

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ эпилептологов стран СНГ «ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ»

12-13 ОКТЯБРЯ 2012 г.

Астана, Республика Казахстан

Научная программа
Scientific Programme
12.10. 2012 г. Пятница (Friday)
Заседание 1
Session 1

Гусев Е.И. Введение в проблему (Россия)
Gusev E.I. Introduction to the problem (Russia)

Елубаева А.М. Современное состояние эпилептологической службы в Казахстане: достижения и перспективы развития (Казахстан)
Elubaeva A.M. Contemporary situation of epileptologic services in Kazakhstan: achievements and development of prospects (Kazakhstan)

Карлов В.А. Что есть эпилепсия (Россия)
Karlov V.A. What is an epilepsy (Russia)

Авакян Г.Н. Современное состояние и перспективы развития эпилептологии (Россия)
Avakyan G.N. Contemporary state and prospects of development of epileptology (Russia)

Вайчене-Магистрис Н. Эпилепсия и мигрень (Литва)
Vaiciene-Magistris N. Epilepsy and migraine (Lithuania)

Заваденко Н.Н. Эпилепсия при митохондриальных заболеваниях (Россия)
Zavadenko N.N. Epilepsy at mitochondrial diseases (Russia)

Гроппа Ст. Клинический полиморфизм и классификация острых эпилептических приступов; клико-нейрофизиологическое исследование (Молдавия)
Groppa St. Clinical polymorphism and classification sharp epileptic attacks; clinic-neurophysiological research (Moldova)

Сателлитный симпозиум
компании «Санофи» «Гармония Сфер».
*Баланс эффективности, комплаентности,
эмоционально-когнитивных
и гендерных проблем больных эпилепсией»*
Satellite Symposium of the company «Sanofi»
«Harmony of Spheres».
*Balance of efficiency, compliance,
emotional-cognitive and gender problems patients
with an epilepsy»*

Председатели: Карлов В.А. (Россия), Авакян Г.Н. (Россия)

Chairmen: Karlov V.A. (Russia), Avakyan G.N. (Russia)

Белоусова Е.Д. Российские исследования по эффективности и переносимости Депакин® хроносфера (Россия)

Belousova E.D. The Russian researches of efficiency and shipping of Depakine® hronosfere (Russia)

Бурд С.Г. Опыт применения пролонгированного вальпроата в виде гранул у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии (Россия)
Burd S.G. Experience of application prolonged valproat in the form of granules at adult patients with focal forms of an epilepsy (Russia)

Гузева В.И. Депакин хроносфера при лечении злокачественных форм эпилепсии у детей и подростков (Россия)

Guzeva V.I. Depakine® hronosfere in treatment of malignant forms epilepsy at children and teenagers (Russia)

Власов П.Н. Гендерные аспекты терапии эпилепсии у взрослых (Россия)

Vlasov P.N. Gender aspects of therapy of an epilepsy at adults (Russia)

Дискуссия
Discussion**Заседание 2**
Session 2**Диагностика, дифференциальная диагностика
эпилепсий и эпилептических синдромов**
**Diagnosis, differential diagnosis of epilepsy
and epileptic syndrome**

Председатели: Алдунгарова Р.К. (Казахстан),
Вайчене-Магистрис Н. (Литва), Власов П.Н. (Россия),
Гроппа Ст. (Молдавия), Докукина Т.В. (Белоруссия)
Chairmen: Aldungarova R.K. (Kazakhstan), Vaiciene-
Magistris N. (Lithuania), Vlasov P.N. (Russia), Groppa St.
(Moldova), Dokukina T.V. (Belorus)

Докукина Т.В. Непароксизмальные ЭЭГ-признаки ак-
тивности эпилептического процесса (Белоруссия)
Dokukina T.V. Nonparoxysmal EEG-SIGNS activity of
epileptic process (Belorus)

Власов П.Н. Гормоны и эпилепсия (Россия)
Vlasov P.N. Hormones and epilepsy (Russia)

Алдунгарова Р.К., Даирбаева Л.О. Эпидемиология эпи-
лепсии г. Алматы и Алматинской области (Казахстан)
Aldungarova R.K. Dairbaeva L.O. Epidrmiology of epilepsy
in Almaty and Almaty area (Kazakhstan)

Троицкий А.А., Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Семиотика
приступов при фокальных формах эпилепсии у де-
тей раннего возраста (Россия)
Troitsky A.A., Ayvazyan S.O., Shiryayev U.S. Semiotics of
attacks in focal forms of an epilepsy at children of early
age (Russia)

Петров А.В. Сложности дифференциальной диагно-
стики эпилептических приступов (по данным видео-
ЭЭГ-мониторинга) (Казахстан)
Petrov A.V. Complexities of differential diagnostics of
epileptic attacks (according to video-EEG-monitoring)
(Kazakhstan)

Заседание 3
Session 3**Лечение эпилепсии и пароксизмальных состояний**
Treatment of epilepsy and Paroxysmal States

Председатели: Карлов В.А. (Россия), Авагян М.Н. (Ар-
мения), Воронина Т.А. (Россия), Елубаева А.М. (Ка-
захстан)
Chairmen: Karlov V.A. (Russia), Avagyan M.N. (Armenia),
Voronina T.A. (Russia), Elubaeva A.M. (Kazakhstan)

*Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А.,
Авакян Г.Г., Лагутин Ю.В., Саркисян К.В., Авакян Г.Н.*

Хронобиологические аспекты эпилепсии (Россия)
*Oleynikova O.M., Kareva E.N., Bogomazova M.A., Ava-
kyan G.G., Lagutin Yu.V., Sarkisyan K.V., Avakyan G.N.*
Chronobiological aspects of epilepsy (Russia)

Власов П.Н., Гнездицкий В.В., Червяков А.В. Клиниче-
ское значение феномена дежавю при эпилепсии
(Россия)
Vlasov P.N., Gnezditsky V.V., Chervyakov A.V. Clinical
value of a phenomenon déjà vu at an epilepsy (Russia)

Ковалева И.Ю., Лебедева А.В., Гехт А.Б. Мигрень и эпи-
лепсия: общие механизмы патогенеза и подходы к
лечению (Россия)
Kovalyova I.Yu., Lebedeva A.V., Gueckht A.B. Migraine and
epilepsy: the general mechanisms of pathogenesis and
approaches to treatment (Russia)

Бадалян О.Л. Индивидуальные подходы в лечении
эпилепсии (Россия)
Badalyan O.L. Individual approaches in epilepsy treatment
(Russia)

Савинов С.В. Медико-социальные аспекты эпилепто-
логической помощи в Казахстане. Достижения, труд-
ности и пути преодоления проблем (Казахстан)
Savinov S.V. Medico-social aspects in epileptology in
Kazakhstan. Achievements, difficulties and overcoming
ways (Kazakhstan)

Меликян А.Г. Программа хирургического лечения дет-
ской эпилепсии в Институте нейрохирургии им. Бур-
денко РАМН (Россия)
Melikyan A.G. The programme of surgical treatment of a
children's epilepsy at Institute of neurosurgery of the
name N.N. Burdenko of the Russian Academy of Medical
Science (Russia)

Михайловска-Карлова Е.П. Патерналистские диспо-
зиции в терапии эпилепсии (Россия)
Mikhailovska-Karlova E.P. Paternalist dispositions in
epilepsy therapy (Russia)

Обсуждение. Заключение
Discussion. Conclusion**13.10. 2012 Суббота (Saturday)****Школа эпилептолога. Клиническая эпилептология.**
School of epileptologists. Clinical epileptology

Председатели: Белоусова Е.Д. (Россия), Власов П.Н.
(Россия), Магистрис М.Р. (Швейцария)
Chairmen: Belousova E.D. (Russia), Vlasov P.N. (Russia),
Magistris M.R. (Switzerland)

Воронина Т.А. Современные направления поиска но-
вых противоэпилептических препаратов (Россия)

Voronina T.A. Modern directions of search of the new Antiepileptic drugs (Russia)

Сариев А.К., Абаимов Д.А., Носкова Т.Ю., Суслина З.А. Терапевтический лекарственный мониторинг – базисный подход в фармакотерапии больных с эпилепсией (Россия)

Sariev A.K., Abaimov D.A., Noskova T.J., Suslina Z.A. Therapeutic medicinal monitoring – the basic approach in pharmacotherapy of patients with an epilepsy (Russia)

Айвазян С.О. Видео-ЭЭГ в дифференциальной диагностике пароксизмальных состояний (Россия)
Ayvazyan S.O. Video-EEG in differential diagnostics paroxysmal states (Russia)

Власов П.Н. Беременность и эпилепсия (Россия)
Vlasov P.N. Pregnancy and epilepsy (Russia)

Брутян А.Г. Роль ЭЭГ в диагностике эпилепсии (Россия)
Brutyan A.G. Significance of EEG in epilepsy diagnostics (Russia)

Алиханов А.А. Нейровизуализация при эпилепсии – некоторые обобщения в рамках 20-летнего опыта (Россия)
Alikhanov A.A. Neurovisualization at an epilepsy – some generalisations of 20-years experience (Russia)

Заседание 3.

Предхирургическая подготовка к лечению больных эпилепсией **Presurgical preparation for treatment patients with epilepsy**

Председатели: Дубенко А.Е. (Украина), Заваденко Н.Н. (Россия), Мазурчак М.Д. (Казахстан), Сариев А.К. (Россия)

Chairmen: Dubenko A.E. (Ukraine), Zavadenko N.N. (Russia), Mazurchak M.D. (Kazakhstan), Sariev A.K. (Russia)

Айвазян С.О. Предхирургическое обследование детей с резистентными формами эпилепсии (Россия)
Ayvazyan S.O. Presurgical inspection of children with resistant Epilepsy forms (Russia)

Генералов В.О. Мультифокальная эпилепсия; механизмы формирования, прогноз и лечение (Россия)
Generalov V.O. Multifocal epilepsy; formation mechanisms, prognosis and treatment (Russia)

Дубенко А.Е. Ятрогенная эпилепсия (Украина)
Dubenko A.E. Yatrogenia in epileptology (Ukraine)

Сателлитный симпозиум компании «Янссен». **Слагаемые успеха терапии эпилепсии.** **Современный взгляд** **Satellite symposium of company «Janssen».** **Composed success of epilepsy therapy.** **A modern view**

Председатели: Карлов В.А. (Россия), Рудакова И.Г. (Россия), Айвазян С.О. (Россия)

Chairmen: Karlov V.A. (Russia), Rudakova I.G. (Russia), Ayvazyan S.O. (Russia)

Заседание 4.

Session 4.

Хирургическое лечение эпилепсии. **Surgical treatment of epilepsy**

Председатели: Акшулаков С.К. (Казахстан), Карлов В.А. (Россия), Чеснулис Э. (Швейцария), Авакян Г.Н. (Россия)

Chairmen: Akshulakov S.K. (Kazakhstan), Karlov V.A. (Russia), Chesnulis E. (Switzerland), Avakyan G.N. (Russia)

Акшулаков С.К. Современное состояние и перспективы развития нейрохирургической службы Республики Казахстан (Казахстан)
Akshulakov S.K. The current state and prospects of development of neurosurgical service of the Republic of Kazakhstan (Kazakhstan)

Чеснулис Э. Хирургия опухолей функциональных зон головного мозга (Швейцария)
Chesnulis E. Surgery of functional zones of brain tumors (Switzerland)

Хачатрян В.А. Современные проблемы хирургии эпилепсии (Россия)
Khachatryan V.A. Current problems of epilepsy surgery (Russia)

Ширяев Ю.С., Айвазян С.О. Применение сфеноидальных электродов в диагностике височной эпилепсии (Россия)
Shiryev U.S., Ayvazyan S.O. Application sphenoidal electrodes in diagnostics of temporal epilepsy (Russia)

Лебедева А.В., Степаненко А.Ю. Хирургическое лечение фокальных эпилепсий (Россия)
Lebedeva A.V., Stepanenko A.U. Surgical treatment of focal epilepsies (Russia)

Меликян А.Г. Особенности хирургических методов лечения эпилепсии (резекции, дисконнекции) (Россия)
Melikyan A.G. Features of surgical methods of treatment Epilepsies (resections, disconnecting) (Russia)

ЧТО ЕСТЬ ЭПИЛЕПСИЯ

Карлов В.А.

