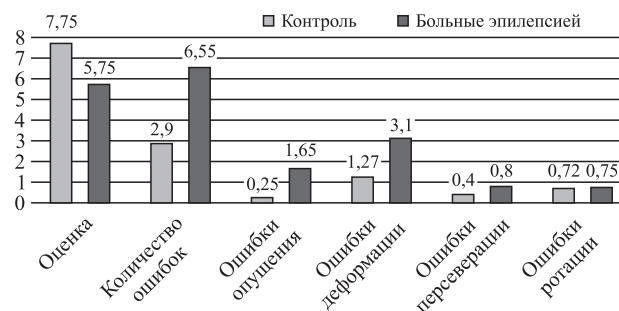


Рисунок. Особенности выполнения больными эпилепсией теста визуальной ретенции

родны. Однако обобщенные данные свидетельствуют о замедлении темпа умственной работоспособности у больных эпилепсией. Медлительность, ригидность, торпидность проявляются не только в монотонной перцептивной деятельности (выполнение корректурной пробы), но являются общим стилем деятельности больных. Время выполнения цифровой корректурной пробы, характеризующее темп умственной работоспособности, отрицательно связано с успешностью выполнения тех заданий методики Векслера, где ограничивается и фиксируется время работы: «арифметический» ($r = -0,32$; $p \leq 0,05$), «шифровка» ($r = -0,57$; $p \leq 0,01$), «кубики Коса» ($r = -0,37$; $p \leq 0,01$), «складывание фигур» ($r = -0,33$; $p \leq 0,05$). Это значит, что при замедлении темпа умственной работоспособности у пациентов снижается успешность выполнения вышеуказанных субтестов.

Количество воспроизведения слов после 5 предъявлений по методике «10 слов» представлено в табл. 2.

Больные эпилепсией плохо удерживают порядок запоминаемых слов, вводят слова, не заданные инструкцией, часто повторяя их при каждом последующем предъявлении. У пациентов с эпилептическими приступами ослабевает не только кратковременная память, но снижается объем долговременной памяти, что ведет к обеднению запаса знаний, снижению уровня общей осведомленности. Показатели методики «10 слов» положительно связаны как с полной ($r = 0,31$; $p \leq 0,05$), так и вербальной ($r = 0,31$; $p \leq 0,05$) ИСО (итоговая статистическая оценка) методики Векслера, с оценками субтестов «осведомленность» ($r = 0,36$; $p \leq 0,01$), «понятливость» ($r = 0,33$; $p \leq 0,01$), «шифровка» ($r = 0,34$; $p \leq 0,01$), «недостающие детали» ($r = 0,41$; $p \leq 0,01$), «кубики Коса» ($r = 0,25$; $p \leq 0,01$), а также с оценкой теста визуальной ретенции ($r = 0,53$; $p \leq 0,01$).

Особенности выполнения больными эпилепсией теста визуальной ретенции Бентона представлена на рисунке.

Психологические показатели теста визуальной ретенции у больных эпилепсией более неоднородны, чем у здоровых испытуемых. При специализации теста на выявлении особенностей зрительной памяти успешное его выполнение обеспечивается достаточным уровнем активного внимания, зрительно-моторной координации и так далее.

Для компенсации нарушений зрительной памяти некоторые пациенты использовали приемы мнемотех-

Таблица 1
Время выполнения цифровой корректурной пробы

	Контроль	Больные эпилепсией	Р
Время выполнения (с)	604,53 ± 27,29	754,60 ± 48,96	< 0,05

Таблица 2
Количество воспроизведения слов после 5 предъявлений по методике «10 слов»

	Контроль	Больные эпилепсией	Р
Количество воспроизведения слов после 5 предъявлений (количество слов)	41,40 ± 1,30	36,40 ± 1,30	< 0,05

ники, обозначали предъявляемые для запоминания фигуры словами и понятиями. Это могли быть привычные геометрические термины, например, круг, треугольник и другие, либо названия предметов, которые ассоциируются с заданной фигурой. Увеличение числа ошибок у больных сопровождается изменением их качественного состава. У здоровых испытуемых типичными являются ошибки смещения малых периферических фигур и отчасти ошибки опущения и деформации при воспроизведении более сложных изображений. У больных эпилепсией преобладающими становятся ошибки органического круга: персеверации, деформации и опущения фигур.

При анализе результатов, полученных по методике «Исключение лишнего предмета» выявлено, что при выраженном когнитивном снижении даже в первых на более простых пробах у пациентов возникают затруднения в понимании родовидовых соотношений между предметами. Бывает, что при наводящих вопросах со стороны исследователя и побуждении к ответу пациент исправляет свою ошибку. Иногда только при явной подсказке больной соглашается с предложенным вариантом ответа. Степень помощи пациенту определяет и степень его самостоятельности в осуществлении мыслительных операций, что отчасти соответствует его возможностям в понимании и решении житейских проблем. У пациентов с выраженными астеническими проявлениями ошибки при выполнении этого задания чаще возникают в конце при усложнении проб и утомлении. Кроме этого при выполнении задания выявлялись такие особенности мыслительной и речевой деятельности, как персевераторный характер (пациент повторяет однотипные речевые обороты и фразы), затруднения в подборе обобщающего слова, односложность (олигофазичность) ответов. У больных эпилепсией отмечается инертность, торпидность психической деятельности, и эта особенность распространяется и на мыслительные процессы. Порой пациенты долго обдумывают свои ответы, медленно отвечают на вопросы, встречаются элементы резонерства.

Результаты интегральной оценки когнитивных функций больных эпилепсией методикой Векслера представлены в табл. 3.

Результаты выполнения этой методики свидетельствуют, что показатели у больных и здоровых испытуемых достоверно различаются почти по всем субтестовым и итоговым статистическим оценкам. Наибольшие различия получены по невербальной и полной итоговой статистической оценке (ИСО). Такого же уровня значимости достигают различия по субтестам «осведомленность», «шифровка», «словарный». Различия по таким

невербальным заданиям, как «недостающие детали», «кубики Коса», «последовательные картинки», «складывание фигур», а также вербальных – «повторение цифр» достигают 5% уровня значимости.

При анализе распределения итоговых статистических оценок методики Векслера по выделенным автором классам выявлено, что у больных снижается процент оценок, относящихся к категории высокой, хорошей и средней нормы. Увеличивается категория оценок, относящихся к низкой норме и уровню умственного дефекта.

При анализе психологического исследования у пациентов различных возрастных групп выявлено, что по мере увеличения возраста пациентов усиливается торпидность психической деятельности, выявляется низкий уровень активного внимания и памяти, слабость зрительно-моторной координации, снижение конструктивных навыков, способности к анализу наглядной ситуации. Больные затрудняются в оперировании словесным материалом и в понимании обобщенного смысла понятий.

Возраст пациентов и длительность болезни являются временными параметрами заболевания, отражают динамику его развития и оказывают совместное влияние на психологический статус.

Результаты сравнительного и корреляционного анализа показывают, что длительное течение эпилепсии влечет изменения преимущественно наглядно – образных, невербальных функций интеллекта. Наибольшие различия результатов обследования больных и здоровых лиц получены в заданиях, где используется не столько запас приобретенных знаний сколько умение осуществлять целенаправленную деятельность в конкретных условиях.

Психологические показатели больных более неоднородны и вариативны. Это связано с большим числом факторов, их определяющих – клинических, психофизиологических, психологических и социальных. У пациентов с судорожными припадками более выражено ослабление памяти, внимания и других функций, чем у пациентов, страдающих фокальными приступами без нарушения осознанности. Обнаружено, что пациенты этой группы имеют более выраженное снижение когнитивных функций в виде неустойчивости внимания, ослабления памяти, снижения уровня обобщенности мышления. В цифровой корректурной пробе они допускают, в среднем, 31,70 ошибок. В методике «10 слов» за 5 предъявлений правильно воспроизводят лишь 31,80 слова. В методике «исключение» у них выше процент встречаемости конкретных ответов – 16,5%. Они обладают и более низким уровнем социально-психологической адаптации в сравнении с пациентами, у которых достигнут хороший контроль припадков. У курабельных больных эти показатели соответственно равны: 23,7, 36,2, 5,0%. Проведенное исследование показало, что резистентные к медикаментозной терапии пациенты имеют более выраженные изменения когнитивной сферы. Они обладают и более низким уровнем социально-психологической адаптации в сравнении с пациентами, у которых достигнут хороший контроль припадков. Динамическое исследование памяти, вни-

Таблица 3
Результаты интегральной оценки когнитивных функций больных эпилепсией методикой Векслера

	Контроль	Больные эпилепсией	p
Невербальная ИСО	101,00 ± 1,06	91,91 ± 1,93	p < 0,001
Полная ИСО	110,20 ± 0,83	101,57 ± 2,08	p < 0,001



мания и других функций в процессе комплексной противосудорожной терапии в стационаре, а также при ремиссии припадков обнаружило их положительную динамику.

Заключение. У больных эпилепсией с помощью диагностического психологического исследования выявляются нарушения когнитивной сферы. Эти нарушения неоднородны, имеют полифакторную обусловленность клиническими, психологическими и социальными факторами. Они динамичны, степень их выраженности возрастает при прогрессивном течении заболевания и сглаживается при улучшении самочувствия пациента и достижения ремиссии припадков. При стойкой ремиссии припадков в течение 2–3 и более лет отмечается нормализация психической деятельности, регресс как пароксизмальных расстройств, так и изменений личности. Изучение особенностей когнитивных функций у больных эпилепсией имеет теоретическое и практическое значение. С одной стороны, в совокупности с клиническими, психофизиологическими, биохимическими и др. исследованиями, оно способствует пониманию патогенеза эпилепсии, а с другой – раскрывает возможности пациента в адекватной оценке окружающего его пространства, связей и отношений между предметами, понятиями, событиями и др., обеспечивающих его успешность в трудовой деятельности, адаптацию к социуму. Когнитивный скрининг при установленном диагнозе эпилепсия должен стать рутинной оценкой.

Литература

- Holmes GL. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disord.* 2015; 17 (2): 101–16. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0739>
- Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure.* 2017; 49: 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>
- Taylor J, Kolamunnage-Dona R, Marson AG, Smith PE, Aldenkamp AP, Baker GA; SANAD study group. Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia.* 2010; 51 (1): 48–56. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02195.x>
- Aldenkamp AP, Bodde N. Behaviour, cognition and epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2005; 182: 19–25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00523.x>
- Lenck-Santini PP, Scott RC. Mechanisms Responsible for Cognitive Impairment in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5 (10): a022772. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022772>
- Saniya K, Patil BG, Chavan MD, Prakash KG, Sailesh KS, Archana R, Johnny M. Neuroanatomical Changes in Brain Structures Related to Cognition in Epilepsy: An Update. *J Nat Sci Biol Med.* 2017; 8 (2): 139–143. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.210016>
- Sendrowski K, Sobaniec W. Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacol Rep.* 2013; 65 (3): 555–65. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71033-8](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71033-8)
- Zhou JL, Shatskikh TN, Liu X, Holmes GL. Impaired single cell firing and long-term potentiation parallels memory impairment following recurrent seizures. *Eur J Neurosci.* 2007; 25 (12): 3667–77. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05598.x>
- Novak A, Vizjak K, Rakusa M. Cognitive Impairment in People with Epilepsy. *J Clin Med.* 2022; 11 (1): 267. <https://doi.org/10.3390/jcm11010267>
- Lee SA, Lee HW, Heo K, Shin DJ, Song HK, Kim OJ, Lee SM, Kim SO, Lee BI. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure.* 2011; 20 (1): 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.006>
- Höller Y, Trinka E. What do temporal lobe epilepsy and progressive mild cognitive impairment have in common? *Front Syst Neurosci.* 2014; 8: 58. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00058>
- Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, Jick SS, Meier CR. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia.* 2013; 54 (4): 700–7. <https://doi.org/10.1111/epi.12045>
- Аматуни В.Н. О модификации коррекционной пробы. Психологический эксперимент в неврологической и психиатрической клинике. Труды Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. Т. 46. Л. 1969; 157–166. [Amatuni VN. O modifikatsii korrektsionnoi proby. Psikhologicheskii eksperiment v nevrologicheskoi i psikhiatricheskoi klinike. Trudy Leningradskogo nauchnoissledovatel'skogo psikhonevrologicheskogo instituta im. V.M. Bekhtereva. T. 46. L. 1969; 157–166. (In Russ.)]
- Лурия А.Р. Основы нейропсихологии: Учебное пособие. М.: Изд-во МГУ; 1973. [Luriya AR. Osnovy neiropsikhologii: Uchebnoe posobie. M.: Izd-vo MGU; 1973. (In Russ.)]
- Benton AL. The Visual Retention test as a Constructional Praxis task. *Confinia Neurologica* (Basel). 1962; Vol. 22 (2): 141–155.
- Зейгарник Б.В. Патопсихология. М.: Изд-во МГУ; 1986. [Zejgarnik BV. Patopsihologiya. M.: Izd-vo MGU; 1986. (In Russ.)]
- Wechsler D. The measurement of adult intelligence (3rd ed.). Williams & Wilkins Co.; 1944. <https://doi.org/10.1037/11329-000>

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.015>

Применение противосудорожных препаратов в лечении первичных головных болей у детей и подростков

Ю.Е. НЕСТЕРОВСКИЙ, Н.Н. ЗАВАДЕНКО

ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Мигрень и эпилепсия – неврологические заболевания, характеризующиеся рядом общих черт: пароксизмальностью возникновения приступов, нормальным неврологическим статусом в межприступном периоде, положительным ответом на прием антиконвульсантов. Мигрень и эпилепсия имеют общие факторы риска: менструации, употребление алкогольных напитков, изменение погоды, нарушения сна. Так же выявлены общие гены, участвующие в возникновении обоих состояний: CACNA1A, ATP1A2, SCN1A. Считается, что об-

щими патогенетическими механизмами являются дисфункции ионных каналов. Предполагается, что именно каналопатии могут объяснять коморбидность этих двух заболеваний. Повышение уровня возбудимости нейронов вследствие нарушений функций ионных каналов лежит в основе возникновения при эпилепсии аномальных гиперсинхронных разрядов корковых нейронов, что вызывает появление распространяющейся волны деполяризации с последующей депрессией корковых нейронов, лежащей в основе возникновения мигренозной ауры.

По данным литературы, у детей с доброкачественной роландической эпилепсией мигрень отмечается у 21%, а у детей с криптогенными и симптоматическими формами эпилепсии мигрень отмечается у 17% больных. (Wirrell and Haniwka, 2006). Обоснованность применения противосудорожных препаратов (ПЭП) в лечении мигрени связано с тем, что эта группа пре-

паратов обладает следующими свойствами: подавляют проведение болевых импульсов, снижают болевую чувствительность рецепторов сосудистой стенки, усиливают действие антиноцицептивных систем. Доказано, что ПЭП с комплексным механизмом действия наиболее эффективны в профилактике и лечении мигрени.

Препараты вальпроевой кислоты (VPA) в дозировках 15–45 мг/кг/сут или 500–1000 мг/сут входит в стандарты профилактической терапии мигрени у детей и подростков. Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на ГАМКергическую систему: повышением содержания GABA в ЦНС, что обусловлено ингибированием GABA-трансаминазы, а также уменьшением обратного захвата GABA в тканях головного мозга. Это, по-видимому, приводит к уменьшению возбудимости и судорожной готовности моторных зон головного мозга. Способствует улучшению психического состояния и настроения больных. Учитывая возможное влияние вальпроатов на гормональный фон, не рекомендован к приему девушкам-подросткам.

Топирамат (TPM) (дозировка 1–2 мг/кг/сут) – так же как и VPA внесен в клинические рекомендации профилактической терапии мигрени. Блокирует множество каналов, такие как вольтажзависимые натриевые каналы и вольтажзависимые кальциевые каналы L-типа. Ингибирует глутамат-опосредованную возбуждающую нейромедиацию и облегчает ГАМК-А-опосредованное ингибирование. Ингибирует активность карбоангидразы. Может снижать секрецию кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) из нейронов тройничного нерва, что является крайне важным в механизмах противомигренозного действия.

Зонисамид (ZNS) (дозировка 5,8 мг/кг/сут) – вызывает блокаду кальциевых каналов T-типа и блокаду натриевых каналов, модулирующих ГАМКергическую и глутаматергическую нейромедиацию, вызывает слабое угнетение активности карбоангидразы, блокаду свободных радикалов, усиление серотонинергической передачи, ингибирование образования оксида азота, снижает активность низковольтных стробированных кальциевых рецепторов T-типа, которые находятся в тройничном ганглии и тройничном каудальном ядре и

играют определенную роль в процессах высвобождения кальцитонин-ген родственного пептида. Применяется с 6 лет.

Габапентин (5,5–30 мг/сут) – блокирует высокопороговые кальциевые каналы. Эффективность для профилактической терапии мигрени у взрослых отличается в разных исследованиях. Хорошо зарекомендовал себя при лечении невропатической боли. Противопоказан до 12 лет.

Леветирацетам (LEV) (250–500 мг/сут (20–40 мг/кг/сут) – влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+} , частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N-типа и снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Частично восстанавливает токи через GABA- и глицинзависимые каналы, сниженные цинком и β -карболинами, блокирует высоковольтные кальциевые каналы N-типа, что приводит к сокращению амплитуды и длительности пароксизмальных деполяризационных сдвигов, вызванных ионами кальция и характерных для эпилептогенных нейронов.

Окскарбазепин – механизм противосудорожного действия связан с усилением быстрой инактивации вольтажзависимых каналов натрия. В исследованиях у взрослых пациентов не показал отличительного эффекта в профилактической терапии мигрени по сравнению с группой плацебо. Не показан для профилактической терапии мигрени.

Ламотриджин (LTG) – действует за счет усиление инактивации вольтажзависимых каналов натрия, блокада высвобождения глутамата и аспартата. В исследованиях у взрослых пациентов показал свою эффективность при профилактической терапии мигрени с аурой. Ламотриджин в дозе 50 мг/сутки сопоставим по эффективности с топираматом в дозе 50 мг/сут. (Buch D. 2019).

К сожалению, исследования эффективности противоэпилептических препаратов для профилактики мигрени в детской популяции носят ограниченный характер с небольшим количеством участников. Необходимо проведение дополнительных мультицентровых исследований в отношении эффективности LEV, ZNS, GBP, LTG. Эффективность ПЭП при головных болях напряжения также требует дополнительных исследований.

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.016>

Фотосенситивные паттерны ЭЭГ. Распознавание и диагностическая ценность

Н.В. ПАНТИНА

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России,
Москва, Россия

Введение: под термином «фотосенситивность» понимают аномальную клиническую или электроэнцефалографическую реакцию на мелькающий свет или пестрые визуальные паттерны [1]. В 2020 г. было опубликовано межэкспертное согласие по упрощенной классификации фотопароксизмального электроэнцефалографического ответа [2]:

1. Отсутствие фотопароксизмального ответа;

2. Затылочный фотопароксизмальный ответ (присутствует только во время ритмической фотостимуляции (РФС));

3. Генерализованный фотопароксизмальный ответ (присутствует только во время РФС);

4. Акцентуация спонтанной эпилептиформной активности: увеличение частоты возникновения или продолжительности разрядов более чем в два раза в сравнении с неспровоцированной (спонтанной).

Своевременное распознавание данного феномена имеет важное значение в клинической практике для постановки диагноза, а также для обеспечения безопасности пациента в ходе проведения обследования.

Цель: определить клиническую значимость выявления фотопароксизмального ответа и ЭЭГ-феноменов,



ассоциированных с закрыванием глаз, у пациентов с эпилепсией.

Материалы и методы

Были изучены различные варианты фотосенситивности, а также редкие ЭЭГ-феномены, ассоциированные с закрыванием глаз на примере продолженных видео-

ЭЭГ обследований, проведенных в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России.

Результаты

Были выявлены 3 типа фотопароксизмального ответа, согласно упрощенной классификации 2020 года (рис. 1, 2).

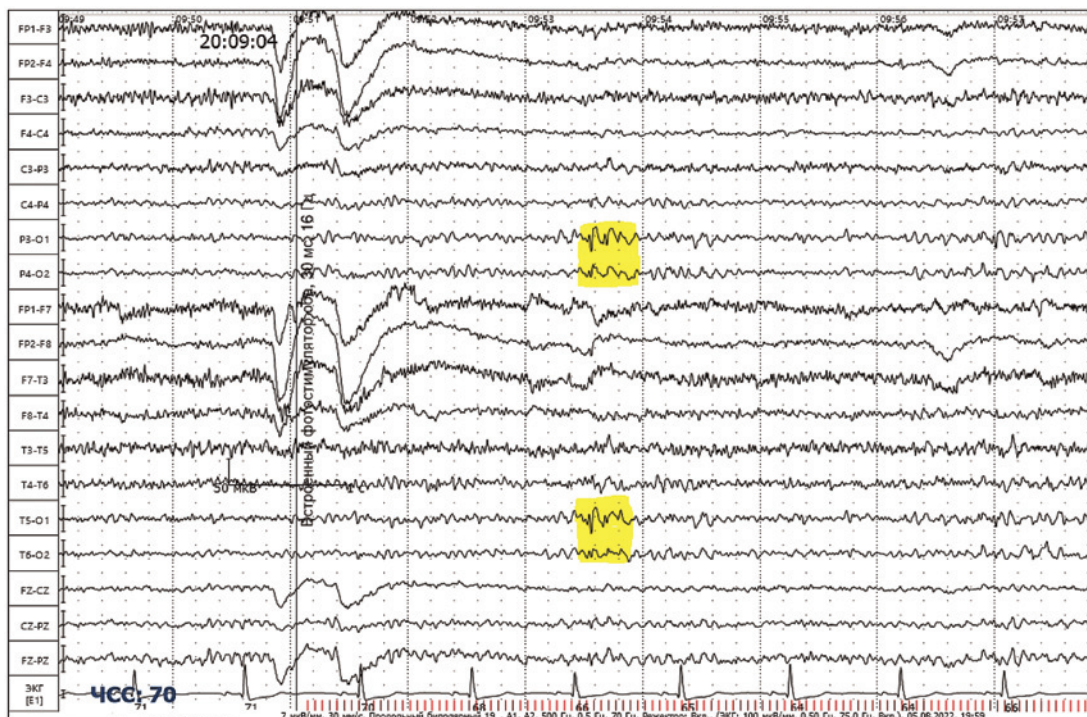


Рис. 1. Во время РФС 16 Гц регистрируются низкоамплитудные комплексы «спайк-волна» биокипитально – затылочный фотопароксизмальный ответ