(Россия)

Классическое определение эпилепсии было дано Гасто и зафиксировано в Словаре эпилептических терминов, Женева, 1973: «Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующееся повторяющимися припадками, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов, и сопровождающееся разнообразными клиническими и параклиническими проявлениями».

По определению МПЭЛ (1989), «Эпилепсия – хроническое заболевание, характеризующиеся неprovocированными, повторными припадками, которые вызываются чрезмерными нейронными разрядами (эпилептические припадки) и сопровождаются другими клиническими и параклиническими проявлениями».

А вот определение, предложенное недавно МПЭЛ (Fischer R.S. et al., 2005): «Эпилепсия – заболевание мозга, характеризующееся стойким предрасположением к генерированию эпилептических припадков и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния». Согласно этому определению для диагноза эпилепсии достаточно одного припадка.

Предложив новое определение эпилепсии, МПЭЛ не прокомментировала сложившуюся ситуацию. Заменяет ли она старую? Или дополняет? И чем руководствоваться врачу? Ведь, на первый взгляд, очевидно, что дефиниции эпилепсии 1989 г. и 2001 г. противоречат друг другу. Однако, согласно нашей концепции, это вряд ли так, поскольку эти определения отражают разный методологический подход к оценке эпилепсии. Первое определение представляет собой клинко-социальный аспект и побуждает врача решать вопрос в пользу больного – нельзя признавать субъекта, перенесшего единичный припадок, больным эпилепсией, поскольку это, как правило, ведет к серьезным последствиям для данного субъекта в профессиональной и социальных сферах, тем более что единичный припадок еще не определяет прогноза. Второе определение является биологически-сущностным и побуждает врача решать вопрос в пользу болезни.

Биологически-сущностный подход, в свою очередь, оказывает в данном случае решающее влияние на оценку роли повреждающих мозг экзогенных факторов. Они должны рассматриваться даже при симптоматической эпилепсии не более чем факторы риска.

Это обстоятельство нашло отражение в монографии автора данной публикации (1990), тем более в руководстве 2010 г. Данный аспект особо актуален для понимания того, что есть криптогенная эпилепсия. Появился еще один аргумент, подтверждающий всегда отстаиваемое нами положение о безосновательности рекомендаций МПЭЛ называть криптогенную эпилепсию «по-видимому» симптоматической: экзогенно обусловленные органические поражения головного мозга должны расцениваться не более чем факторы риска.

В последние десятилетия во всех развитых странах мира произошел существенный популяционный сдвиг и стали проводиться глобальные популяционные исследования.

На рисунке 1 приведена кривая, представленная одним из классиков советской неврологии Х.Б. Ходосом в 30-х годах прошлого века.

На рисунке 2 представлены современные данные о распределении эпилептических припадков в популяции в зависимости от возраста (Cloyd J. *Epilepsy Res.*, 2006).

Кривая показывает, но не объясняет причину второго пика эпилепсии – у лиц пожилого и старческого возраста хотя бы потому, что эта популяция прогрессивно убывает, а эпилепсия растет. То же самое можно сказать и о другом: пики популяции относятся, а следовательно и объединяют далекие друг от друга популяционные группы – детей и стариков. Почему? Несмотря на обилие работ по популяционной эпилептологии, эти вопросы не были рассмотрены в литературе. Мы попытались ответить на них. Анализ результатов клинических, ЭЭГ-, МРТ- и УЗДГ-исследований мозга и церебральных сосудов позволил нам, несмотря на различие факторов риска, выявить основное патогенетическое звено, связывающее эпилепсию детей и эпилепсию старческого возраста. Им оказалась структурно-функциональная

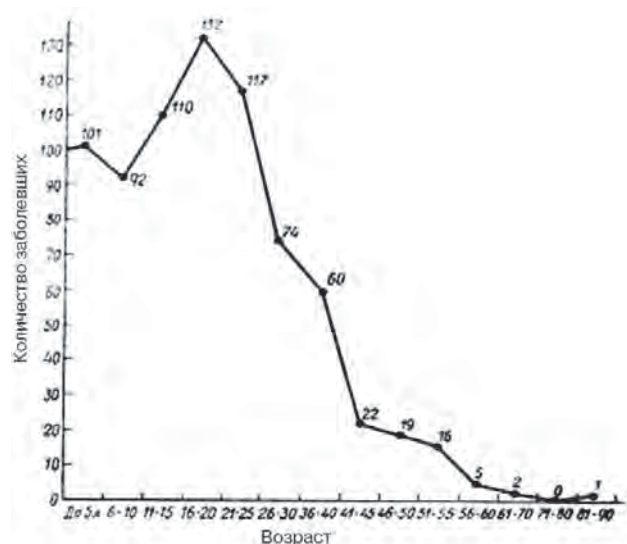


Рисунок 1. Распределение начала заболевания эпилепсией по разным возрастным группам (по данным Х.Г. Ходоса).

недостаточность префронтальной коры, являющейся, по нашим данным, ключевым элементом системы противэпилептической защиты: у детей как проявление развивающегося, у пожилых – инволюционирующего мозга. Таким образом, здесь четко просматривается как биологическая, так и клиническая, а также социальные составляющие проблемы.

В качестве иллюстрации приведен результат МРТ-исследования пациентки 100-летнего возраста. Интеллект сохранен. Отсутствие внутренней гидроцефалии, лейкоареоза. Мелкоочаговые изменения. Викарная регионарная лобно-долевая наружная гидроцефалия. Как известно, филогенетически более молодые структуры, в данном случае – префронтальная кора, наиболее уязвимы, атрофический процесс затронул именно префронтальную кору. Последняя, по данным наших специальных клинических и экспериментальных исследований, является ключевым элементом системы противэпилептической защиты. Ее недостаточность в развивающемся и инволюционирующем мозге объясняется как наличием пика заболеваемости в полярных возрастных группах, так и противоположным направлением кривой – падение у детей и восхождение у лиц пожилого и старческого возраста. Для проверки обоснованности нашей гипотезы о правомерности, но различной значимости обеих дефиниций эпилепсии – 1973 и 2005 гг. – нами изучена вероятность рецидивов у больных с ремиссией эпилепсии.

Было исследовано 112 пациентов. В основную группу входило 77 (37 мужчин, 40 женщин) пациентов, средний возраст $33,1 \pm 9,12$, в контрольную группу – 35 (15 женщин, 20 мужчин) пациентов, средний возраст – $28,28 \pm 15,6$ лет.

Средний возраст дебюта заболевания – от 5 месяцев до 49 лет.

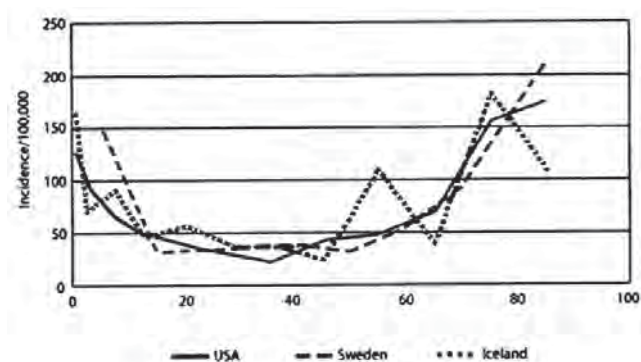


Рисунок 2. Распределение эпилептических припадков в популяции в зависимости от возраста.

Анализ выживаемости проводили по Каплан-Майеру. Метод предложен в 1958 г. Edward L. Kaplan, Paul Meier для вычисления различных величин, связанных со временем наблюдения за пациентом.

Трактовка термина «выживаемость» необязательно связана с наступлением exitus letalis, эту методику используют для анализа наступления любых других событий, в том числе рецидивов, обострений, повторных госпитализаций и пр. Для расчета выживаемости по Каплану-Майеру необходимо задание конечных точек исследования, а именно, в массиве данных должны быть две переменные – длительность наблюдения и исход. Ключевым критерием при этом выступает «время до события».

При использовании метода Каплана-Майера оценка выживаемости не зависит от дробления времени наблюдения на интервалы. При «обычном» анализе значение величин рассчитывается на основе дробления рассматриваемого временного интервала на промежутки. Выбор наиболее подходящего критерия дробления – задача трудная (к примеру, полгода, менее года, 1-2 года, 3-5 лет, иные временные интервалы), и интервалы не всегда сопоставимы. Результаты при каждом дроблении будут разными.

Было исследовано 77 пациентов с рецидивами в анамнезе (основная группа) и 35 человек без рецидивов (контрольная группа).

Для того, чтобы из представленной кривой Каплан-Майер (графика «безрецидивности») сделать выводы о том, каков характер функции, необходимо ее преобразование – логарифмирование.

После преобразования функции можно видеть, что логарифм безрецидивности зависит от времени линейно, т.е. сама безрецидивность зависит экспоненциально.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что вероятность возобновления эпилептического припадка (рецидива) примерно одинакова для отдельных больных и не зависит от времени ремиссии. Следовательно, рецидивы припадков у больных эпилепсией не имеют критических периодов и могут случиться на любом этапе течения

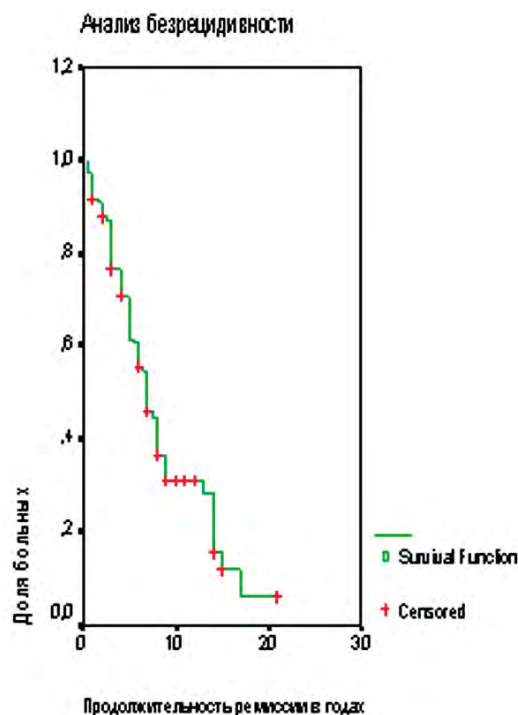


Рисунок 3. Контингент исследования.

заболевания вне зависимости от проводимой фармакотерапии.

Представленные данные подтверждают обоснованность биологически-сущностного определения эпилепсии. Однако, принимая во внимание клинко-социальный аспект определения эпилепсии с позиций биологически-сущностной ее дефиниции пациента, перенесшего единичный эпилептический приступ, следует расценивать его как субъекта с пожизненным риском рецидива припадков.