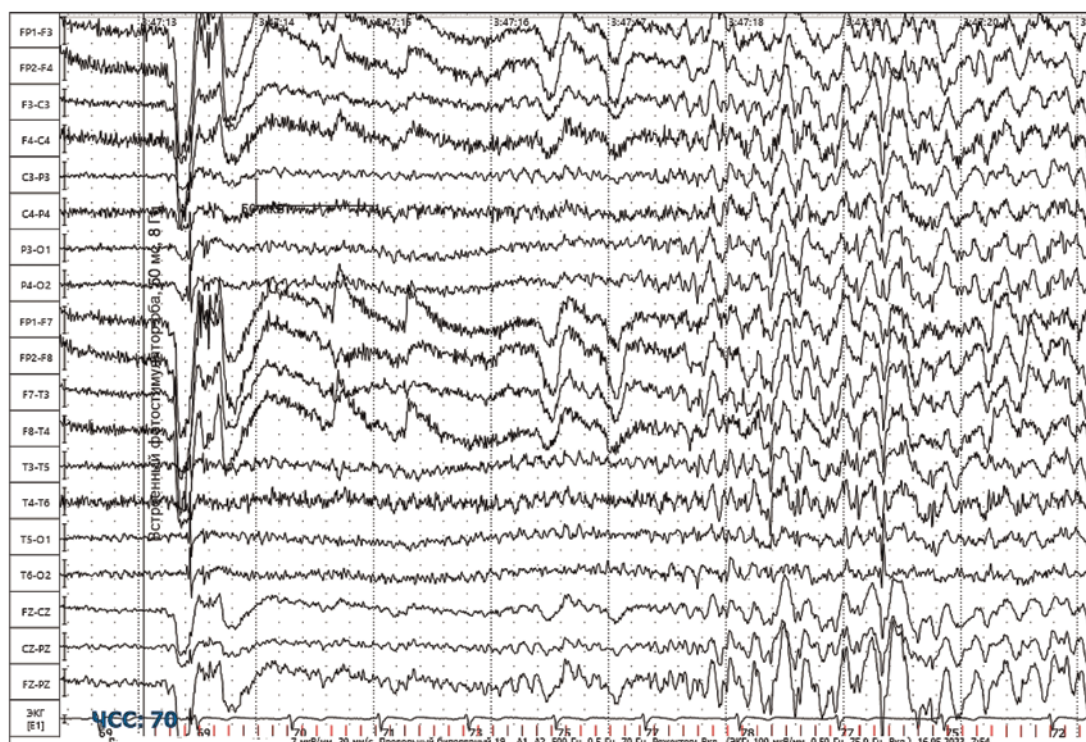


Рис. 2. Во время РФС 8 Гц регистрируются генерализованные разряды комплексов «спайк-волна» – генерализованный фотопароксизмальный ответ

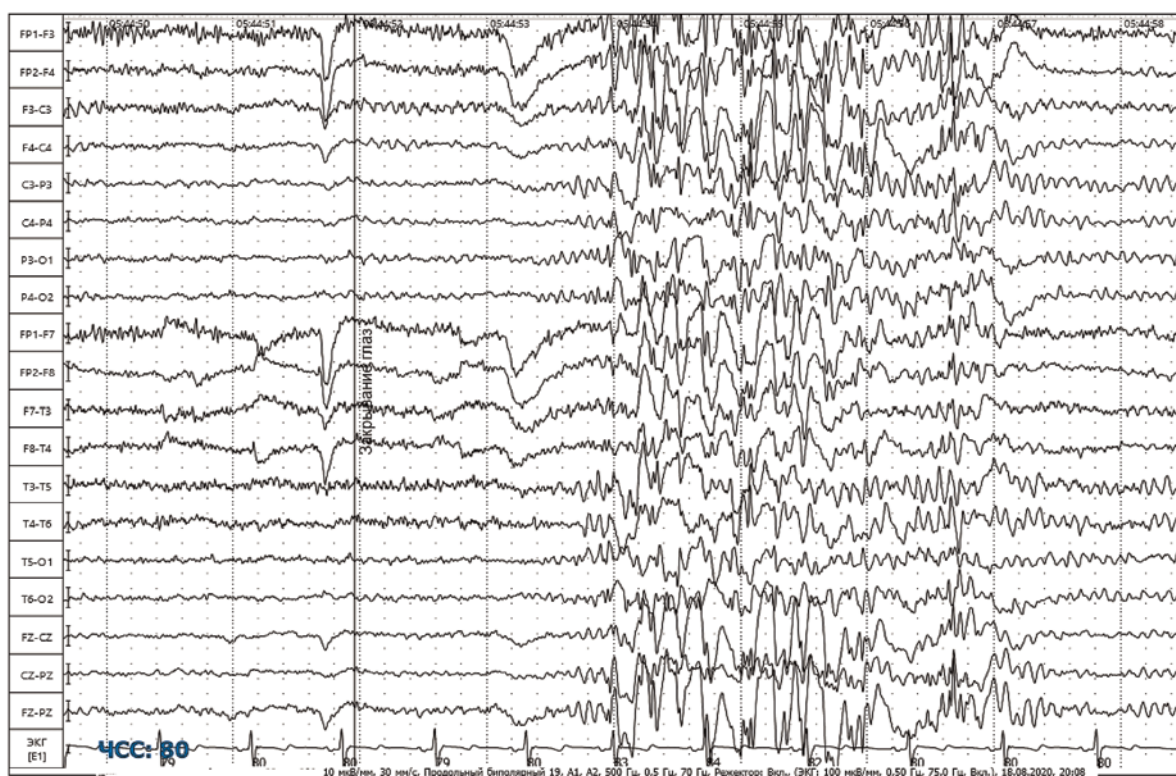


Рис. 3. После закрывания глаз регистрируются генерализованные разряды комплексов «спайк-волна» с дальнейшим восстановлением фоновой ритмики

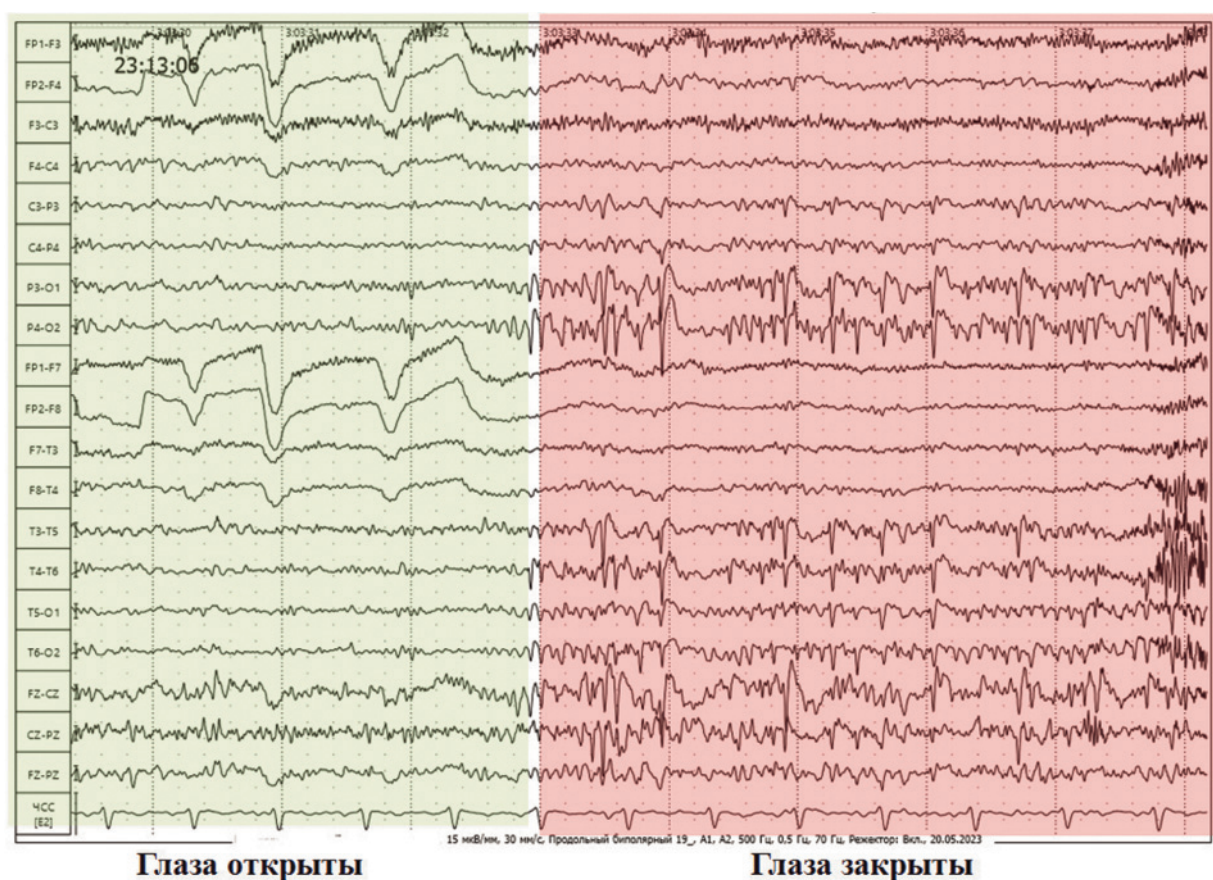


Рис. 4. При закрытых глазах регистрируются продолженные низкоамплитудные комплексы «спайк-волна» биоципитально, блокирующиеся при открывании глаз



Определение типа фотопароксизмального ответа играет немаловажную роль у пациентов с эпилепсией и подозрением на эпилепсию. Затылочный фотопароксизмальный ответ соответствует фотопароксизмальной реакции 1 типа по Walz [3] и не имеет четкой ассоциации с эпилепсией [4]. Кроме того, выявление фотопароксизмального ответа при проведении ЭЭГ обследования требует немедленного прекращения ритмической фотостимуляции во избежание развития генерализованного эпилептического приступа [5].

Также были выявлены редкие ЭЭГ-феномены, ассоциированные с закрыванием глаз:

- **Феномен eye closure sensitivity (ECS)** – ЭЭГ-феномен в виде появления эпилептиформной активности после закрывания глаз с последующим восстановлением обычной фоновой активности через 1–4 с [6] (рис. 3). Может наблюдаться как при идиопатических генерализованных, так и при идиопатических фокальных формах эпилепсии, например – идиопатическая затылочная эпилепсия с ранним началом (с-м Панайотопулоса) [6–8].
- **Скотосенситивность или феномен fixation-off sensitivity** – появление устойчивой эпилептиформной активности (в затылочных отделах или генерализованной) в течение всего времени потери зрительной фиксации и исчезающей при ее восстановлении [9] (рис. 4). Наиболее часто встречается у пациентов с идиопатической детской затылочной эпилепсией, но может также наблюдаться в случаях структурных фокальных и генерализованных эпилепсий [10].

Заключение

Выявление фотосенситивных паттернов на ЭЭГ необходимо для уточнения формы эпилепсии и назначения рациональной схемы противосудорожной терапии, контроля эффективности проводимой противосудорожной терапии, формирования рекоменда-

ций по модификации образа жизни у пациента с фотосенситивностью, обеспечения безопасности пациента в период проведения обследования.

Литература

1. Щедеркина И.О., Карлов В.А. Фотосенситивность у детей и подростков: особенности течения и тактики ведения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fotosensitivnost-u-detey-i-podrostkov-osobennosti-techeniya-i-taktiki-vedeniya> (дата обращения: 16.10.2023).
2. Beniczky S, Aurlen H, Franceschetti S, et al. Interrater agreement of classification of photoparoxysmal electroencephalographic response. *Epilepsia*. 2020; 61 (9): e124–e128. <https://doi.org/10.1111/epi.16655>
3. Waltz S, Christen HJ, Doose H. The different patterns of the photoparoxysmal response—a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992; 83 (2): 138–145. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90027-f](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90027-f)
4. Verrotti A, Trotta D, Salladini C, di Corcia G, Chiarelli F. *Photosensitivity and epilepsy*. J Child Neurol. 2004; 19 (8): 571–578. <https://doi.org/10.1177/088307380401900802>
5. Рекомендации экспертного Совета по нейрофизиологии Российской противосудорожной Лиги по проведению рутинной ЭЭГ. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-ekspertnogo-soveta-po-neyrofiziologii-rossiyskoy-protivoepilepticheskoy-ligi-po-provedeniyu-rutinnoy-eeg> (дата обращения: 16.10.2023).
6. Tekin Güveli B, Baykan B, Dörtcan N, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. Eye closure sensitivity in juvenile myoclonic epilepsy and its effect on prognosis. *Seizure*. 2013 Dec; 22 (10): 867–71. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.07.008>
7. Taylor I, Scheffer IE, Berkovic SF. Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain*. 2003 Apr; 126 (Pt 4): 753–69. <https://doi.org/10.1093/brain/awg080>
8. Белоусова Е.Д. Идиопатическая затылочная эпилепсия с ранним началом (синдром Панайотопулоса). *Рос вестн перинатол и педиатр*. 2010. № 6.
9. Ноговицын В.Ю., Шарков А.А. ЭЭГ при генетических генерализованных эпилепсиях. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (1S): S23–S40. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S23-S40>
10. Saadeldin IY, Matlik HN. Coexistence of fixation-off sensitivity and inverted fixation-off sensitivity in a female child with Panayiotopoulos syndrome: Video-electroencephalography documentation. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2015 May 28; 4: 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2015.04.001>

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.017>

Гипонатриемия, ассоциированная с эпилепсией, как проблема полиморбидности в эпилептологии

И.Г. РУДАКОВА

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Актуальность. Ассоциация гипонатриемии (ГНЭ АЭ) с эпилепсией – одно из частых расстройств, коморбидных эпилепсий, с распространенностью до 10%, что существенно чаще популяционных показателей. До половины всех случаев ГНЭ АЭ имеет ятрогенную природу, развиваясь в рамках синдрома неадекватного антидиуреза (СНАД), который в трети всех случаев имеет лекарственно индуцированную природу (ЛИ СНАД), существенная часть развивается в связи с онкологическим процессом. Более 70% всех ЛИ СНАД связано с применением ограниченного спектра лекарственных средств: антидепрессантов, антиконвульсантов, ан-

типсихотиков, существенно реже – цитостатиков и др. (Shepshelovich D. et al., 2017). Диагностика наиболее распространенных – хронических форм ГНЭ чаще связана со случайным обнаружением. Между тем ее клинические последствия могут быть существенными. Даже умеренная ГНЭ, независимо от этиологии, связана с повышенным риском смертности (G. Corona et al., 2013). Хроническая бессимптомная и малосимптомная ГНЭ сопряжена с развитием энцефалопатии, риском травм и переломов, нарушением контроля артериального давления, увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смертности (Renneboog, B. et al., 2006).

Результаты исследований. Представлены данные собственных наблюдений в открытой клинической практике (2017–2023 гг.) пациентов с ГНЭ АЭ (N = 46), Ж 31, 28–73 лет, 28 (61%) старше 50 лет. Сопутствующие заболевания имели 72% из них сердечно-сосудистые 56%. Причинными препаратами (по Naranjo тест) чаще были карбамазепин 8 (17%) и окскарбазепин 23 (50%), у 7 пациентов в комбинации с СИОЗС; у 1 пациента – леветирацетам.

Бессимптомная ГНЭ выявлена у 50% с легкой и у 17% с умеренно выраженной ГНЭ. Отмечена положительная корреляция ($p < 0,05$) выраженности ГНЭ с такими проявлениями, как общая слабость, головная боль, тревога и депрессия, неустойчивость и эпизодические головокружения, симптомы желудочно-кишечной дисфункции (тошнота, рвоты, диарея, боли в животе). С высокой частотой отмечалось нарушение лекарственного контроля АД независимо от выраженности ГНЭ. В 3 случаях ГНЭ диагностирована в связи с фактом перелома костей скелета. В абсолютном большинстве случаев отмечена поздняя диагностика ГНЭ или игнорирование ГНЭ в качестве причины возникающих расстройств. Во всех без

исключения случаях отмечено быстрое устранение ГНЭ отменой причинного препарата.

Выводы. У пациентов, принимающих препараты с известным потенциалом ЛИ СНАД, следует активно контролировать уровень натрия крови, особенно при появлении подозрительной симптоматики (симптомы физической и психической астении, вестибулопатии, ЖКТ-дисфункции, нарушения контроля АД). В случае выявления ГНЭ причинный препарат должен быть отменен, при сохранении ГНЭ после его отмены следует обсудить проведение онкопоиска. Важно повышение настороженности врачей с целью, улучшения качества диагностики и профилактики ГНЭ АЭ.

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.018>

Причинно-следственная связь рассеянного склероза и эпилепсии (клинические наблюдения)

Е.Р. ТОКАРЕВА

ФГБУ ВО «Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия

Актуальность. Причинно-следственная связь между эпилепсией и другими неврологическими патологиями хорошо известна, но не полностью изучена при рассеянном склерозе. Определение предикторов, связанных с формированием эпилепсии при рассеянном склерозе, является актуальным для разработки диагностического и терапевтического протоколов.

В настоящее время рассеянный склероз и эпилепсия коррелируют с повышенной заболеваемостью и смертностью и требуют индивидуального подхода в связи с частыми неврологическими осложнениями. Рассеянный склероз, наиболее распространенная воспалительная патология центральной нервной системы, в последние годы зарегистрированы показатели увеличения заболеваемости и распространенности этого заболевания во всем мире [1].

Существует несколько клинко-патогенетических форм рассеянного склероза, диагностика которых влияет на определение терапевтического подхода. Ремитирующее-рецидивирующее течение рассеянного склероза является наиболее часто встречающимся среди молодого населения и характеризуется четко выраженными повторяющимися приступами, за которыми следуют периоды частичного или полного выздоровления. Согласно различным исследованиям, ремитирующее-рецидивирующее течение является начальной формой заболевания у > 70% пациентов [2].

Клинический статус пациента при ремитирующее-рецидивирующем течении может изменяться в сторону медленного нарастания инвалидизации при отсутствии рецидивов, трансформируется во вторично прогрессирующий рассеянный склероз. В 30% случаев диагностируется первично-прогрессирующий рассеянный склероз, при котором развитие инвалидности медленно формируется с самого начала, без четко выраженных

обострений и данное заболевание наиболее часто сочетается с эпилепсией [3].

Распространенность эпилепсии, связанной с рассеянным склерозом, в значительной степени неизвестна. Существующие в настоящее время исследования по данной теме лишь обобщают некоторые аспекты связи рассеянного склероза с эпилепсией и требуют более глубокого изучения [4].

Согласно международному мета-анализу, распространенность активной эпилепсии составляет 6,38 на 1000 человек и 7,60 на 1000 человек с пожизненным риском развития эпилепсии. На частоту и распространенность эпилепсии влияют многочисленные факторы, с заметными вариациями в зависимости от региона [5].

В международном систематическом обзоре распространенность эпилепсии оценивалась в 3,09%, а частота встречаемости – в 2,28% у пациентов в сочетании с рассеянным склерозом, что соответствует данным РФ, которые показывают общую распространенность приступов в 2% и эпилепсии в 3% среди пациентов с рассеянным склерозом. Аналогичные данные были получены из других исследований, но с большей вариабельностью между исследованиями [6].

В большинстве случаев эпилепсия диагностируется после того как дебютировал рассеянный склероз, со средним промежутком времени между двумя случаями 5–7 лет. Кумулятивная частота приступов напрямую связана с продолжительностью рассеянного склероза, достигая почти 7% у пациентов с рассеянным склерозом с продолжительностью заболевания > 10 лет [7].

Эпилептические приступы также могут возникать до того, как будет диагностирован рассеянный склероз, с разным процентом в зависимости от исследуемой группы. Однако остается спорным вопрос о том, следует ли рассматривать эпилептические приступы без четкой причины как ретроспективный рецидив или связанное с ним расстройство [8].

В связи с актуальностью данной темы нами были проведены исследования по определению причинно-следственных связей эпилепсии и рассеянного склероза.

Цель исследования. Показать совокупность данных, которая позволяет определить более высокий риск эпилепсии при рассеянном склерозе, учитывая клинические и структурно-функциональные особенности течения заболеваний в анамнезе.



Материал и методы. Ретроспективный анализ историй болезни 10 пациентов с рассеянным склерозом и эпилепсией за период 2015–2023 годы проведен в Городской больнице № 1 им. Пирогова, в поликлинике № 5, неврологическом отделении филиала № 2 (г. Севастополь). Под катамнестическим наблюдением находилось 10 пациентов, которые получали регулярное стационарное, амбулаторное обследование и лечение по основным диагнозам: G 35.0, G 40.1, G 40.2. Медицинская информация (истории болезни, результаты обследований) в процессе исследования проверялась и заносилась в компьютерную базу данных. Пациенты были обследованы общеклиническими методами неврологического исследования и инструментальными методами, которые включали магнитно-резонансную томографию (МРТ) и электроэнцефалографию (ЭЭГ). МРТ головного и спинного мозга проводилось на магнитно-резонансном томографе Simens Magnetom Symphony 1,5T. ЭЭГ исследование осуществлялось на энцефалографе Нейрон-Спектр 2. Статистическую обработку данных, полученных в процессе исследования, проводили с помощью компьютерного пакета STATISTICA для Windows. Определение основных статистических характеристик: среднее, ошибка среднего и стандартное отклонение осуществляли в разделе описательной статистики. При сравнении статистических совокупностей использовали параметрические и непараметрические методы исследования.

Результаты. В исследовании приняли участие 10 пациентов, среди которых количество мужчин преобладало, средний возраст начала заболевания рассеянным склерозом был $30,5 \pm 1,5$ лет, эпилепсией – $33,7 \pm 1,5$ лет. У 6 пациентов мужского пола дебют рассеянного склероза состоялся в среднем за $4,3 \pm 1,5$ года до начала эпилепсии. У 60% пациентов эпилептические приступы сопровождались вторичной генерализацией, у 40% пациентов регистрировались эпизоды серийного и статусного течения. Самый частый тип приступов у обследованных пациентов – вторично-генерализованные 40%, сложные парциальные 40% случаев, 20% простые абсансы. Типы течения рассеянного склероза: 60% вторично прогрессирующее, 20% высокоактивный (ВАРС), 20% ремиттирующе-рецидивирующее. У мужчин были эпилептические приступы одного типа: вторично-генерализованные тонико-клонические длительностью 2–3 мин, аур или других предчувствий приступов пациенты не отмечали. В постприступном периоде наблюдалось оглушение, спутанность в течение 20 мин. После приступа в течение 2–3 дней отмечалось усугубление неврологических симптомов рассеянного склероза – нарушение ходьбы, дискоординации. Приступы происходили исключительно в состоянии бодрствования. У 4 пациенток дебют рассеянного склероза за $2,6 \pm 1,5$ года до начала эпилепсии. У женщин наблюдались несколько типов приступов: сложно парциальные, по типу замираний, без автоматизмов, длительностью до 1 мин, вторично-генерализованные с тонико-клоническими судорогами длительностью до 4 мин и тонические длительностью до 2 мин. Перед приступами отмечалась аура в виде тревоги, ожидания худшего длительностью до нескольких минут. Приступы проходили исключительно в состоянии бодрствования. После приступов не

отмечалось усугубления неврологических симптомов рассеянного склероза. Частота приступов в группе пациентов мужского пола клинических случаях варьировала: в начале заболевания составляла 1–2 раза в год, после подбора противосудорожной терапии – 1 раз в два года, только на фоне пропуска приема препарата. В группе пациентов женского пола приступы протекали сериями по 2–3 в день с частотой серий от 1 до 4 раз в неделю. Вторично-генерализованные тонико-клонические и тонические приступы протекали с частотой 1 раз в 3–4 мес. Данная частота сохраняется по настоящее время, несмотря на проводимую терапию, полностью купировать приступы не удалось, но их серийность снизилась. Неврологические расстройства неэпилептического генеза наблюдались в обеих группах: головокружение, шаткостью походки, неловкость в руках, слабость в конечностях, снижение памяти при обострении рассеянного склероза.