Как же сказывается сущность определения эпи-

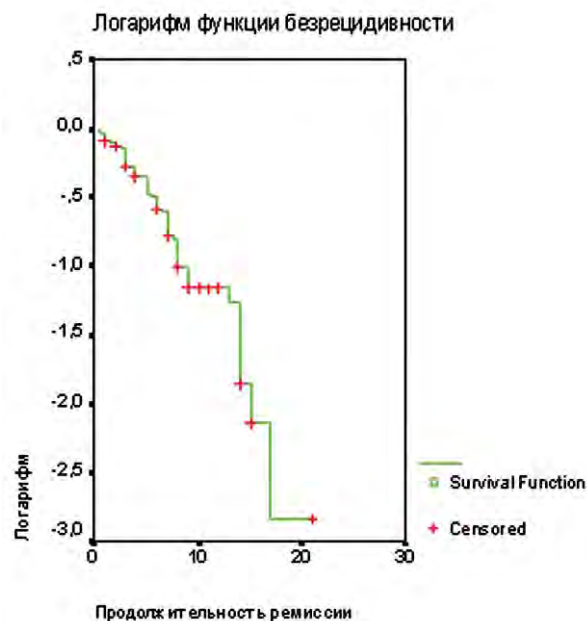


Рисунок 4. Логарифм функции «безрецидивности».

лепсии, иными словами, каков вклад генетического фактора в динамику онтоэпилептогенеза?

Таким образом, предлагаемая нами современная модификация схемы С.Н. Давиденкова отражает принципиальное положение: генетический фактор является облигатным вкладом в этиологию эпилепсии, хотя для его реализации при определенных формах заболевания требуются дополнительные воздействия, вызывающие структурные изменения мозга (криптогенная и, в особенности, симптоматическая эпилепсия).

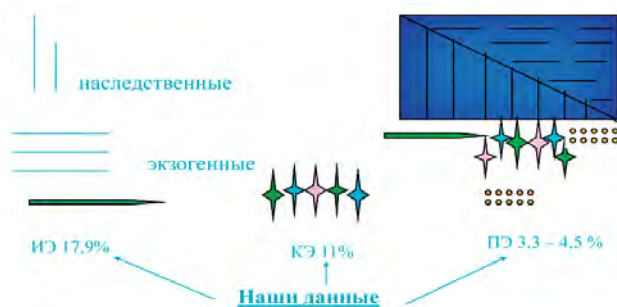


Рисунок 5. Наследственные и экзогенные факторы при эпилепсии (схема С.Н. Давиденкова).

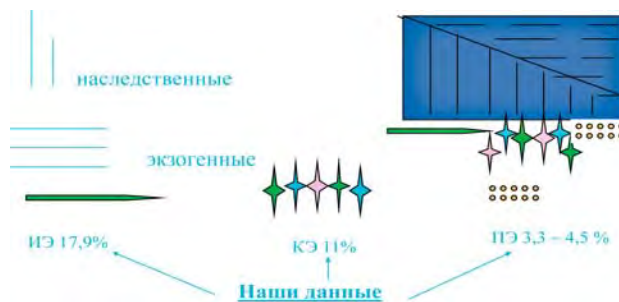


Рисунок 6. Современная модификация схемы С.Н. Давиденкова.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ

Авакян Г.Н.

(Россия)

Актуальность изучения эпилепсий и эпилептических синдромов связана с большой их распространенностью: в мире 60 млн больных с эпилепсией и эпилептическими синдромами. И это без учета таких стран, как Китай, Индия и таких континентов, как Африка, Южная Америка (ILAE), из них 75% больных в мире не получают адекватного лечения (ВОЗ). Монотерапия противоэпилептическими препаратами (ПЭП) на сегодняшний день может обеспечить контроль эпилептических припадков у 75% больных (60-70%). Только у 10-15% (5-7%) фармакорезистентных к терапии больных может рассматриваться вопрос о хирургическом вмешательстве.

20-30% и более больных с диагнозом фармакорезистентная эпилепсия и получающих противоэпилептическую терапию на самом деле страдают не эпилептическими припадками. Ошибки диагностики связаны с большой распространенностью неэпилептических пароксизмов, которые чаще встречаются у лиц молодого возраста, проявляются судорогами, синкопами, алгиями, вегетативными кризами и др., наблюдаются в 20-40% случаев (данные ВОЗ) и часто имитируют «истинные» эпилепсии.

Основными направлениями научных исследований по проблеме «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» в РФ являются:

1. Описательная и аналитическая эпидемиология эпилепсии (эпидемиологические исследования в разных регионах России);
2. Совершенствование методов диагностики эпилепсии, внедрение новейших технологий;
3. Экспериментальное и клиническое изучение эпилептогенеза и пароксизмальных состояний;
4. Клинико-нейрофизиологические, нейроиммунологические и фармакогенетические исследования эпилепсии;
5. Клинико-фармакологическое изучение новых противоэпилептических препаратов и биоэквивалентности основных групп антиконвульсантов;
6. Оценка «качества жизни» больных, фармакоэкономики, контроль эффективности терапевтических мероприятий, оптимизация лечения и реабили-

тации больных эпилепсией и эпилептическими синдромами;

7. Изучение фармакорезистентных эпилепсий;
8. Хирургическое лечение.

Большое значение в изучении проблемы имеют фармакогенетические исследования. Выявлена статистически значимая – высокая распространенность мутации SCN1 IVS5N+5 G→A среди пациентов с симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии по сравнению с контрольной выборкой европейской этнической группы, что может свидетельствовать о вкладе данного полиморфизма в наследственную предрасположенность к заболеванию эпилепсией. Исследования имеют как фундаментальное, так и клиническое значение для оптимизации терапии эпилепсии. Впервые показано, что одной из причин фармакорезистентности при эпилепсии является полиморфизм генов, кодирующих транспортные белковые системы, ферментативные реакции и пр. (Бурд С.Г., Аксенова М.Г., Авакян Г.Н., Крикова Е.В., 2007-2009).

Экспериментальные исследования на хронических моделях эпилепсий у животных выявляют избирательность действия и новые «мишени» действия ПЭП на структуры патологической эпилептической системы. Так, было показано, что препараты ламотриджина ряда действуют в большей степени на кору головного мозга и в меньшей – на подкорковые образования. Наиболее устойчивым к действию препарата является хвостатое ядро. Усиливает устойчивость к звуковому раздражителю у крыс с генетической предрасположенностью к аудиогенным судорогам (Ридер Ф.К., Авакян Г.Н. и др., 2005).

В эксперименте на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией установлено, что противоэпилептическое действие вальпроатов (Депакина Хроносферы) определяется подавлением детерминантного очага в коре, который, наряду с гипоталамусом, является ведущей в развитии стойкой эпилептической системы при формировании вторично-генерализованных припадков (Авакян Г.Г. и соавт., 2010).

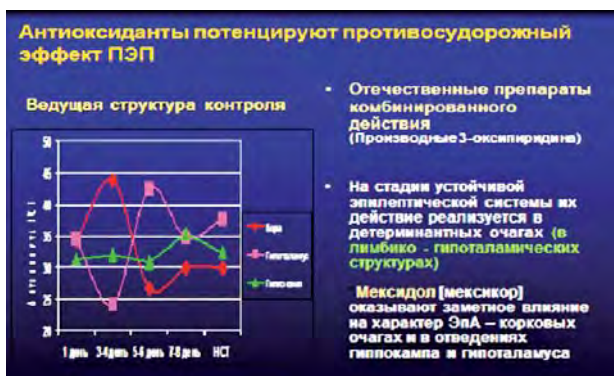


Рисунок 1. Влияние производных 3-оксипиридина (мексидола) на структуры эпилептической системы в эксперименте

Нанофеназепам в условиях модели эпилептического статуса у крыс с кобальтиндуцированной эпилепсией уменьшает число эпилептиформных разрядов в электрограммах всех исследованных структур, число вторично-генерализованных приступов, уве-

личивает их латентный период и уменьшает моторные проявления – фокальные подёргивания, барабанный бой, боковое положение. Наиболее выраженной «мишенью» воздействия Нанофеназепама является дорзальный гиппокамп (Воронина Т.А., Авакян Г.Г. и др. 2011).

Отечественные препараты комбинированного действия – производные 3-оксипиридина (мексидол) на стадии устойчивой эпилептической системы реализуют свое действие в детерминантных очагах (в лимбико-гипоталамических структурах) и потенцируют эффекты ПЭП (Стойко М.И., Авакян Г.Н. и соавт., 2002) (см. рис. 1).

Необходимо: продолжить изучение эпилептогенеза в эксперименте с использованием современных нейрофизиологических, биохимических, генетических, иммунологических, нейровизуализационных и математических методов исследования; исследовать с позиций доказательной медицины влияние новых препаратов (антиконвульсантов, антиоксидантов и др.) на эпилептогенез.

ЭПИЛЕПСИЯ И МИГРЕНЬ

Нерия Вайчене-Магистрис

(Литва)

Знаменитый невролог Уильям Р. Говерс в своей лекции в Лондоне 1906 г. констатировал: «Может показаться неожиданным, что мигрень имеет пограничную зону с эпилепсией, однако существует ряд подтверждений этому, среди которых тот факт, что два заболевания порой ошибочно принимаются одно за другое, а еще чаще их разграничение вызывает затруднения». Дебаты по этой проблеме продолжаются по сей день. Ф. Андерманн предложил несколько гипотез сосуществования мигрени и эпилепсии: 1) возможно, что два заболевания часто встречаются и поэтому могут наблюдаться в сочетании в силу случайных обстоятельств; 2) их причины могут быть взаимосвязаны, в результате чего одно из них вызывает другое; 3) существует общая патофизиологическая или генетическая основа. Мигрень и эпилепсия являются коморбидными заболеваниями. В повседневной практике особенно важно правильно различить оба состояния, распознать коморбидность, назначить рациональную терапию с учетом побочных явлений. От правильно поставленного диагноза зависит прогноз, социально-психологические последствия, стигматизация.

Мигрень и эпилепсия относятся к распространенным неврологическим расстройствам. Распространенность головных болей среди больных эпилепсией составляет 59%; мигренозные или «мигреноподобные» головные боли встречаются у 8-24% больных эпилепсией. Эпилепсия у пациентов с мигренью встречается значительно чаще, чем в общей популяции и составляет около 6% (от 1 до 17% по данным разных исследований). У детей с мигренью риск эпилепсии выше в 3,2 раза по сравнению с таковым для головной боли напряжения.

Эпилепсия и мигрень имеют ряд клинических сходств, затрудняющих дифференциальную диагностику. В первую очередь оба заболевания являются эпизодическими пароксизмальными состояниями с «гипервозбудимостью» нейронов центральной нервной системы. Это распространенные, длительно протекающие болезни, которые встречаются в любом возрасте и имеют наследственную предрасположенность. Пароксизмы могут проходить по похожим ста-

диям развития по типу «продрома-аура-приступ/головная боль – постдрома/постприступная фаза». Они могут переходить в пролонгированное состояние (эпилептический или мигренозный статус). Эпилепсия и мигрень могут иметь похожие зрительные, вегетативные, эпигастральные симптомы, чувствительные расстройства, оба характеризуются фотосенситивностью. Мигрень и эпилепсия имеют общие триггеры и факторы риска, связанные с нарушениями сна, метаболическими нарушениями, стрессом, депрессией, употреблением алкогольных напитков, изменением погоды и др. Важную роль имеют гормональные влияния (катамениальные приступы, катамениальная мигрень). Поскольку мигрень и эпилепсия имеют общие звенья патогенеза, терапевтические подходы к лечению обоих заболеваний могут быть общими. В профилактике мигрени доказали свою эффективность препараты вальпроевой кислоты и топирамат; накапливаются данные об эффективности других противоэпилептических лекарств – тиагабина, габапентина, ламотриджина, левитерacetамы, зонисамида.