Обследованным пациентам мужского пола были выставлены соответствующие диагнозы: рассеянный склероз, ремиттирующее-рецидивирующее течение, цереброспинальная форма, EDSS $2,2 \pm 1,5$ и симптоматическая эпилепсия с редкими вторично генерализованными приступами, в стадии ремиссии.

В группе обследованных женщин преобладали следующие нозологии: рассеянный склероз, первично-прогрессирующее течение, церебральная форма, выраженного спастического тетрапареза, выраженной мозжечковой атаксии, EDSS $5,2 \pm 1,5$ и структурная эпилепсия генерализованная форма с редкими вторично генерализованными приступами, в стадии неполной ремиссии.

Возможно, более ранний дебют эпилепсии при рассеянном склерозе у женщин и более тяжелое клиническое течение, чем у мужчин, связано с гормональными колебаниями в организме, влияющими на нейровосполительные процессы при рассеянном склерозе, которые усугубляют течение эпилептических приступов.

МРТ и ЭЭГ исследования пациентам проводилось в динамике, результаты и их обсуждение будут представлены ниже.

Обсуждение. Всем пациентам ($n = 10$) проводилось МРТ головного мозга в стандартных импульсных последовательностях в сочетании с внутривенным контрастированием. При анализе МРТ оценивалось количество специфических очагов, накопление контраста, расположение очагов: кортикальные, юстакортикальные, субкортикальные, перивентрикулярные, субэпендимальные, субтенториальные, очаги в мозолистом теле, мозжечке, наличие сливных очагов и перифокального отека [9].

По данным литературы, типичная локализация очагов демиелинизации в головном мозге – это перивентрикулярные зоны (80%), локализованные в углу между хвостатым ядром и мозолистым телом, в зонах, прилегающих к верхнелатеральному углу боковых желудочков, в белом веществе, височных долях, а также в стволе головного мозга и мозжечке, только небольшая доля (5–10%) очагов находится на границе серого и белого вещества или в сером веществе [10, 11].

В нашем исследовании наиболее часто определялись очаги округлой формы патологического МР-сигнала на

T1 и T2-взвешенных изображениях. У 6 пациентов (60%) определялись очаги сливного характера. Накопление контраста наблюдалось у 5 пациентов (50%). Проведена оценка локализации очагов, выявлено, что наиболее часто очаги демиелинизации были локализованы в типичных для рассеянного склероза зонах. У 7 пациентов (70%) очаги локализовались перивентрикулярно и юкстакортикально, у 3 (30%) в субкортикальной зоне, а инфратенториально лишь у 1 (10%). Средний диаметр очагов у мужчин составлял $11,8 \pm 2,5$ мм, у женщин – $15,5 \pm 2,5$ мм. У 4 (40%) пациентов с ВАРС отмечалась наружная гидроцефалия, не реагирующая на проводимую терапию.

Согласно критериям McDonald's (2017), диагноз рассеянного склероза в значительной степени зависит от выявленных с помощью МРТ признаков. При поражениях ЦНС обычным методом визуализации иногда не хватает точности с точки зрения анатомо-клинической корреляции. Возможным объяснением может быть тот факт, что МРТ исследование проводилось в межприступный период, когда вероятность обнаружения клинических и электрических маркеров эпилепсии значительно ниже [12, 13].

Обнаружение поражений коры головного мозга может быть затруднено при рутинных визуализационных обследованиях, при этом определение корреляции между областями поражения и началом приступа возможно лишь частично. Согласно одному исследованию, МРТ головного мозга выявила >5 поражений у 88% пациентов с рассеянным склерозом с эпилепсией, но о специфическом распределении поражений не сообщалось [14].

В многочисленных исследованиях определено, что кортикальные или юкстакортикальные поражения являются фактором, провоцирующим эпилептические приступы у пациентов с рассеянным склерозом [15, 16].

Другое исследование показывает, что поражения коры и юкстакортикальных отделов являются независимыми предикторами судорог, причем эпилепсия также связана с поражением головного мозга и атрофией церебральной паренхимы [17].

Корреляция МРТ головного мозга и ЭЭГ может быть полезна для улучшения понимания патофизиологических механизмов эпилепсии и рассеянного склероза. Однако в настоящее время причинно-следственная связь полностью не выяснена.

Важно подчеркнуть клинко-электрофизиологические корреляции показателей для точности диагностики и процессов классификации. Исследования выявили нарушения ЭЭГ у 20–60% пациентов с рассеянным склерозом, в зависимости от локализации поражений, продолжительности, стадии заболевания и его прогрессирования [18, 19].

В нашем исследовании выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности наблюдались у 2 (20%) больных рассеянным склерозом, у одного из них основной ритм не прослеживался в течении нескольких обследований. В 7 (70%) случаях наблюдаемые электрофизиологические изменения заключались в очаговом замедлении с изолированными или сгруппированными диффузными тета-волнами с преобладающей двусторонней лобно-височной локализацией. Было

зарегистрировано региональное замедление ритма у 4 (40%) пациентов. Отчетливая реакция активации при открывании-закрывании глаз наблюдалась у 6 (60%) пациентов. Была зарегистрирована реакция усвоения ритма у 9 (90%) обследованных, дезорганизация фоновой ритмики при гипервентиляции наблюдалась у 5 (50%) пациентов. Пики биоэлектрической активности у пациентов рассеянным склерозом в бодрствовании были зарегистрированы у 6 (60%) человек. Острые волны у пациентов с рассеянным склерозом отмечались у 4 (40%) человек. Частые отклонения на ЭЭГ состояли из диффузной асинхронной тета-активности и медленной ритмичной синхронной активности у пациентов мужского пола. Интериктальная эпилептиформная активность преимущественно отмечалась у пациентов женского пола и не коррелировала с их клиническим состоянием.

Доказано, что у пациентов с рассеянным склерозом гипервентиляция может ухудшить основную активность ЭЭГ, а также вызвать неэпилептические пароксизмальные симптомы, такие как очаговая парестезия или тонические спазмы в конечностях [20, 21]. В нашем исследовании такие изменения на ЭЭГ не отмечались.

Периодические латерализованные эпилептиформные разряды являются результатом разъединения кортико-подкорковых структур, клинически ассоциируясь с очаговым неконвульсивным состоянием с нарушением сознания, особенно у пациентов с длительно протекающим рассеянным склерозом. Частота заднего доминантного ритма была отрицательно связана с функциональным уровнем нетрудоспособности пациентов во многих международных исследованиях [22, 23, 24]. Замедление фонового ритма и эпилептиформные разряды указывают на дегенерацию тела нейрона и могут способствовать прогнозированию и последующему наблюдению поражений коры головного мозга и функциональных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. Следовательно, электроэнцефалографический мониторинг спектра заднего доминантного ритма может служить альтернативой или дополнением к другим методам обнаружения и последующей визуализации при эпилепсии и рассеянном склерозе [26, 27].

В дополнение ретроспективное исследование показало, что слуховые вызванные потенциалы ствола головного мозга и соматосенсорные потенциалы верхней конечности преимущественно задействованы у пациентов с рассеянным склерозом и сопутствующей эпилепсией. Согласно имеющейся в настоящее время литературе, основной причиной этих изменений является одностороннее демиелинизирующее поражение черной субстанции [28, 29]. Однако точная причинно-следственная взаимосвязь с эпилепсией полностью не установлена и требуются исследования с целью определения гендерных и возрастных девиаций данных нозологий.

Заключение. Сложная причинно-следственная связь между эпилепсией и рассеянным склерозом, хотя и наблюдается в течение длительного времени, все еще остается неизвестной. В последние годы исследования привели к новым доказательствам, которые укрепляют эту связь между двумя патологиями. Результаты эпидемиологических исследований, хотя и со значительной



неоднородностью, свидетельствуют о явном увеличении распространенности эпилепсии, встречающейся у пациентов с рассеянным склерозом. Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что фокальные и двусторонние тонико-клонические приступы наиболее часто встречаются у пациентов с рассеянным склерозом, при этом атипичные эпилептические синдромы встречаются редко.

Предполагается, что визуализация головного мозга могла бы стать косвенным инструментом для оценки риска эпилепсии у пациентов с рассеянным склерозом, при этом крупные когортные исследования в настоящее время отсутствуют. Хотя существует несколько хорошо обоснованных патофизиологических гипотез причинно-следственных взаимоотношений рассеянного склероза и эпилепсии: дисбаланс возбуждающих и тормозящих нейромедиаторов, ионный дисбаланс, вызывающий повышенную возбудимость нейронов, и роль хронического нейровоспаления, необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью раскрыть клеточные и молекулярные механизмы, связывающие эти два заболевания.

В настоящее время, согласно полученным данным, нет конкретной картины ЭЭГ при судорогах у пациентов с рассеянным склерозом, однако выделены некоторые особенности, которые требуют дополнительного изучения на большей популяции. Клинические рекомендации по рассеянному склерозу и эпилепсии требуют введения обязательного магнитно-резонансного и электроэнцефалографического обследования для эффективной дифференциальной диагностики и прогнозирования отдаленных последствий. Разработка терапевтических протоколов и надлежащая интеграция рекомендаций являются обязательными для улучшения клинических исходов и качества жизни пациентов с рассеянным склерозом и эпилепсией.

Литература

- Singh G, Sander J. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. *Epilepsy Behav.* 2020. 105: 106949–106955. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106949>
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019. 26: 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
- Engelhard J, Oleske D, Schmitting S, Wells K, Talapala S, Barbato LM. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Mult Scler Relat Disord.* 2022. 57: 103526. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103526>
- Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021. 20: 102826. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102826>
- Yang J, Rempé T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves J. Therapeutic advances in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2022. 13: 824926. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.824926>
- Manouchehri N, Salinas V, Rabi Yeganeh N, Pitt D, Hussain R, Stuve O. Efficacy of disease modifying therapies in progressive MS and how immune senescence may explain their failure. *Front Neuro.* 2022. 13: 854390. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.854390>
- Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю. и др. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021; 13 (1): 65–82. [Skiba YaB, Polushin AYu, Prokudin MYu., et al. Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania. Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2021; 13 (1): 65–82 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049>
- Langenbruch L, Krämer J, Güler S, Möddel G, Gefner S, Melzer N, Elger CE, Wiendl H, Budde T, Meuth SG and Kovac S. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis: Epidemiology and prognosis in a large tertiary referral center. *J Neurol.* 2019. 266: 1789–1795. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09332-x>
- Миронов М.Б., Бурд С.Г., Рублева Ю.В. и др. Эпилептический миоклонус. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2020; 12 (2): 122–4 [Mironov MB, Burd SG, Rubleva YuV., et al. Epileptic myoclonus. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania. Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2020; 12 (2): 122–4 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.030>
- Шершевер А.С., Лаврова С.А., Бенцион Д.Л. и др. Противосудорожные препараты в лечении структурной эпилепсии у пациентов с метастазами в головной мозг: комбинированный подход. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2022; 14 (1): 15–27. [Shershever AS, Lavrova SA, Bentsion DL., et al. Antiepileptic drugs in treating structural epilepsy of patients with metastatic brain cancer: a combination approach. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania. Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2022; 14 (1): 15–27 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.065>
- Dunn N, Kharlamova N and Fogdell–Hahn A. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy. *Scand J Immunol.* 2020. 92: e12984. <https://doi.org/10.1111/sji.12984>
- Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии Международной Противосудорожной Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (1): 6–25. [Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV., et al. ILAE classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania. Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2017; 9 (1): 6–25 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>
- Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, Geurts JGG, Paul F, Reich DS, Toosy AT, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: Practical guidelines. *Brain.* 2019. 142: 1858–1875. <https://doi.org/10.1093/brain/awz144>
- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I., et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020. 26: 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Mirmosayyeb O, Shayannejad V, Nehzat N, Mohammadi A and Ghajarzadeh M. Prevalence of seizure/epilepsy in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med.* 2021. 12: 14. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_75_20
- Rayatpour A, Farhangi S, Verdaguer E, Olloquequi J, Ureña J, Auladell C and Javan M. The cross talk between underlying mechanisms of multiple sclerosis and epilepsy may provide new insights for more efficient therapies. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021. 14: 1031–1034. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105441>
- Neuf F, von Podewils F, Wang ZI, Süße M, Zettl UK and Grothe M. Epileptic seizures in multiple sclerosis: Prevalence, competing causes and diagnostic accuracy. *J Neurol.* 2021. 268: 1721–1727. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10346-z>
- Ooi S, Kalincik T, Perucca P and Monif M. The prevalence of epileptic seizures in multiple sclerosis in a large tertiary hospital in Australia. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021. 7: 2055–2057. <https://doi.org/10.1177/2055217321989767>
- Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, Kullu I, Angelopoulou E and Paudel YN. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sci.* 2021. 265: 118826. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118826>
- Grothe M, Ellenberger D, von Podewils F, Stahmann A, Rommer PS and Zettl UK. Epilepsy as a predictor of disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022. 28: 942–949. <https://doi.org/10.1177/13524585211046739>
- Salim AA, Ali SH, Hussain AM and Ibrahim WN. Electroencephalographic evidence of gray matter lesions among multiple sclerosis patients: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2021. 100: e27001. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027001>
- Mahamud Z, Burman J and Zelano J. Prognostic impact of epilepsy in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020. 38: 101497. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101497>
- Hatton SN, Huynh KH, Bonilha L, Abela E, Alhusaini S, Altmann A, Alvim MKM, Balachandra AR, Bartolini E, Bender B., et al. White matter abnormalities across different epilepsy syndromes in adults: An ENIGMA-Epilepsy study. *Brain.* 2020. 143: 2454–2473. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa200>
- Zahid M, Busmail A, Penumetcha SS, Ahluwalia S, Irfan R, Khan SA, Rohit Reddy S, Vasquez Lopez ME and Mohammed L. Tumor necrosis factor