Существует несколько вариантов сосуществования мигрени и эпилепсии. В редких случаях судорожный приступ может быть спровоцированный мигренозной аурой. Международная классификация головных болей II (МКГБ-II) такое состояние обозначает как мигралепсию. Критериями мигралепсии являются: 1) наличие мигрени с аурой, удовлетворяющей критериям 1.2 МКГБ-II и 2) эпилептический приступ, развивающийся во время или в течение 1 ч после развития ауры мигрени. Другим вариантом сочетания являются головные боли, связанные с эпилептическим приступом, которые могут быть интериктальными, пре-, интра- и постиктальными. В МКГБ-II существует рубрика головной боли, связанная с эпилептическими приступами, куда включены эпилептическая гемикрания и головная боль, возникающая после эпилептического приступа. Постиктальная головная боль чаще отмечается у пациентов с генерализованными тонико-клоническими приступами, может встречаться и у пациентов с парциальными пароксизмами без генерализации, но в основном ха-

Симптомы	Мигрень с аурой	Затылочная эпилепсия
Цветные круговые паттерны	++	++++
Бесцветные/черные и белые линейные паттерны	++++	+
Перемещение с одной стороны на противоположную	-	+++++
Распространение от центра к периферии зрительного поля	++++	++
Длительность от нескольких секунд до минуты	-	+++++
Длительность около 15-20 мин	++++	+
Частота в течение дня	-	+++++
Переход в тонический поворот взора	-	+++++
Нарушение сознания без судорог	+	++++
Нарушение сознания с судорогами	-	++++
Сильная, пульсирующая, односторонняя головная боль	++++	+
Сильная, пульсирующая, двусторонняя и локализующаяся в затылочной области головная боль	+	++

Таблица 1. Дифференциальная диагностика зрительной ауры мигрени и приступа затылочной эпилепсии (Panayiotopoulos CP, 1999).

актерна для идиопатической затылочной эпилепсии. Постиктальная головная боль часто неотличима от мигренозной головной боли, сопровождается тошнотой и рвотой, продолжается от нескольких часов до трех дней. У 65% пациентов головная боль отмечается после большинства приступов. Головные боли у больных эпилепсией недостаточно оцениваются и лечатся, хотя они могут беспокоить больных в большей степени, чем сами эпилептические приступы.

Особый практический интерес представляет дифференциальный диагноз ауры мигрени и эпилепсии. Зрительные феномены являются доминирующими в структуре мигренозной ауры и присутствуют в большинстве случаев. Как и приступы затылочной эпилепсии, мигрень с аурой возникает пароксизмально, в обоих случаях может развиваться головная боль. Простые зрительные галлюцинации мигренозной ауры проявляются как преимущественно бесцветное, либо черно-белое мелькание, доминируют паттерны в виде геометрических форм – линий, зигзагов, точек, звезд, искр; начинаются в центре зрительного поля с постепенным, в течение нескольких минут, распространением к периферии половин полей зре-

ния. Часто остаются скотомы или гемианопсия. Головная боль обычно появляется через 10-20 мин. При затылочной эпилепсии на периферии височной половины поля зрения с одной стороны возникает преимущественно разноцветное мелькание – ярко-красное, желтое, синее, зеленое в форме пятен, кругов, шаров, концентрических колец; длительностью 5-30 сек., редко – 1 мин и более. Симптомы могут повторяться, многократно в течение дня или недели, а также месяцев. Постиктальная головная боль обычно неотличима от мигрени. Дифференциальная диагностика мигрени с аурой и затылочной эпилепсии представлена в таблице 1.

Заключение. Мигрень и эпилепсия являются различными состояниями, хотя и имеют ряд сходных симптомов, причин и механизмов. Мигрень редко провоцирует эпилептические приступы, в то же время головная боль после эпилептических приступов встречается часто. Вопрос о сосуществовании мигрени и эпилепсии остается теоретическим. Практический аспект состоит в разграничении данных состояний у ряда пациентов и, следовательно, в проведении правильного адекватного лечения.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВАЛЬПРОАТА В ВИДЕ ГРАНУЛ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ

Бурд С.Г.

(Россия)

Один из залогов успеха при лечении эпилепсии — это комплаентность пациента к терапии и возможность поддержания стабильной концентрации противоэпилептического препарата (ПЭП) в плазме. Даже при выборе эффективного ПЭП несоблюдение указанных требований может привести к развитию побочных реакций, ассоциированных с пиком концентрации активного вещества, или к недостаточной эффективности ПЭП, которая клинически отражает провалы в концентрации препарата в интервалах между его приемом. Таким образом, создание пролонгированных форм лекарственных средств, которые поддерживают стабильную концентрацию и повышают приверженность пациентов к терапии за счет снижения количества приемов препарата, представляется перспективным направлением в современной фармакологии.

Не будет преувеличением сказать, что за свою историю вальпроевая кислота позволила избавиться от приступов тысячам пациентам во всем мире. И это неудивительно, так как вальпроаты отличает ряд преимуществ, которые наилучшим образом воплотились в пролонгированной форме данного препарата.

Точный механизм действия вальпроевой кислоты до сих пор до конца не известен, однако принято считать, что она обуславливает повышение концентрации ГАМК (ингибиторного нейротрансмиттера ЦНС) в головном мозге (Owens and Nemeroff, 2003). Вальпроевая кислота также проявляет ингибирующий эффект по отношению к ферментам, катаболизирующим ГАМК (сукцинат-семиальдегид-дегидрогеназы) и блокирует обратный захват ГАМК в глиальные и нервные окончания. В ряде исследований было показано, что вальпроевая кислота может блокировать низковольтные кальциевые каналы Т-типа (Todorovic and Lingle 1998), а также взаимодействовать с потенциал-зависимыми натриевыми каналами по механизму, схожему с фенитоином и карбамазепином.

На сегодняшний день существует несколько лекарственных форм вальпроевой кислоты, среди которых Депакин® Хроносфератм особенно выделяется на российском рынке.

Депакин® Хроносфератм (ДХ) был разработан не просто для лечения эпилепсии, а с учетом особенностей пациента, страдающего эпилепсией, далеко не всегда четко выполняющего предписания врача. Это выражается в том, что его форма в виде гранул пролонгированного действия, не имеющих вкуса, запаха и не содержащих красителей, с возможностью смешивать с негорячей пищей и принимать препарат 1 раз в день, существенно улучшает комплаентность (приверженность лечению) больных, что приводит к лучшим результатам терапии.

Целью настоящей работы стало изучение эффективности, переносимости и качества жизни взрослых пациентов с различными формами фокальной эпилепсии на фоне монотерапии Депакин Хроносфера (ДХ).

Было обследовано 48 пациентов с фокальными формами (криптогенными и симптоматическими) эпилепсии: 32 мужчин и 16 женщин в возрасте от 19 до 59 лет с различной длительностью заболевания и наличием приступов, различающихся по типу и этиологии. Депакин Хроносфера назначался пациентам, уже принимавшим различную противоэпилептическую терапию в режиме монотерапии с различной степенью эффективности от 50% и выше, а также пациентам с медикаментозной ремиссией, сопровождающейся побочными эффектами, требующими смены терапии. Полученные результаты проведенного наблюдения демонстрируют высокую эффективность Депакин Хроносфера у взрослых пациентов с различными формами фокальных эпилепсий в режиме монотерапии и также возможность его применения при неэффективности или плохой переносимости других вальпроатов и карбамазепина.

ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ У ВЗРОСЛЫХ

Власов П.Н.

(Россия)

Значительное увеличение количества противосудорожных препаратов (ПЭП) в последние годы существенно расширило возможности терапии эпилепсии. Препараты последнего поколения, сопоставимые по своей эффективности с базовыми, как правило, имеют линейную фармакокинетику, высокую биодоступность, минимальные фармакокинетические взаимодействия, не требуют определения концентрации в биологических жидкостях, обладают менее выраженными побочными эффектами и целым рядом других преимуществ. Наряду с новыми ПЭП, полученными путем направленного синтеза, во врачебной практике продолжают широко использоваться такие базовые препараты как вальпроаты (ВК) и карбамазепин (КБЗ). Однако разнообразие ПЭП породило другую проблему – проблему выбора, особенно в специфических группах пациентов (дети, беременные, пожилые). Немаловажным фактором эффективности проводимой терапии является учет половой принадлежности пациента, так как приоритетной целью терапии эпилепсии считается повышение качества жизни больного и само по себе достижение медикаментозной ремиссии при отсутствии побочных явлений (Карлов В.А. 2010). О важности гендерного аспекта свидетельствует постоянно растущее внимание к проблеме специалистов, результатом чего является обсуждение особенностей течения заболевания и терапевтической тактики у мужчин (М) и женщин (Ж) на региональных и международных эпилептологических конгрессах. Настоящая публикация посвящена некоторым практическим вопросам терапии эпилепсии у М и Ж.

Если брать кардинальные отличия в структуре эпилепсии у взрослых в зависимости от половой принадлежности, то для лиц М пола характерен высокий процент симптоматических посттравматических эпилепсий и алкогольной зависимости, по другим формам эпилепсии различия в структуре являются несущественными. Основной целью терапии у лиц М и Ж пола является достижение медикаментоз-

ной ремиссии заболевания при применении монотерапии в минимальной суточной дозировке.

На практике больного эпилепсией М. волнует 2 основных вопроса: 1) передается ли заболевание по наследству? и 2) влияет ли прием ПЭП на сексуальные функции? В терапии эпилепсии у М основной задачей является достижение медикаментозной ремиссии на минимальной дозе ПЭП. Отсутствие эпилептических приступов существенно повышает самооценку пациента, улучшает его настроение и либидо. Из препаратов последнего поколения применение ламотриджина и окскарбазепина у мальчиков и молодых М не оказывало влияния на уровень стероидных половых гормонов. Наибольший неблагоприятный эффект на концентрацию биологически активного тестостерона (свободный тестостерон и связанный с альбуминами) оказывают индукторы цитохрома Р450, такие как КБЗ, барбитураты, гексамидин, фенитоин. Эти препараты, с одной стороны, повышают метаболизм стероидных половых гормонов, а с другой – стимулируют образование глобулина, связывающего половые стероиды и соответственно понижают концентрацию биологически активного тестостерона. По влиянию на спермограмму самым неблагоприятным препаратом в ряду КБЗ – ВК – окскарбазепин оказался КБЗ; препаратом с наименьшим влиянием – окскарбазепин, а ВК занимал промежуточное положение (Bauer et al, 2004). При проблемах в половой сфере у лиц мужского пола следует прежде всего исключить системную органическую природу (гипертоническая болезнь, ИБС, гиперхолестеринемия и сахарный диабет) в основе которой лежит патология сердечно-сосудистой системы и расстройства метаболизма. Следующей по частоте возникновения эректильной дисфункции является патология предстательной железы и мочеиспускательного канала и лишь в конце среди причин оказались возраст, вредные привычки (злоупотребление алкоголем и никотином), ожирение и побочные действия ПЭП. Следует также сообщать пациентам о том, что применение препаратов из группы ингибиторов фос-



фодииэстеразы 5 типа (аналог виагры) может спровоцировать судорожный припадок, однако данный факт требует дальнейших исследований.

Среди целого ряда практических вопросов, которые приходится решать эпилептологу при лечении пациенток детородного возраста основными являются: взаимодействие ПЭП с гормональными контрацептивами, влияние препаратов на здоровье Ж, подготовка и ведение беременности, грудное вскармливание, а если расширить проблему, то список пополняется особенностями терапии в пубертатном и климактерическом периодах. Основные вопросы, которые задают эпилептологу Ж – могут ли они родить здорового ребенка и как влияет прием ПЭП на организм и женское здоровье. Исследования последних лет, проведенные на нашей кафедре, показали, что дисфункция яичников наблюдается с одинаковой частотой при использовании монотерапии ВК, КБЗ и при применении политерапии (29-30%), несколько ниже данный показатель оказался при приеме ПЭП последнего поколения (22,2%), однако длительность приема данных ПЭП также была короче (Жидкова И.А. Карлова В.А., 2010). Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и



изолированная гипопрогестеронемия выявлялись одинаково часто у пациенток, получающих монотерапию ВК и КБЗ, а также при политерапии; гипогонадотропный гипогонадизм наблюдался исключительно при политерапии, а гиперкортицизм – при применении КБЗ (Власов П.Н., Серова О.Ф., Филатова Н.В., 2010). Ведение Европейского регистра беременных, принимающих ПЭП, показало, что только за последних четыре года процент врожденных мальформацией у детей снизился на целых 0,5% (с 5,3 в 2009 г. до 4,8% в 2012 г. – при использовании монотерапии и с 7,7 до 7,2% за сходный период наблюдения – при применении политерапии). Задачами эпилептолога, проводящего терапию Ж детородного возраста, являются достижение медикаментозной ремиссии с применением минимальной дозы ПЭП, сбор акушерско-гинекологического анамнеза и консультация пациентки у гинеколога-эндокринолога. СПКЯ характеризуется клиническим полиморфизмом и многофакторным патогенезом, роль определенного ПЭП в его возникновении не доказана. Совместная терапия эпилептологом и гинекологом-эндокринологом существенно улучшает результаты терапии и прогноз.

НЕПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ КОМПЬЮТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ ЭЭГ В ДИАГНОСТИКЕ РЕМИССИИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Докукина Т.В., Минзер М.В., Мисюк Н.Н., Хлебоказов Ф.П.

(Белоруссия)

В современной эпилептологической практике принято определять активность патологического процесса или качество ремиссии по клинической картине и визуально оцениваемой динамике ЭЭГ-признаков. К сожалению, оба эти показателя не позволяют с уверенностью судить о состоянии пациента. Так, отсутствие приступов сегодня не дает гарантии, что их не будет и завтра. А уменьшение на ЭЭГ амплитуды или количества эпилептиформной активности часто не совпадает с наступлением клинического выздоровления. Кроме того, в активной стадии эпилептического процесса пароксизмальная активность может отсутствовать.

Поэтому в задачу настоящего исследования входило выявление диагностически значимых непароксизмальных критериев ЭЭГ, которые были бы полезны в определении активности эпилептического процесса или стойкости ремиссии.

Проведено обследование двух групп взрослых (всего 272 человека), у которых в соответствии с критериями МКБ-10, G-40 диагностировалась эпилепсия. Первая группа состояла из 182 пациентов с активно текущим эпилептическим процессом. Средний возраст – $29,2 \pm 1,8$ года. Средняя длительность заболевания к моменту исследования составляла $11,4 \pm 3,3$ лет. Вторая группа состояла из 90 человек в состоянии ремиссии, у которых в течение длительного времени отсутствовали приступы: 43 (%) женщины и 47 (%) мужчин. Средний возраст обследуемых составлял $24,6 \pm 2,9$ лет. Средняя длительность заболевания к моменту достижения ремиссии составила $4,36 \pm 0,8$ года. Длительность ремиссии варьировала от 2 до 6 лет и в среднем составляла 2,15 лет. 82 (%) человека находились на этапе фармакотерапии, обеспечившей достижение ремиссии, 14 (%) человек – на этапе снижения антиконвульсивной нагрузки и 8 (%) – без антиконвульсантов. По этиологическому признаку страдающие эпилепсией в активной фазе болезни распределились следующим образом: 108 – с симптоматической, 48 – с криптогенной и 26 – с идиопатической формами.

Всем пациентам проводилась магнито-резонансная или компьютерная томография. Наблюдение за пациентами продолжалось более 3 лет.

Электроэнцефалография производилась с помощью компьютерного электроэнцефалографа «Микар» 201. Применялось 16-канальное монополярное отведение со спаренными ушными электродами. Частота квантования 250 Гц, фильтр верхних частот – 30 Гц, постоянная времени – 0,1 с, длина эпохи анализа – 60-90 с. Компьютерная обработка проводилась в режимах спектрального и периодометрического анализа. Периодометрический анализ проводился двумя способами: по соединению вершин и по пересечению нуля. Анализировались следующие поддиапазоны: дельта1 – (0-2 Гц), дельта2 – (2-4 Гц), тета1 – (4-6 Гц), тета2 – (6-8 Гц), альфа – (8-13,5 Гц), альфа1 – (8-10 Гц), альфа2 – (10-13,5 Гц), бета1 – (14-22 Гц), бета2 – (22-30 Гц).

Патологический феномен частотно-пространственной инверсии альфа-ритма, когда его средняя частота в затылочных отделах была ниже, чем в лобных, выявлен у 63 (35%) из 182 обследованных. Для здоровых людей инверсия альфа-ритма крайне нехарактерна и может встречаться у них лишь в 2% случаев.

Фокусирование максимальных значений индекса бета1- и бета2-активности в области центральных и/или теменных отведений выявлено среди больных с симптоматической эпилепсией в 52 из 108 (48%), в группе больных с криптогенной эпилепсией – в 21 из 48 (44%), у больных идиопатической эпилепсией – в 10 из 26 (39% случаев). У здоровых людей оно встречается в 4% случаев.

Средняя частота затылочного альфа-ритма была ниже предельно-допустимого значения 9,15 Гц в группе больных с симптоматической эпилепсией в 14 из 108 (13%), в группе больных с криптогенной эпилепсией – в 2 из 48 (4%), в группе больных с идиопатической эпилепсией – в 1 из 26 (4% случаев).

Пиковая частота затылочного альфа-ритма была ниже предельно допустимого значения 9.15 Гц в группе больных с симптоматической эпилепсией в 40 из 108 (37%), в группе больных с криптогенной эпилепсией – в 12 из 48 (25%), в группе больных с идиопатической эпилепсией – в 6 из 26 (23% случаев).

Усиление медленной активности в узких диапазонах по индексу выше порогового значения 30% было выявлено в активной стадии процесса в 34 случаях (32%).

В итоге компьютерные ЭЭГ-признаки снижения функционального состояния головного мозга в количестве от 1 до 5 выявлены у 149 (82%) из 182 обследованных с эпилепсией в активной фазе болезни. При симптоматической форме эпилепсии они имели место в 86%, криптогенной – в 79% и идиопатической – в 69% случаев.

Важное свойство исследуемых патологических критериев – обратимость. По мере формирования ремиссии у больных эпилепсией происходит полная редукция патологических компьютерных признаков. При достижении стойкой ремиссии они встречались лишь у 7 больных из 90 (8% случаев).

Итак, у больных в активной фазе эпилептического процесса непароксизмальные патологические компьютерные ЭЭГ-паттерны встречались в 10 раз чаще, чем в состоянии ремиссии. Это обстоятельство позволяет при оценке состояния ремиссии ориентироваться не только на наличие или отсутствие пароксизмальной активности, но и на непароксизмальные компьютерные критерии, которые определяются независимо от визуальных особенностей ЭЭГ.

СЕМИОТИКА ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЭПИЛЕПТОГЕННОЙ ЗОНЫ

Ширяев Ю.С., Айвазян С.О.

(Россия)

Одной из наиболее частых форм в структуре заболеваемости эпилепсии является фокальная эпилепсия среди эпилептических синдромов детского возраста, большинство из них представлены симптоматическими и криптогенными формами. Младенцы и дети раннего возраста демонстрируют, как правило, вторично генерализованные приступы, которые проявляются в виде аксиальных или двусторонних моторных компонентов без асимметричных движений или других фокальных знаков, несмотря на фокальный генез (Duchowny et al., 1992; Wyllie, 1995; Holthausen, 2003; Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. и др., 2010).

Цель исследования – изучить особенности семиотики фокальных эпилептических приступов у детей в зависимости от локализации очага и возраста.

Материал и методы исследования

108 пациентов, возраст от 2 мес. до 18 лет, с фокальной криптогенной или симптоматической эпилепсией;

Возрастные группы: 2-36 мес. – 46 пациентов, 36-72 мес. – 15 пациентов, >72 мес. – 30 пациентов;

Видео-ЭЭГ мониторинг, продолжительность – 6-72 ч (средняя продолжительность – 10 ч). Система отведений – «10-20».

Для классификации приступов использовали классификацию ILAE 1981 г. и семиологическую классификацию, предложенную Н. Luders в 2000 г.

Результаты

В младшей возрастной группе, вне зависимости от зоны начала приступов, доминировали серийные тонические эпилептические спазмы, которые с учетом фокального их генеза на ЭЭГ квалифицированы нами как вторично генерализованные, несмотря на их принадлежность к генерализованным припадкам по классификации ILAE 1981 г. В средней и старшей возрастных группах преобладали сложные приступы с отчетливыми фокальными проявлениями (см. табл. 1). В структуре вторично генерализованных эпилептических спазмов нами было выявлено наличие фокального компонента: версивный 43,5%, асимметрия 43%, гипермоторный 1,5%, а симметричные регистрировались лишь в 12% случаев. Таким образом, характерной особенностью фокальной эпилепсии у детей раннего возраста является сосуществование в

Тип приступов	2-36 мес.		36-72 мес.		> 72 мес.	
Спазмы	184	74,5%	-	-	15	13,9%
Тонический	15	6%	-	-	2	1,8%
Версивный	11	4,5%	-	-	6	5,6%
Аутомоторный	8	3%	9	16,4%	36	33,3%
Вегетативные	-	-	3	5,4%	17	15,8%
Клонический асимметричный	6	2,4%	-	-	-	-
Гипомоторный	6	2,4%	37	67,3%	28	25,9%
Тонико-клонический	4	1,6%	4	7,3%	1	0,9%
Аура	-	-	2	3,6%	3	2,8%
Миоклонический фокальный	7	2,8%	-	-	-	-
Дистония + автоматизмы	4 (1)	1,6%	-	-	-	-

Таблица 1. Распределение типов приступов в возрастных группах.

клинической картине генерализованных и фокальных типов приступов, при этом фокальный припадок может инициировать или завершать серию «генерализованных» эпилептических спазмов. Более того, генерализованный тип приступов, таких как эпилептические спазмы, может преобладать и даже быть единственным в структуре припадков в результате молниеносной вторичной генерализации иктального возбуждения, характерной для младенческого возраста.

Выводы

1. Наиболее частым видом приступов у детей раннего возраста являются простые моторные (92%). Среди простых моторных приступов эпилептические спазмы составляют подавляющее большинство. Эпилептические спазмы как вид приступов возникают вне зависимости от локализации иктального очага.
2. В средней и старшей возрастных группах от-

мечается снижение частоты приступов, увеличение их продолжительности, доминирование сложных моторных и специальных приступов.

3. Наиболее частым иктальным ЭЭГ-паттерном в раннем возрасте является «быстрая активность» 7,5-18 Гц и электродекремент.
4. В старшей возрастной группе >6 лет семиотика приступов достаточно отчетливо различалась в зависимости от локализации: лобная локализация – простые моторные приступы (клонические, тонические, версивные), специальные приступы (гипермоторные); височная локализация – аура (абдоминальная), аутомоторные, диалептические, гипомоторные, тонические; теменная локализация – аура (соматосенсорная), моторные проявления зависели от направления распространения иктальной активности (височные, лобные); затылочная локализация – аура (визуальная), латеральная ротация и клонии глазных яблок.

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ И СПОСОБЫ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Петров А.В., Денисова Г.Ю.

(Казахстан)

Видео-ЭЭГ-мониторинг получил широкое распространение во многих медицинских центрах Казахстана и стран СНГ. В центре Социальной Адаптации и Трудовой Реабилитации (САТР) г. Алматы с 2009 г. оборудовано отделение для проведения Видео-ЭЭГ-мониторинга у пациентов с эпилепсией и пароксизмальными состояниями. Оборудование позволяет достаточно точно классифицировать события при сопоставлении данных видеокамеры и данных ЭЭГ.