- alpha blockade and multiple sclerosis: Exploring new avenues. *Cureus*. 2021. 13: e18847. <https://doi.org/10.7759/cureus.18847>
25. Chou JJ, Kuo CF, Tanasescu R, Tench CR, Tiley CG, Constantinescu CS, Whitehouse WP. Epilepsy and associated mortality in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2019. 26: 342–343. <https://doi.org/10.1111/ene.13821>
26. Pracucci E, Pillai V, Lamers D, Parra R and Landi S. Neuroinflammation: A signature or a cause of epilepsy? *Int J Mol Sci*. 2021. 22: 6981. <https://doi.org/10.3390/ijms22136981>
27. Vavasour IM, Sun P, Graf C, Yik JT, Kolind SH, Li DK, Tam R, Sayao AL, Schabas A, Devonshire V., et al. Characterization of multiple sclerosis neuroinflammation and neurodegeneration with relaxation and diffusion basis spectrum imaging. *Mult Scler*. 2022. 28: 418–428. <https://doi.org/10.1177/13524585211023345>
28. Morrow SA, Clift F, Devonshire V, Lapointe E, Schneider R, Stefanelli M and Vosoughi R. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022. 65: 103995. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103995>
29. Daniels K, van der Nat PB, Frequin STFM, van der Wees PJ, Biesma DH, Hoogervorst ELJ and van de Garde EMW. Real-world results of ocrelizumab treatment for primary progressive multiple sclerosis. 2020. *Mult Scler Int* 2020. 5: 5463451. <https://doi.org/10.1155/2020/5463451>

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.019>

Когнитивные нарушения при эпилепсии взрослых

А.И. ФЕДИН

ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Вопрос когнитивной дисфункции при эпилепсии является сложным для специалистов и представляет важный фактор, который усложняет оказание помощи и способствует снижению качества жизни и результатов лечения. В последние десятилетия в связи с появлением новых противосудорожных препаратов (ПЭП) выявлено, что коэффициент интеллекта у этих пациентов варьирует в широких пределах, иногда достигая довольно высоких значений, и лишь у небольшого количества больных наблюдается прогрессивное ухудшение в интеллектуально-мнестической сфере.

Когнитивные функции у больных эпилепсией могут страдать в различной степени, от легкой до выраженной. Дефицит образуется в одной или нескольких нейropsychологических областях. Факторы, способствующие развитию когнитивных нарушений (КН), можно разделить на динамические и статические. Первые поддаются воздействию и коррекции. К ним относятся эпилептические приступы, эпилептиформная активность, побочные эффекты ПЭП, эмоциональные нарушения и др. На вторую группу факторов невозможно оказывать существенного влияния – например неоперабельные структурные поражения головного мозга и др.

Основными клиническими предикторами КН являются ранний дебют эпилепсии, высокая частота приступов и длительное течение эпилепсии. В основе КН при могут быть структурные изменения в мозге, генетические и хромосомные аномалии. Имеется взаимосвязь КН и локализации пароксизмального очага. При височной эпилепсии в наибольшей степени когнитивная сфера страдает при расположении очага в медиобазальных отделах височной доли.

Механизмами КН при эпилепсии могут быть распространение эпилептических разрядов по нейрональным сетям и выключение этих зон из физиологических процессов, кортико-таламические разряды, которые блокируют информацию, поступающую по таламо-кортикальному пути, длительная гиперполяризация мембран нейронов, возникающая вследствие пароксизмальных разрядов и обусловленная ингибиторными постсинаптическими механизмами.

При лечении эпилепсии следует учитывать ятрогенные факторы – несвоевременное и неадекватное назначение ПЭП без учета профиля безопасности и лекарственных взаимодействий.

К ПЭП с наиболее неблагоприятным профилем в отношении КН относятся бензодиазепиновые производные, барбитураты. В целом по данным различных исследований можно констатировать, что при эпилепсии положительное действие на память, познавательные функции, концентрацию внимания и настроение оказывают ламотридин, левитирацетам и окскарбаазепин. Нейтральными по действию на эти процессы являются вальпроаты, лакозамид, прегабалин, перампанел, отрицательными – фенобарбитал, бензодиазепины, топирамат, карбамазепин, зонисамид. Ноотропное действие имеет новый ПЭП на основе фенозановой кислоты – дибуфелон.

Алгоритм действий врача при лечении КН у больных эпилепсией включает выбор ПЭП с улучшенным нейropsychологическим профилем, ограничение политерапии несколькими совместимыми ПЭП, стремление к низким эффективным целевым дозировкам препаратов, медленная скорость титрации дозы препарата, учет фармакокинетических межлекарственных взаимодействий.

При лечении КН у больных с эпилепсией возможно использование ноотропных препаратов, однако доказательная база эффективности терапии не имеется. В подобных случаях можно принимать во внимание результаты реальной клинической практики, основанной на знании патогенеза болезни и фармакологического действия лекарств.

У большинства ноотропных лекарств возможен проконвульсивный эффект (активаторы синтеза ацетилхолина, ингибиторы холинэстеразы, нафтидрофурил, проноран) и их применение нежелательно при эпилепсии. Не рекомендуется назначение цереброваскулярных препаратов, поскольку в этих случаях возможна стимуляция эпилептического очага. Возможно применение мемантина, который улучшает когнитивные функции без отрицательного влияния на частоту приступов.

У ряда ноотропных препаратов отмечено противосудорожное действие (гопантевая кислота, фонтурацетам, этилметилгидропиридина сукцинат, кортексин), которое наряду с коррекцией КН возможно потенцирует действие ПЭП. При обследовании группы с эпилепсией, получавших кортексин, установлено мультимодальное действие препарата, выражавшееся как в оптимизации когнитивных способностей, так и в устранении депрессивной и тревожной симптоматики.



<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.020>

Генетика эпилепсии и дифференцированный подход к назначению противозепилептических препаратов

А.А. ХОЛИН, Н.Н. ЗАВАДЕНКО

ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Актуальность. Эпилепсия нередко имеет генетическую этиологию. При этом наиболее тяжелыми формами эпилепсии являются эпилептические энцефалопатии, особенно младенческие варианты, приводящие к выраженным когнитивным и двигательным нарушениям у детей. Доля генетической этиологии в структуре данных форм может достигать до 80% [1]. На настоящее время в Международную базу наследственных болезней человека с моногенным типом наследования (OMIM) внесено уже 113 генетических вариантов энцефалопатий развития и эпилептических энцефалопатий (ЭРЭЭ) с идентифицированным моногенным типом наследования; при этом поиск новых генов и вариантов мутаций постоянно продолжается. 54 варианта ЭРЭЭ имеют аутосомно-доминантный, 50 вариантов – аутосомно-рецессивный, 5 вариантов – Х-сцепленный доминантный и 4 варианта – Х-сцепленный рецессивный типы наследования [2].

Цель исследования. Изучение генетических вариантов, клинко-электроэнцефалографических особенностей энцефалопатий развития и эпилептических энцефалопатий, а также дифференцированного подхода к терапии.

Материал и методы. Секвенирование ДНК нового поколения (панель «наследственные эпилепсии», клиническое, полноэкзомное и полногеномное секвенирование) осуществлялось на платформах IlluminaNextSeq 500, Illumina HiSeq 1500 и Illumina HiSeq 2500 (США). Динамический видео-ЭЭГ мониторинг проводился посредством систем «Энцефалан-Видео» на базе РМ-ЭЭГ-19/26 «ЭНЦЕФАЛАН-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», Таганрог, Россия) и NS25A (НПФ «Биола», Москва, Россия).

Результаты. За период 2019–2023 гг. среди педиатрических пациентов с эпилептическими энцефалопатиями были выявлены 52 ребенка (31 девочка и 21 мальчик, возраста от 7 мес до 15 лет) с идентифицированными мутациями генов группы ЭРЭЭ: 11 детей с ЭРЭЭ 6-типа (мутации гена SCN1A), 5 детей с ЭРЭЭ 2-типа (CDKL5), 4 ребенка с ЭРЭЭ 13-типа (SCN8A), 4 ребенка с ЭРЭЭ 14-типа (KCNT1), 3 мальчика с ЭРЭЭ 5-типа (SPTAN1), 3 ребенка с ЭРЭЭ 7-типа (KCQ2), 3 девочки с ЭРЭЭ 9-типа (PCDH19), 3 девочки с ЭРЭЭ 16-типа (TBC1D24), 2 ребенка с ЭРЭЭ 4-типа (STXBP1), 2 девочки с ЭРЭЭ 18-типа (SZT2), 1 девочка с ЭРЭЭ 1-типа (ARX), 1 девочка с ЭРЭЭ 11-типа (SCN2A), мальчик с ЭРЭЭ 19-типа (GABRA1), девочка с ЭРЭЭ 42-типа (CACNA1A), мальчик с ЭРЭЭ 45-типа (GABRB1), мальчики с ЭРЭЭ 53-типа (SYNJ1) и 59-типа (ген GABBR2), девочки с ЭРЭЭ 60-типа (CNPY3) и 62-типа (SCN3A), девочка с ЭРЭЭ 74-типа (GABRG2), мальчики с ЭРЭЭ 79-типа (GABRA5) и 91-типа (PPP3CA).

Обсуждение. Наиболее часто выявляемым генетическим вариантом ЭРЭЭ является синдром Драве – на-

триевая каналопатия, обусловленная мутацией SCN1A; 6-й тип ЭРЭЭ по генетической классификации OMIM. Для данной формы эпилепсии характерна аггравация приступов вплоть до эпилептического статуса при применении карбамазепина и ламотриджина, в то время как эффективными являются препараты топирамат, стирипентол и перампанел [3]. Наиболее тяжелые случаи эпилептических энцефалопатий и максимально экспрессивные клинко-электроэнцефалографические паттерны в виде мигрирующих мультифокальных эпилептических приступов статусного характера были присущи младенцам с мутациями гена KCNT1 (эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами или синдром Коппола-Дюлака); 14-й тип ЭРЭЭ по генетической классификации OMIM. Несмотря на выраженную фармакорезистентность, для данной формы могут быть эффективными руфинамид, стирипентол и хинидин. Для 1-го типа ЭРЭЭ (мутации гена ARX с Х-сцепленным рецессивным типом наследования) эффективна кортикостероидная терапия. Для 4-го типа ЭРЭЭ (мутации гена STXBP1 с аутосомно-доминантным типом наследования) эффективен леветирацетам. Для 11-го типа ЭРЭЭ (SCN2A) эффективны ацетазоламид и сультам, а также допа-агонисты. При 13-м типе ЭРЭЭ (SCN8A) эффективны блокаторы натриевых каналов – окскарбазепин, фенитоин и ламотрижин [4, 5, 6]. Тем не менее, пока для большинства генетических вариантов ЭРЭЭ еще не разработаны методики дифференцированного назначения противозепилептических и метаболических препаратов, но клинические наблюдения и исследования продолжаются, а международный опыт накапливается.

Заключение. Эпилептические синдромы младенческого возраста многообразны по этиологии, клиническим проявлениям, подходам к лечению и прогнозам. Наиболее серьезную проблему для клиницистов представляют эпилептические энцефалопатии, особенно их наиболее тяжелые младенческие варианты, приводящие не только к когнитивным и поведенческим нарушениям, но к тяжелым проблемам становления психомоторного развития, а порой к полному регрессу всех навыков ребенка. Широкое внедрение методик секвенирования нового поколения позволяет выявить ранее неизвестные этиологические факторы младенческих форм эпилепсии, пролить свет на причины фармакорезистентности и негативного влияния противозепилептических препаратов (в том числе аггравации приступов) при определенных вариантах генетических мутаций. Дети с фармакорезистентными формами эпилепсии и эпилептическими энцефалопатиями, а также с необычными вариантами течения данных заболеваний нуждаются в генетическом обследовании методиками экзомного секвенирования нового поколения. Будущее за фармакогенетикой и индивидуализованным подходом к терапии эпилепсии в зависимости от генотипа пациента.

Литература

1. Morrison-Levy N, Borlot F, Jain P, Whitney R. Early-Onset Developmental and Epileptic Encephalopathies of Infancy: An Overview of the Genetic Basis and Clinical Features. *Pediatr Neurol.* 2021; 116: 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.12.001>

2. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Last updated on: October 9, 2023. URL: <https://omim.org>
3. Isom LL, Knupp KG. Dravet Syndrome: Novel Approaches for the Most Common Genetic Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2021 Jul; 18 (3): 1524–1534. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01095-6>
4. Juanes M, Loos M, Reyes G, Veneruzzo G, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015; 56 (8): 1185–97. <https://doi.org/10.1111/epi.13057>
5. Bayat A., Bayat M., Rubboli G., Müller R.S. Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic Testing for Precision Therapy. *Genes* (Basel). 2021; 8; 12 (7): 1051. <https://doi.org/10.3390/genes12071051>
6. Cutts A, Savoie H, Hammer MF, Schreiber J, et al. Clinical characteristics and treatment experience of individuals with SCN8A developmental and epileptic encephalopathy (SCN8A-DEE): Findings from an online caregiver survey. *Seizure*. 2022; 97: 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.03.008>

<https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.021>

Роль терапевтического лекарственного мониторинга в ведении пациентов с эпилепсией

А.В. ЯКУНИНА, И.Е. ПОВЕРЕННОВА, В.А. КАЛИНИН

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»,
г. Самара, Россия

Актуальность. Парадигма современной терапии эпилепсии – не просто достижение ремиссии приступов, а улучшение качества жизни пациента. При назначении лекарственной терапии базовым фактором при выборе противосудорожного препарата (ПЭП) являются вид приступов и форма эпилепсии, кроме того необходимо учитывать пол, возраст, массу тела пациента, сопутствующие соматические заболевания и нейропсихиатрическую коморбидность. Нередко приоритетной схемой лечения является рациональная политерапия, причем некоторые формы эпилепсии требуют такого подхода при инициации лечения [1]. При использовании двух и более ПЭП необходимо учитывать не только рациональность комбинации с точки зрения фармакодинамики, но и фармакокинетические особенности взаимодействия препаратов. В комбинациях следует учитывать возможную индукцию или ингибирование микросомальных печеночных ферментов рядом ПЭП, которые могут приводить к значительному изменению концентрации в плазме крови сопутствующего препарата. В свою очередь на фоне межлекарственного взаимодействия можно ожидать недостаточный терапевтический эффект ПЭП или развитие нежелательного явления. Методом персонализации при назначении лекарственного мониторинга является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) – определение концентрации его в жидкостях организма для повышения эффективности терапии и предупреждения ее токсичности. ТЛМ еще в 2008 г. рекомендован Международной противосудорожной лигой (ILAE) к применению при эпилепсии, а в 2022 г. данная рекомендация вошла в российские клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей», одобренные Минздравом России [2, 3]. На базе Самарского областного противосудорожного центра методика ТЛМ имеет многолетний опыт применения [4].

Цель исследования. Определить роль ТЛМ в реальной клинической практике при использовании различных схем лечения эпилепсии.

Материалы и методы. В исследование было включено 102 пациента с эпилепсией, наблюдающихся в Самарском областном противосудорожном центре, из них было 54 женщины и 48 мужчин. Возраст на момент исследования составил от 25 до 52 лет, средний возраст – 35,9 (15,1). Генерализованной эпилепсией страдали 39 больных, фокальной эпилепсией – 63 больных. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от базового ПЭП в схеме терапии: в группе 1 (50 пациентов) базовым ПЭП была вальпроовая кислота (ВК), в группе 2 (52 пациента) базовым ПЭП был ламотриджин (ЛТД). В каждой группе были выделены подгруппы в зависимости от схемы приема ПЭП – монотерапия или политерапия с другим ПЭП. В группе 1 монотерапию ВК принимали 27 пациентов, в подгруппе политерапии (23 пациента) лечение проводилось комбинацией вальпроовой кислоты с карбамазепином (индуктор микросомальных печеночных ферментов). В группе 2 монотерапию ламотриджином (ЛТД) получали 24 больных, политерапия (28 больных) проводилась комбинацией ламотриджина и вальпроовой кислоты (ингибитор микросомальных печеночных ферментов).

Всем пациентам с помощью методики высокоэффективной жидкостной хроматографии было проведено определение остаточной концентрации базового ПЭП (в группе 1 – ВК, в группе 2 – ЛТД) через 12 ч после приема разовой вечерней дозы перед приемом очередной утренней дозы (C_{min}). Референтные значения в плазме крови ВК составляют 50–100 мкг/мл, ЛТД 4–10 мкг/мл.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 6.0. Для проверки соответствия распределения признака нормальному закону применялся критерий Колмагорова-Смирнова. Описательная статистика в тексте представлена средним значением и стандартным отклонением при распределении признака по нормальному закону распределения, или медианой (Me), первым и третьим квартилями при распределении признака, отличном от нормального закона распределения. Для сравнения средних значений количественных признаков, распределение которых соответствовало нормальному, применяли критерий Стьюдента, а для тех, распределение которых не соответствовало нормальному, применяли критерий Манна-Уитни.

Результаты. В группе 1 пациенты принимали ВК в дозировках от 750 до 2000 мг/сут, среднее – 1375,5 (325,4) мг/сут. Индивидуальные дозировки, рассчитанные на кг веса составили от 7,5 мг/кг до 27,3 мг/кг, сред-



Средние суточные дозы ПЭП и результаты ТЛМ базового ПЭП

Режим приема ПЭП	Средние суточные дозировки базового ПЭП, мг/кг	Оценка значимости различий, р-значение	Результаты ТЛМ (Cmin), мкг/мл	Оценка значимости различий, р-значение
Группа 1 (вальпроевая кислота)				
Монотерапия	20,3 (8,1)	p = 0,432	79,3 (17,2)	p = 0,0038
Политерапия с карбамазепином	19,4 (8,7)		48,8 (9,7)	
Группа 2 (ламотриджин)				
Монотерапия	3,8 (1,1)	p = 0,0029	4,72 (2,03)	p = 0,0091
Политерапия с карбамазепином	2,5 (1,3)		Me = 8,05 (5,1; 9,6)	

нее 19,7 (8,1) мг/кг. В подгруппе политерапии пациенты дополнительно получали карбамазепин 600–800 мг/сут. Суточные дозировки ВК, назначаемые в режиме монотерапии и политерапии, достоверно не различались. Всем пациентам, включенным в группу политерапии, ВК назначалась дополнительно к карбамазепину в связи с недостаточной эффективностью первого, то есть, врач-клиницист стремился к достижению терапевтической дозы. Как представлено в таблице, при приеме сопоставимых суточных доз ВК в режиме монотерапии и политерапии концентрации ПЭП в крови имела достоверные различия. Прием среднетерапевтических дозировок ВК в группе монотерапии показывал достаточные концентрации ПЭП в крови, находящиеся в середине референтного коридора – 79,3 (17,2) мкг/мл. В группе политерапии концентрации ВК были более, чем в 1,5 раза ниже – 48,8 (9,7) мкг/мл. Этот результат показал, что прием среднетерапевтических дозировок не позволил достичь даже нижней границы желаемого референтного коридора концентраций.

В группе 2 пациенты принимали ламотриджин от 75 до 500 мг/сут, среднее – 193,8 (77,8) мг/сут. Индивидуальные дозировки, рассчитанные на кг массы тела составили от 1,1 до 6,3 мг/кг, среднее – 3,0 (1,3) мг/кг. В подгруппе политерапии пациенты дополнительно получали вальпроевую кислоту от 250 до 1750 мг/сут. В группу политерапии вошли пациенты, которым инициальная терапия проводилась ВК, а ЛТД был назначен дополнительно. В большинстве этих случаев терапевтическая тактика была направлена на подбор оптимальных доз ЛТД с возможной последующей отменой ВК, а ТЛМ проводился на определенном этапе для определения дальнейшей тактики. Анализ показал, что в группе монотерапии средние суточные дозы ЛТД достоверно

выше, чем в группе монотерапии. При этом результаты ТЛМ выявили обратно пропорциональные закономерности. Минимальная плазменная концентрация ЛТД в группе политерапии была высокая – 8,05 (5,1; 9,6) и достигала практически субтоксических значений. В группе монотерапии концентрация ЛТД была лишь у нижней границы референтного коридора – 4,72 (2,3) мкг/мл. Статистическая обработка показала высоко достоверные различия между группами. Нежелательные явления в виде головокружения, периодического двоения в глазах, сонливости возникали только в группе политерапии и купировались в последующем на фоне снижения суточных доз ВК.

В обеих группах была оценена клиническая эффективность ВК и ЛТД. Отмечено, что достижение достаточных плазменных концентраций ПЭП не всегда было сопряжено с получением достаточной клинической эффективности, что может быть объяснено отсутствием ожидаемых фармакодинамических эффектов. Даже в этом случае ТЛМ оказался полезным в плане принятия решения о необходимости введения в схему терапии другого ПЭП. Нами было замечено, что развитие нежелательных эффектов в большинстве случаев объяснялось высоким содержанием ПЭП в крови, а результат ТЛМ позволял выбрать необходимый режим снижения суточной дозы без потери эффективности.