Основными задачами видео-ЭЭГ-мониторинга являются:

1. *Дифференциальная диагностика при установлении диагноза эпилепсии (эпилептические или неэпилептические состояния).* Часто пациент направляется на обследование из-за жалоб на внезапно возникающие во сне или в бодрствовании состояния, во время которых ребенок или взрослый ведет себя неадекватно, либо не может контролировать свои действия, либо находится без сознания. Важный вопрос, который ставится при этом – являются ли существующие жалобы проявлением эпилептического происхождения или нет, так как существует ряд состояний, которые лишь клинически напоминают эпилептический приступ, однако их природа иная, а, следовательно, лечение противоэпилептическими препаратами в этих случаях не требуется. Например, 24-летний пациент С. был направлен на обследование для уточнения характера приступообразных состояний. Во время обследования были записаны три семиологически разных типа приступов (парциальный приступ, генерализованный тонико-клонический и генерализованный миоклонический приступы). Установлено отсутствие реакции на оклики и команды, что свидетельствовало об ограничении сознания с последующей его утратой. Однако анализ записи ЭЭГ показал отсутствие свойственных описанным приступам изменений, на основании чего было сделано заключение о неэпилептической природе событий, что позво-

лило отменить начатое лечение противоэпилептическим препаратом.

2. *Классификация эпилептического синдрома посредством установления семиологии приступа.* Например, у двух пациентов были записаны клинически схожие приступы в виде кратковременного отсутствия реакции на команды. В первом случае на записи ЭЭГ регистрируется иктальный паттерн диффузного ритмизированного замедления с акцентом над отведениями правого полушария, на фоне чего отмечаются разряды острых волн над правым передневисочным регионом. Во втором случае – пароксизм 3,5/сек. спайк-медленная волна продолжительностью 5 сек. В данном случае видео-ЭЭГ-мониторинг позволяет отчетливо дифференцировать сложно-парциальный приступ от абсанса, а следовательно, определить дифференцированный выбор противоэпилептического препарата при лечении. Однако существуют сложности при проведении видео-ЭЭГ-мониторирования, которые можно разделить на технические и биологические.

Технические сложности могут быть связаны с недостаточной фиксацией электродов на поверхности головы, особенно при приступах, сопровождающихся двигательными феноменами. Например, при гипермоторных приступах отмечается наложение массивных артефактов, из-за чего провести анализ иктальной ЭЭГ не представляется возможным, поэтому анализ события базируется только на данных видеозаписи, что не всегда позволяет классифицировать приступ.

Биологические сложности интерпретации видео-ЭЭГ-мониторинга связаны с расположением очага в глубоко расположенных участках мозга. С учетом того, что поверхностные электроды позволяют получить информацию с участка коры площадью 6 см², то эпилептическая активность, например, из очага базальных отделов височной доли в лучшем случае представлена на иктальной записи в виде неспеци-

фического ритмического паттерна. В таких случаях задачи анализа облегчаются, если за время мониторинга документируются несколько событий. Это дает возможность сравнивать одно событие с предыдущим или последующим, т.е. клинические проявления на записи и иктальную картину паттернов на ЭЭГ, что в сумме позволяет с наибольшей вероятностью сделать заключение об эпилептической природе событий.

Таким образом, видео-ЭЭГ-диагностика значительно расширяет возможности электроэнцефалографии и облегчает работу эпилептолога, однако имеются и сложности, которые мы предлагаем преодолевать с помощью следующих рекомендаций:

- Обеспечение наилучшей фиксации электродов на поверхности головы для минимизации артефактов;
- Наложение дополнительных электродов (ЭМГ, T1 и T2);
- Один эпизод не всегда достаточен, чтобы сделать вывод о приступе, по возможности, следует проводить анализ нескольких событий;
- Тестирование пациента во время приступа;
- Система наложения электродов 10-10;
- Использование полуинвазивных (сфеноидальных) электродов.

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭПИЛЕПСИИ

*Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А.,
Авакян Г.Г., Лагутин Ю.В., Саркисян К.В., Хромых Е.А.*

(Россия)

Неуклонный рост народонаселения Земного шара приводит к такому же росту заболеваемости. В структуре патологии нервной системы эпилепсия занимает третье место. С учетом того, что человечество достигло 7-миллиардного рубежа в 2011 г., расчетное количество больных с эпилепсией и эпилептическими синдромами может составлять более 70 млн.

Эпилепсия – заболевание коварное из-за своей непредсказуемости. Тем не менее, существуют факты, которые доказывают причастность циркадной ритмичности к некоторым типам эпилептических приступов: склонность к повторению в определенное время дня (Quigg M., 2000), большинство эпилептических статусов происходит в дневное время (Waterhaus et al., 1996). На экспериментальных моделях эпилепсии было показано, что резистентность к приступам увеличивается в ночное и утреннее время от 0 до 9 ч, что проявляется удлинением латентности и низкой смертности животных по сравнению с дневным и вечерним временем от 12 до 21 ч (Торшин В.И., 2001).

Помимо циркадных выявлены и сезонные изменения частоты эпилептических приступов. В экспериментальных исследованиях было показано, что на фоне постоянного режима фотопериодичности изменяется судорожный порог (в феврале-апреле и июле-сентябре); значимые сезонные различия отмечены для снижения порогов миоклонических и клонических приступов в эксперименте на моделях приступов, вызванных химическими агентами (Locher W., 1996). Нейроны мозжечковой области были наиболее резистентны к просудорожному действию пенициллина осенью и зимой по сравнению с весной и летом. (Торшин В.И., 2001). Сезонные обострения приступов (по МКБ 10, приступки G 40 и неспецифические судороги R 56.8) не зависели от географической широты как в северном, так и в южном полушарии, а обострение приступов отмечалось в весенне-летнее время (Мизун Ю., Ribeiro A.S. et al., 2005). Если в северном полушарии обострение приступов

приходились на весенние месяцы, то в южном – у пациентов в возрасте от 5 до 15 лет приходились на конец весны – начало лета, что соответствовало ноябрю-декабрю. В группе старше 15 лет – весной, что приходится на период с августа по октябрь (Ribeiro A.S. et al., 2005).

Первые фебрильные судороги также подвержены сезонной и циркадной ритмичности (Manfredini R. et al., 2004). Наиболее часто первые фебрильные судороги развивались в период с 6 утра до полудня. Сезонный пик наблюдался в январе.

Примечательно, что даже избыток рождений больных с диагнозом эпилепсия отмечается зимой с дефицитом в сентябре (Torrey E.F. et al., 2000). По-видимому, это следствие каких-то нутригенных факторов (витаминов и растительных белков), влияющих на развитие мозга плода в третьем триместре беременности.

При отсутствии других изменений окружающей среды на снижение судорожного порога оказывают влияние геомагнитные поля. Риск развития приступов возрастал, когда индексы 24-часовой геомагнитной активности превышали 20 нТ в период времени большей, чем 1-2 дня. Интенсивные всплески геомагнитной активности могут стать причиной внезапной смерти у лиц, страдающих эпилепсией. Смертность коррелирует с количеством геомагнитных дней, во время которых средняя геомагнитная активность превышает 50 нТ (Persinger M.A., 1988, Bureau Y.R., 1992).

Основным регулятором биологических ритмов сезонных, циркадных, реагирующим на изменение режима фотопериодичности и магнитного поля Земли, является гормон эпифиза мелатонин. При старении организма, различных заболеваниях изменяется содержание эпифизарного гормона и ритмы его секреции. Изменение различных физиологических и психических функций организма в результате нарушения суточных ритмов его функциональных систем, либо формирование новых ритмов, связанных с болезнью, называют десинхронозом (Улащик В.С,

1996). С этой точки зрения, эпилепсия является заболеванием из группы десихнорнозов.

В настоящем исследовании мы проанализировали частоту и тяжесть 1770 припадков у 87 больных фокальной симптоматической и/или криптогенной эпилепсией в зависимости от календарных месяцев. Каждый тип приступов анализировали отдельно, причем как для 282 вторично-генерализованных, так и для 673 сложно-парциальных припадков а также для 815 простых парциальных припадков отмечены два пика обострений – в весенние и осенние календарные месяцы года. Причем для последних количество приступов в феврале-марте было на 25% больше, чем в октябре-ноябре. По тяжести припадков (шкала NHS3) распределение было достоверным – весна>осень>лето>зима.

У 54 больных, сопоставимых по полу и возрасту, в весеннее время года провели сравнительный анализ концентрации и экскреции (концентрация X объем мочи) уринарного 6 сульфатоксимелатонина (6СOM). У 11 больных с изолированными ночными припадками как по утренней, так и по вечерней экскреции различия между группами с дневными и ночными припадками были достоверны, и у больных с дневными припадками экскреция 6 СOM была выше практически в 2 раза (см. рис. 1).

Поскольку препаратами первого выбора, рекомендованными к лечению фокальной симптоматической и/или криптогенной эпилепсии, являются карбамазепин и препараты вальпроевой кислоты, был проведен сравнительный анализ их влияния на содержание 6-СOM, 26 больных получали карбамазепин в дозах от 400 до 1200 мг в сут., 28 больных принимали препараты вальпроевой кислоты в дозах от 600 до 2000 мг в сут. Утренняя концентрация 6-СOM была достоверно выше у больных, получавших препараты вальпроевой кислоты ($p < 0,05$), по сравнению с карбамазепином. При этом для вальпроевой кислоты получен дозозависимый эффект: чем выше была доза вальпроевой кислоты, тем выше концентрация ночного уринарного 6-СOM.



Рисунок 1. Сравнительный анализ экскреции 6-сульфатокси-мелатонина дневных и ночных приступов в весенний период.

висимый эффект: чем выше была доза вальпроевой кислоты, тем выше концентрация ночного уринарного 6-СOM.

Исследование влияния полнолуния на содержание мелатонина проводили в затемненном помещении, с исключением попадания лунного света на спящего пациента. Сравнительный анализ содержания 6-СOM в моче больных эпилепсией показал, что его уровень в период новолуния выше, чем в период полнолуния и составлял соответственно $10121,8 \pm 2272$ и $6714,3 \pm 4421,7$ нг, хотя группы не отличались по концентрации мелатонина в моче – $25,7 \pm 11,1$ и $22,6 \pm 12,8$ соответственно (в периоды времени, близкие к полнолунию и новолунию). Таким образом, уменьшение утренней экскреции мелатонина в период времени, близкий к полнолунию, вероятнее всего, связан как с подавлением лунным светом выработки мелатонина в ночные часы, так и изменением геомагнитных показателей.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

Бадалян О.Л.

(Россия)

В настоящее время вальпроаты продолжают оставаться базисными препаратами для лечения практически всех форм эпилепсии и типов припадков. Вальпроаты применяются для лечения специфических эпилептических синдромов (Веста, Леннокса-Гасто), эффективны при синдроме вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) на ЭЭГ, риск аггравации приступов при назначении вальпроатов минимален.

Преимущество пролонгированных форм вальпроатов:

- Постепенное высвобождение активной фракции;
- Постоянная концентрация в плазме крови обеспечивает лучшую переносимость, что обусловлено отсутствием пиков максимальной концентрации;
- Меньшая вероятность побочных эффектов;
- Дополнительный терапевтический эффект;
- Удобство приема.

Проведена сравнительная клинико-нейрофизиологическая эффективность Энкората хроно и Депакина хроно у взрослых, больных эпилепсией, у 30 больных с парциальными и вторично-генерализованными судорожными приступами, получавшими до этого различные ПЭП, в т.ч. и препараты вальпроевой кислоты. Пациенты с симптоматической локально-обусловленной эпилепсией: 16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст составил $32,5 \pm 7$ лет.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Проведение сравнительной оценки уровней ремиссии больных, получавших препараты Энкорат хроно и Депакин хроно;
2. Дифференцированный анализ частоты приступов у больных, получавших различные хроно-формы;
3. Изучение риска рецидивов в каждой группе;
4. Проведение сравнительного анализа показателей компьютерного ЭЭГ-исследования на фоне и после курса лечения обеими хроно-формами вальпроатов;

5. Выявление различных побочных эффектов и оценка купирующих мероприятий на фоне применения указанных препаратов.

Критерии включения:

- Генерализованные тонико-клонические судороги;
- Предварительная терапия ПЭП;
- Возраст – от 18 до 40 лет.

Критерии исключения:

- Детский и пожилой возраст;
- Беременность, лактация;
- Нарушения функции печени и поджелудочной железы;
- Почечные заболевания с хронической почечной недостаточностью;
- Некомпенсированная сердечно-сосудистая патология;
- Тромбоцитопения;
- Прием антикоагулянтов;
- Прием антидепрессантов;
- Прием психотропных препаратов;
- Работа на транспорте, на высоте;
- Резистентность к ПЭП, в т.ч. к вальпроатам.

Схема исследования

Больные были разделены на две сопоставимые по возрасту и полу группы по 15 человек. Исследование продолжалось 6 мес. В начале исследования и каждые 3 мес. проводился биохимический контроль крови с определением билирубина, трансаминаз, амилазы, протромбина а также оценивалась клиническая картина крови (общий анализ – гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты).

Методы исследования

Проводилась клиническая оценка рецидивов, продолжительности ремиссии, характера, частоты возникновения приступов, достижения полного контроля над приступами. Также оценивались продолжительность и частота трехсекундных всплесков генерализованных комплексов пик-волна на ЭЭГ. Резуль-

таты исследования обрабатывалась статистически с определением относительных величин и частотного распределения средних величин; достоверность оценивалась на основании критериев t Стьюдента и χ^2 (по 4-польной таблице).

Режим дозирования. Энкорат хроно (основная группа), так же как и Депакин хроно (группа сравнения), назначался в начальной дозе 600 мг в сут. Постепенно увеличивалась дозировка на 200 мг каждые 3 дня до достижения оптимального эффекта. Максимальную дозу 1-2 г больные принимали в 2 приема. В случае выявления побочных эффектов проводилось их купирование. А при невозможности полная постепенная отмена препарата.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ эффективности противозепилептической терапии показал, что уровень ремиссии в группе больных с Энкорат хроно составил через 6 мес. 66,6% (10 из 15 больных), в то время как при назначении Депакин хроно – 73,3% (11 из 15 больных). Различия оказались статистически несущественными ($\chi^2=15,1$; $p>0,5$), тем более, что в 3 мес. исследования результат был одинаков – приступы были купированы у 10 из 15 человек как в основной группе, так и в группе сравнения (см. табл. 1).

Препарат	Количество больных	Число пациентов, находящихся в ремиссии через:	
		3 мес.	6 мес.
Энкорат хроно	15 больных	10 (66,6%)	10 (66,6%)
Депакин хроно	15 больных	10 (66,6%)	11 (70,3%)

Таблица 1. Уровень ремиссии, достигнутой у пациентов с генерализованными тонико-клическими судорогами при лечении препаратами вальпроевой кислоты, с контролируемым всасыванием.

Уровень ремиссии, зарегистрированной в данном исследовании, оказался таким же, как и в других исследованиях. Это связано с тем, что, несмотря на подбор больных, находящихся в специализирован-

ных центрах, где результаты всегда получались ниже, а прогноз был менее благоприятным, мы исключали лиц, резистентных к лечению вальпроатами. В нашем исследовании у 15 больных на Энкорате хроно выявлено снижение частоты возникновения приступов с $5,7\pm0,5$ до $0,6\pm0,05$ ($p<0,001$) за 6 мес. В группе сравнения получены сходные результаты: с $6,05\pm0,5$ до $0,7\pm0,06$.

Побочные эффекты

В исследовании зафиксирован высокий риск рецидивов после отмены препаратов. Он был отменен в двух случаях в основной группе и в одном случае в группе сравнения вследствие появления некупируемых побочных эффектов. В обеих группах в одном случае у больных наметилась тромбоцитопения, и у одного больного в результате применения Энкорат хроно был зафиксирован подъем уровня трансаминаз. Несмотря на снижение гепатотоксичности препарата за счет избегания высоких концентраций в период после абсорбции, все же концентрация АЛТ была повышена более, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы в двух последующих измерениях. Уровень других печеночных проб и билирубина оставался в норме. Возможно, это связано с нарушением режима со стороны больного. Остальные побочные эффекты были купированы, и больные продолжали успешно лечиться в обеих группах.

Выводы

1. Энкорат хроно, так же, как и Депакин хроно дает высокий уровень ремиссии у больных эпилепсией;
2. На фоне лечения Энкорат хроно достигается статистически значимое снижение частоты приступов;
3. Компьютерное электроэнцефалографическое исследование установило положительную динамику на фоне терапии препаратами;
4. Побочные эффекты Энкорат хроно незначительны, легко купируемы;
5. Отмена препарата Энкората хроно вызывает рецидив приступов.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИЛЕПТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В КАЗАХСТАНЕ. ДОСТИЖЕНИЯ, ТРУДНОСТИ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПРОБЛЕМ

Савинов С.В.

(Казахстан)

За последние годы в Казахстане сделаны большие шаги в борьбе с эпилепсией. На сегодня, благодаря планомерной работе многих структур, включая Общественное Объединение SVS Nevro, практически полностью завершена структуризация эпилептологической службы в соответствии с требованиями ILAE. То есть, оказание помощи теперь включает в себя четыре основных этапа, также ощущается поддержка как пациентов, так и врачей со стороны общественных объединений и ассоциаций.

До 2003 г. в Казахстане практически не было специализированных учреждений, занимающихся эпилептологией. Именно поэтому было организована первая в Казахстане Полнопрофильная клиника изучения эпилепсии, судорог и семейного мониторинга имени В.М. Савинова в которую вошли: отделение длительного видео-ЭЭГ и холтеровского ЭЭГ, отделение лекарственного мониторинга и клинических лабораторных исследований, отделение Катамнестического наблюдения детей с поражением ЦНС в неонатальном периоде, отделение стресс-ЭЭГ-мониторинга и ситуационных экспертиз, отделение мониторинга ком и определения терминальных состояний мозга.

С целью необходимости учета и объединения пациентов, а также популяризации достоверной информации по диагностике и лечению эпилепсии была создана организация, объединяющая пациентов и врачей в борьбе с эпилепсией – Общественное Объединение SVS Nevro – движение врачей и пациентов в борьбе с эпилепсией.

Общественное Объединение SVS Nevro осуществляет тактические задачи: прежде всего – это защита прав пациентов и врачей.

Кроме этого, в зависимости от назначения подразделения (фракции) иницируются мероприятия, отвечающие функциональным задачам данного юридического субъекта. На сегодняшний день в Общественном Объединении SVS Nevro зарегистрировано более 7 тыс. членов, как пациентов, так и врачей. Практически в каждом городе Казахстана есть представительство Общественного Объединения. В связи с бурным развитием нейрофизиологии и эпилепто-

логии в составе Общественного Объединения SVS Nevro организована Ассоциация врачей нейрофизиологов-эпилептологов Казахстана. Нами организован расширенный консилиум. Расширенный Республиканский консилиум с помощью Интернет телемостов проводится один раз в месяц и охватывает города и населённые пункты Казахстана. На консилиумах разбираются сложные и спорные случаи, а также они используются в работе экспертного совета. Кроме этого, один раз в месяц проводятся онлайн-консультации в режиме Интернет Телемедицины с ведущими неврологами мира.

В 2009 г. открылся Факультет последипломного обучения по нейрофизиологии и эпилептологии. С 2004 г. в Казахстане открыт и функционирует крупнейший в СНГ Медицинский Интернет Портал SVS Medical (www.svsmedical.kz) с десятками сайтов по эпилептологии, неврологии и нейрофизиологии. В связи с этим можно сказать, что Казахстан входит в число стран с наиболее развитой противоэпилептической помощью населению на территории СНГ. Но, наряду с вышеуказанными достижениями существуют и проблемы. Одна из ведущих проблем в эпилептологии состоит в том, что порой обследования проводят не нейрофизиологи-неврологи, а врачи функциональной диагностики, у которых нет достаточной подготовки по ЭЭГ. Отсутствие единого координационно-контролирующего органа приводит к разрозненности и разобщенности в терапии.

По нашим данным, из 6400 пациентов с эпилепсией выставили данный диагноз в первый год только у 1200. Причем 5100 пациентам назначалась и проводилась рутинная ЭЭГ, но не назначались иные виды ЭЭГ-мониторирования. На основании проведенного опроса выяснилось, что 97% врачей знают о центрах видео-ЭЭГ-мониторирования и о клиниках, которые занимаются эпилепсией. Тем не менее, из всех пациентов, которые обращаются в наше объединение, только 11% поступают по направлению от неврологов. Около 80% пациентов обращаются самостоятельно, найдя информацию в интернете или получив ее от таких же пациентов. Наблюдается не только дефицит оповещения от врачей, но и еще крайне низ-



Диаграмма 1. Объем нозологически специфицированных телепередач от общего эфирного времени, посвященного здоровью, на телеканалах Казахстана (в процентах).

кий процент информации, полученной от СМИ.

Мы провели анализ телепередач за полгода по четырем нозологиям: кардиологии, травматологии, эпидемиологии (вич, гепатиты), онкологии и эпилептологии. Результат представлен на диаграмме 1.

Исходя из опроса 1000 пациентов как из нашей клиники, так и из других, выявлено, что 530 (53%) из них в первую очередь обращались к знахарям, травникам и другим целителям. Из 500 пациентов, уже проконсультированных эпилептологами, 180 (36%) идут за дополнительным лечением к вышеупомянутому «чародеям». Из общего количества поступивших к нам пациентов, которые болели уже не менее года, 53% впервые только от нас узнавали, что у них эпилепсия. Половина таких пациентов были ранее оповещены врачами о диагнозе, но не приняли его, другой половине пациентов врачи не сообщали о диагнозе «эпилепсия», «боясь расстроить больных и их родственников».

100% пациентам, у которых развились впервые судороги, доврачебная медицинская помощь была оказана неправильно. 24% больным, с впервые возникшими судорогами, окружающие вообще не оказали помощь, так как растерялись или испытали брезгливость и боязнь. От врачей правильные рекомендации по оказанию первичной, доврачебной помощи во время приступа получили только 15% пациентов. Рекомендации по правильной логистике обследования после первого приступа от врачей общего профиля получило 8%, а от неврологов – 58% пациентов.

После получения наших назначений у 350 (70%) пациентов были изменены назначения участковых неврологов и других эпилептологов, даже не дожидаясь окончания титрования дозировки, или полностью, или частично.

У 80% пациентов в списке препаратов, которые якобы лечат эпилепсию, значатся такие, которые или вообще никак не влияют на эпилепсию, или противопоказаны по определению.

Из 500 пациентов, которые поступили к нам впервые, но лечились ранее не один год от эпилепсии, МРТ имели на руках только 160, из них 45 обследовались на аппаратуре с мощностью 1 и выше Тесла, а остальные – на аппаратах с мощностью 02-05 Тесла. С контрастированием проведено менее 10% исследований МРТ.

У пациентов нет законодательной базы, определяющей их права. И, как следствие, отсутствие социальной адаптации пациентов с эпилепсией. Нет специальных центров временного пребывания, специализированных детских садов и школ. При купировании судорог комиссия по назначению инвалидности зачастую снижает степень или вообще отказывается в инвалидности.

Выводы

Во главе угла лежат информационная разобщенность, низкая популяризация, наряду с низким общим уровнем медицинской грамотности как простых граждан, так и медицинских работников.

Отсутствие преемственности и коллегиальности ухудшает картину, а низкая подготовленность кадров не может сделать врачей в лечении эпилепсии взаимозаменяемыми!