Заключение. Терапевтический лекарственный мониторинг является полезным инструментом подбора оптимального лечения больных с эпилепсией. Использование данной методики позволяет спрогнозировать оптимальную целевую дозу ПЭП для каждого пациента с учетом межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики. При использовании политерапии с индукторами или ингибиторами микросомальных ферментов печени плазменные концентрации базового ПЭП значительно изменяются. В этом случае использование ТЛМ позволяет избежать возникновения нежелательных эффектов и потерю эффективности.

Литература

- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М.: БИНОМ, 2019. 865 с. [Karlov VA. Epilepsy in children and adult women and men. Guide for doctors. Second edition. M.: BINOM: 865 p. (In Russ.).]
- Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008; 49 (7): 1239–76. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x>.
- Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей». Всероссийское общество неврологов. Ассоциация нейрохирургов России. Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии. Общероссийская общественная ассоциация «Союз реабилитологов России» (2022 г.).
- Якунина А.В., Калинин В.А., Повереннова И.Е. Итоги работы Самарского областного противосудорожного центра. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2019; 1–2: 107–114 [Yakunina AV, Kalinin VA, Poverennova IE. Itogi raboty Samarskogo oblastnogo protivoepilepticheskogo tsentra. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya*. 2019; 1–2: 107–114]. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1107-114>.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ПО ПОДГОТОВКЕ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ «ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПОД РУКОВОДСТВОМ В.А. КАРЛОВА»

1. При подготовке рукописи авторам следует придерживаться Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

При рассмотрении статьи редакция проводит проверку присланного материала на плагиат, при этом авторы могут самостоятельно сделать это с помощью системы Антиплагиат. Допустимый порог уникальности – 75%.

2. К статьям должно прилагаться письмо с просьбой о публикации. Статья должна быть подписана всеми авторами или одним из них, который берет на себя ответственность и ставит подпись с припиской «согласовано со всеми соавторами» (направление и подписи авторов следует присылать отсканированными). Обязательно следует указать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку и его электронный адрес, а также контактный телефон. Редакция не требует, чтобы все авторы рукописи подписывали письмо-представление или саму рукопись. Подача в журнал подразумевает, что все перечисленные авторы согласились со всем содержанием, включая список авторов и заявления о вкладе авторов. Автор, подающий материал (ответственный за переписку), несет ответственность за достижение соглашения со всеми авторами, как и за ведение переписки между журналом и всеми соавторами от их лица до и после публикации.

3. При отправке статьи требуется подготовить следующие файлы:

- Текст статьи в формате Microsoft Word (файл docx);
- Рисунки отдельными файлами (допускается отправка всех рисунков архивной папкой zip или rar);
- Письмо с просьбой о публикации.

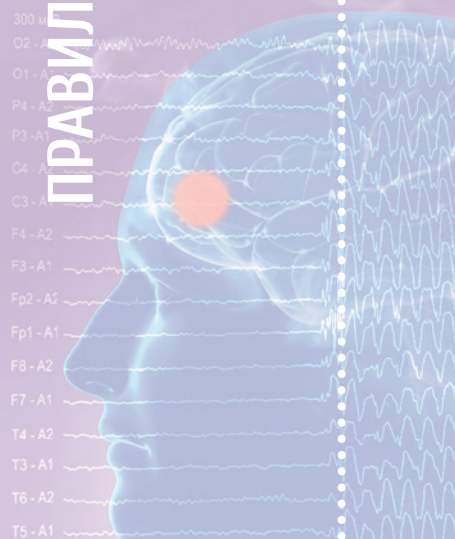
4. Статьи следует оформлять следующим образом:

1. Название статьи
2. Инициалы и фамилия(и) автора(ов)
3. Учреждения (раскрыть полностью), адрес с индексом
4. Резюме
5. Ключевые слова
6. Информация об авторах
7. Автор, ответственный за переписку
8. Текст статьи
9. Информация о конфликте интересов / Источники финансирования (при наличии)
10. Библиография

Разделы 1–7 и 10 приводятся сначала на русском языке, затем на английском языке.

После названия статьи указываются фамилии всех авторов, а также правильное название учреждения, в котором она была выполнена, на русском и английском языках (в последнем случае дается официальное название учреждения, а не вольный перевод).

Для обеспечения точности цитирования, авторы должны давать фамилии и инициалы в точном английском переводе. За правильность написания фа-



мий и названий учреждений на русском и английском языках ответственность несут авторы. Для корректности предоставляемых сведений мы рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>.

Обязательно указывать идентификатор ORCID для каждого автора статьи. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>.

Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц (1800 знаков с пробелами на странице, обзорных статей и лекций – 15 страниц). При наборе статей необходимо использовать употребимые шрифты: Arial, Times New Roman, кегль 12 пунктов, междустрочный интервал – 1,5 (полуторный), с полями не менее 20 мм. Все страницы должны быть последовательно пронумерованы.

Резюме/Abstract приводятся на русском и английском языках, объем 200–250 слов, в начале которого следует полностью повторить фамилии авторов и название. Русское и английское резюме должны содержать в конце текста ключевые слова (от 5 до 8).

Аббревиатуры, кроме общепринятых сокращений, при первом упоминании должны быть раскрыты.

Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки – точно соответствовать содержанию граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. Таблицы не должны дублировать цифровые данные, приводимые в тексте.

Название таблиц и примечаний к ним, как и подписи к рисункам обязательно предоставляются на русском и английском языках!

Число иллюстраций должно быть минимально необходимым. Каждый рисунок должен быть пронумерован; в тексте необходимо указать место рисунка и его порядковый номер. Подписи к иллюстрациям размещаются в тексте статьи, рядом с указанием номера рисунка. В подписях приводится объяснение значения всех линий, букв, цифр и других условных обозначений.

Принимаемые виды публикаций: Оригинальные статьи, Обзорные статьи, Лекции, Клинические случаи и Короткие сообщения.

При оформлении оригинальных статей, содержащих результаты собственных исследований, следует придерживаться следующей структуры: сам текст статьи и резюме (абстракт) должны содержать пять разделов: «Актуальность» или «Введение», «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение» или «Обсуждение».

5. Список литературы. Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, оформление в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.5–2008 (русскоязычная версия), а также со стандартом NISO (National Information Standards Organization), в адаптации Национальной Медицинской Библиотеки (NLM) для баз данных PubMed/Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>). Это обеспечит должное индексирова-

ние материалов в международных базах данных. В списке перечисляются ссылки в порядке их цитирования в тексте. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. Количество литературных источников для обзорной статьи не должно превышать 100, для остальных статей – 30.

Библиографические списки (References) составляют англоязычный блок статьи, даются переводе в латинице (романским алфавитом).

Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Если цитируемая статья имеет индекс DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef), необходимо указать его в конце библиографического описания (за квадратной скобкой). Поиск DOI возможен на сайте <http://search.crossref.org/> (нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке). В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Ссылки на зарубежные источники остаются без изменений.

Например:

Литература/References

1. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015; 15 (1): 4–8. [Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015; 15 (1): 4–8. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>
2. Matsumoto K, Nakamaru M, Obara H, Hayashi S, Harada H, Kitajima M, Shirasugi N, Noug K. Surgical Strategy for Abdominal Aortic Aneurysm with Concurrent Symptomatic Malignancy. *World Journal of Surgery*. 1999; 23 (3): 248–251. <https://doi.org/10.1007/pl00013189>

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое написание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для загрузки в международные индексы цитирования.

1. Журнальные статьи.

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приво-

доть так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (транслитерация – передача русского слова буквами латинского алфавита) в **стандарте BSI** (Вы можете воспользоваться любым удобным сайтом – <http://ru.translit.net/?account=bsi>, <https://antropophob.ru/translit-bsi>, <http://translit.tsymbal.su/> или иными), далее следуют выходные данные – год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Например:

... [Belaia Z, Rozhinskaia L, Mel'nichenko G, Sitkin I, Dzeranova L, Marova E, Vaks V, Vorontsov A, Il'in A, Kolesnikova G, Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii*. 2013; 59 (4): 3–10. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/probl20135943-10>

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Не допускаются ссылки на диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т.д.

2. Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). Например: Gilyarevskii S.R. *Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

Если источник был переведен на английский язык, то указывается перевод, а не транслитерация.

При наличии URL источник оформляется следующим образом:

Авров М.В. Качество жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (4): 56–58. Ссылка активна на 06.06.2017. [Avrov MV. Quality of life of patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117 (4): 56–58. Accessed June 6, 2017. (In Russ.).] <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2017/4/119772982017041056>

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Просим обратить внимание на **единственно правильное оформление** ссылки doi:

Пример: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Не допускается использование вариантов с «doi:», «dx.doi.org» и т.п. В теле ссылки используется только знак дефиса.

После ссылки DOI и URL (http) не ставится точка!

6. Все статьи, поступившие в журнал для публикации, рецензируются. Рецензенты работают со статьями,

строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается на заседаниях редколлегии. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.

7. При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

8. Передача авторских прав Ассоциации специалистов в области эпилептологии и пароксизмальных состояний «Российская противоэпилептическая Лига».

Направляя статью в редакцию, автор поручает Ассоциации в лице редакции журнала обнародовать ее посредством опубликования в печати. Редакция подтверждает возможность публикации только после ознакомления с содержанием представленной рукописи, определением его уникальности. Представляя рукопись, автор соглашается с тем, что в случае, если она будет принята к публикации, авторские права на нее перейдут к издателю и редакция будет обладать исключительными имущественными правами на использование рукописи, в том числе авторских фотографий, рисунков, схем, таблиц и других охраняемых объектов авторского права в ее составе, если условиями Договора не предусмотрено иное. Указанные в Договоре права автор передает редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира. Права на рукопись считаются переданными автором редакции с момента подписания обеими сторонами Договора. Редакция вправе переуступить полученные от автора права третьим лицам, а равно запретить третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование передаваемого редакции материала. При нарушении данной гарантии и предъявлении, в связи с этим претензий к редакции автор обязуется самостоятельно и за свой счет урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий. За автором сохраняется право использовать свой опубликованный материал в личных, в том числе научных, преподавательских, целях.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия редакции, при обязательном указании ссылки на первоисточник, указанной в конце каждой статьи (ФИО авторов, название статьи, название журнала, год выпуска журнала, номер, страницы).

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.



*Министерство Здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Российский Университет Медицины» МЗ РФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России
Российская Противоэпилептическая Лига
Департамент здравоохранения города Москвы
ОМО по неврологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»
АНО «Персонализированная медицина»*

XIII Международный форум эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния»

г. Москва, 26 сентября 2024 г.

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XIII Международного форума эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «**Эпилепсия и пароксизмальные состояния**», который состоится 26 сентября 2024 г. в г. Москве.

XIII Международный форум эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» посвящен современным подходам к диагностике и лечению эпилепсии. В рамках научной программы Форума будут обсуждены вопросы современной эпилептологии, хирургии эпилепсии, нейрофизиологические подходы обследования пациентов с пароксизмальными состояниями, представлены данные по современным методам лечения эпилептического статуса и применению инновационных методов коррекции эпилепсии, а так же доклады по актуальным направлениям в эпилептологии, коморбидным состояниям. В работе Форума примут участие ведущие специалисты в области эпилепсии, неврологи, психиатры, нейрохирурги и другие специалисты. В отдельной секции будет рассмотрен хирургический метод лечения эпилепсии. Данный форум будет иметь большое научно-практическое значение для неврологического сообщества всех регионов РФ и стран СНГ/ЕврАзЭС.

Председатель организационного комитета:

В.А. Карлов – Президент Российской противоэпилептической Лиги, член-корр. РАН, д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, главный редактор журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» под руководством В.А. Карлова», заслуженный деятель науки РФ

Место проведения Форума:

Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России:
Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10 (подъезд 1)

Регистрация для участия в форуме:

https://med-marketing.ru/meropriyatiya/meropriyatiya_2170.html