Для улучшения ситуации необходимо следующее:

- Государственная поддержка распространения информации по телерадиоканалам и печатным изданиям с напряженностью не менее 10 ч в месяц от общего количества часов вещания, разделенного на все республиканские каналы;
- Финансирование проведения научно-популярных лекций и бесед парамедиков и медработников на заводах, в школах, в вузах с целью изменения отношения общества к этой болезни;
- Увеличение количества мастер-классов и конференций по эпилептологии, но с разделением их по направлениям: а) мероприятия для широкой врачебной аудитории, б) мероприятия для неврологов-эпилептологов. Причем все мероприятия должны быть строго согласованы и предварительно одобрены главным эпилептологом Р. Казахстан и Минздравом;
- Организация экспертного совета по проведению периодического, выборочного анализа расшифровок ЭЭГ и результативности лечения пациентов;
- Врачам-неврологам включиться в движение за Объединение пациентов в одну организацию, понимая, что только тогда пациент станет грамотным и будет выполнять назначения лечащего врача;
- В целях улучшения планирования медикаментозного обеспечения общественными объединениями организовывать к концу года общий список потребности в медикаментах на основании назначений, полученных пациентами от врачей.
- Реализовать стратегический план «Дорожная карта» по развитию эпилептологии, которая включает организацию эпилептологических кабинетов во всех областных центрах;
- Более углубленно проводить интеграцию наших эпилептологических организаций с организациями мирового сообщества.

ПАТЕРНАЛИСТСКИЕ ДИСПОЗИЦИИ В ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

Михаловска-Карлова Е.П.

(Россия)

«Среди сил, формирующих действительность, нравственность является первой. Она – решающее знание, которое мы должны отвоевать у мышления. Поэтому каждый, кто уверен, что ему есть, что сказать относительно этического сознания общества и индивидов, имеет право говорить теперь, хотя время выдвигает на первый план политические и экономические проблемы. Не актуальное на первый взгляд является жгуче актуальным». Эти слова великого гуманиста XX века, лауреата Нобелевской премии, немецкого врача, философа и теолога Альберта Швейцера словно сказаны о современной России и всем постсоветском пространстве. Вместе с тем они – продолжение великой традиции в мировой медицине. «Я направлю режим больных к их выгоде сообразно с моими силами и моим разумением, воздерживаясь от причинения всякого вреда и несправедливости... Что бы при лечении, а также без лечения я ни увидел или ни услышал касательно жизни людской из того, что не следует когда-либо разглашать, я умолчу о том, считая подобные вещи тайной», – говорится в знаменитой Клятве, приписываемой великому греческому врачу – отцу научной медицины – Гиппократу.

В этих положениях Клятвы сформулированы основные принципы исторически самой древней (сегодня ее называют традиционной) модели взаимоотношений врача и пациента. основополагающий принцип этой модели в Клятве не назван, он был выделен «по умолчанию»: это принцип патернализма.

Традиционная патерналистская модель выполнила свою историческую миссию: она сыграла огромную роль в развитии медицины. Но уже в XIX веке ее совершенствуют, в известной степени подвергают ревизии, врач из Манчестера Томас Персиваль (1803) и русский врач из Москвы, декан медицинского факультета Московского университета Матвей Яковлевич Мудров (1813). Вместе с тем, она продолжает оставаться господствующей, на ее основе создаются другие клятвы: в России это, в частности, «Факультетское обещание врача».

В XX веке вновь обнаруживается дефицитность

патерналистской модели. «Как это ни печально, но нужно сознаться, что у нашей науки нет этики. Нельзя же разуместь под нею ту специально корпоративную врачебную этику, которая занимается лишь нормировкою непосредственных отношений врачей к публике и врачей между собою. Необходима этика в широком философском смысле, и эта этика прежде всего должна охватить во всей полноте... вопрос о взаимном отношении между врачебною наукой и живой личностью», призывал русский врач и писатель В.В. Вересаев в своих знаменитых «Записках врача».

В XX веке на призыв русского врача появился ответ. «Человечеству срочно требуется новая мудрость, ...которая объединила бы два наиболее важных и крайне необходимых элемента – биологическое знание и общечеловеческие ценности. Исходя из этого, я предлагаю для ее обозначения новый термин «биоэтика», – писал американский онколог Ван Ренсселер Поттер в 1969 г. «Если все же существуют «две культуры» – наука и гуманитарное знание, – которые, по-видимому, не способны к диалогу, и если это является одной из причин того, что будущее представляется сомнительным, то, возможно, при помощи этой новой дисциплины нам удастся построить мост, соединяющий обе культуры, мост в будущее», – возлагал он надежду на биоэтику в своей книге «Биоэтика: мост в будущее», опубликованной в 1971 г.

Этика современного врача, возникшая на рубеже 60-70 годов XX столетия, объединяет в себе одновременно биоэтику, науку и социальный институт. Американская «Энциклопедия биоэтики» определяет ее как «систематическое исследование человеческого поведения в области наук о жизни и здравоохранения в свете моральных ценностей и принципов» [Encyclopedia Bioethics / Reich W. Th. ed. In chief. Rev. ed. N.Y. et. al.: Macmillan. 1995; 1].

Очевидно, что принципы биоэтики касаются не только врача, но и других профессионалов, вторгающихся в телесность живого. Биоэтика, сфокусированная на деятельности врача, имеет свои особенности по сравнению, например, с биоэтикой биолога

или эколога. Поэтому ее часто справедливо называют биомедицинской этикой.

В содержание биоэтики включены фундаментальные человеческие ценности, провозглашенные величайшими умами человечества: право человека на жизнь, автономию, свободу выбора и действия, уважение достоинства его личности, милосердие и не причинение вреда, справедливость.

«Сохранить достоинство истинного врача», нравственные качества и «благочестие», — призывал своих питомцев великий русский врач, декан медицинского факультета Московского университета Матвей Яковлевич Мудров в судьбоносной для медицины России речи «Слово о благочестии и нравственных качествах гиппократова врача» 15 декабря 1813 года.

Великий гуманист XX века немецкий врач, философ и теолог Альберт Швейцер сформулировал принципы, ставшие основополагающими в биоэтике: «благоговения перед жизнью и нравственной ответственности за все живое».

Первая система принципов биоэтики была разработана американскими философами, авторами концепции информированного согласия, профессорами медицинского факультета Джорджтаунского университета (США, Вашингтон) T.L. Beauchamp и J.F. Childress. Этические принципы были сформулированы применительно к деятельности медицинских работников, то есть как принципы биомедицинской этики.

Концепция включала четыре принципа, которые обосновывали четыре правила. Основной принцип — уважение автономии личности.

Термин «автономия» происходит от двух греческих слов *autos* («сам») и *nomos* («обычай», «закон»). Его впервые стали использовать в значении самоуправления в греческих полисах, где граждане сами принимали законы. Биоэтика исходит из того, что мораль предполагает автономную личность, то есть способную эффективно обдумывать ситуацию, выбирать цели и наилучшие средства для их достижения, принимать рациональные и свободные решения и в соответствии с ними действовать. Чтобы уважать автономно действующую личность, необходимо признать за ней эту способность и создавать ей условия действовать автономно.

Иммануил Кант и Джон Стюарт Милль стоят у истоков современного понимания уважения автономии: человек обладает ценностью, независимо от каких бы то ни было обстоятельств. Во многих своих сочинениях Кант утверждал, что все люди имеют безусловное достоинство. Он был убежден, что каждый человек обладает способностью и правом определять свою собственную судьбу. Нарушать автономию человека — значит относиться к нему только как к средству, рассматривать его в соответствии со своими собственными целями. Чтобы формулировать определенные отношения уважения, теория Канта устанавливает категорический императив: «Катего-

рическим императивом, таким образом, будет следующий: поступай так, чтобы ты относился к человечеству и в своем лице, и в лице всякого другого также, как к цели и никогда не относился бы к нему только как к средству... Поступай так, чтобы максима твоей воли могла в то же время иметь силу всеобщего законодательства... Поступай только согласно такой максиме, руководствуясь которой ты в то же время можешь пожелать, чтобы она стала всеобщим законом».

Автономия как свобода выбора. Уважать автономию человека — значит относиться к нему как к личности, имеющей необходимые способности, чтобы делать выбор в собственных интересах, принимать самостоятельные решения. Автономные индивидуумы способны определять свои собственные интересы и делать собственный осознанный выбор наилучших средств их реализации. Если врач каким-либо образом ограничивает способность пациента проанализировать эффективно ситуацию или сужает диапазон стратегий его поведения, он нарушает принцип автономии пациента.

Теория Милля явно требует вмешательства в автономию. Милль заботился об автономии действия и мысли. Он утверждал, что социальный контроль над индивидуальными действиями является законным только в том случае, если необходимо предотвратить вред другим людям. Это эмпирическое правило Милля называют «принципом вреда». Милль понимал, что власть государства может быть опасной для личности, поэтому правительствам и их агентам нужно запретить вмешиваться в частную жизнь. В равной степени нельзя допустить, чтобы большинство становилось тираническим: нужно запретить ему навязывать свои убеждения инакомыслящему меньшинству.

«Принцип вреда» Джона Милля: «...единственной целью, с которой человечество вправе — индивидуально или совместно — вмешиваться в свободу деятельности любого из своих представителей, является самозащита. Предотвращение причинения вреда другим — это единственное оправдание, когда цивилизованное сообщество имеет право применить силу по отношению к любому из своих членов против его воли. Собственное благо индивидуума — не является для этого достаточным основанием... В том, что связано с ним лично, его независимость абсолютна. В отношении самого себя, его тела и разума индивидуум — суверенен».

Автономия как свобода действия исключает любые виды принуждения. Принуждение всегда предполагает умышленное применение силы или угрозу причинения вреда. Цель принуждения — заставить человека делать то, что он по своей воле не стал бы делать. Различают явное принуждение и диспозиционное. «Явное принуждение» предполагает применение силы, «диспозиционное принуждение» — угрозу причинить вред. Медицинские эксперименты в на-

цистской Германии — это явное принуждение. Но исследователь может добиться участия пациента угрозой отменить его лечение. Это — диспозиционное принуждение.

Ограничение принципа автономии. Принцип автономии, как и все моральные принципы, имеет значение только *Prima Facie*, то есть при прочих равных условиях. Он заявляет право на невмешательство и обязательство не ограничивать автономию. Но всегда остается открытым вопрос, какие ограничения могут быть законно установлены на выбор пациента, если он вступает в противоречие с другими ценностями. Если выбор ставит под угрозу общественное здоровье, наносит ущерб плоду или предлагает редкое средство, за которое пациент не может заплатить, тогда оправдано строго ограничить автономию, опираясь на конкурирующий моральный принцип — принцип милосердия.

Основные принципы биоэтики: принцип уважения автономии личности пациента; принцип «не навреди», восходящий к Гиппократу и требующий минимизации ущерба, наносимого пациенту в процессе медицинского вмешательства; принцип «делай благо», или милосердия, обязывающий врача действовать в направлении улучшения состояния пациента; принцип справедливости индивидуальной (равное отношение врача к пациентам) и институциональной (справедливое распределение ресурсов при оказании медицинской помощи).

Правила биоэтики: правило правдивости; правило информированного согласия; правило неприкосновенности частной жизни; правило конфиденциальности. Правила обосновываются принципами и, в свою очередь, служат для морального обоснования решений и действий врача в конкретных обстоятельствах. В биоэтике моральный минимум цивилизованного отношения к пациенту как к личности закреплён в четырех принципах и четырех правилах. Соблюдение их является обязательным этическим основанием для медицинского вмешательства в организм пациента.

Этические принципы и правила важны, так как на их основе создаются модели взаимоотношений врача и пациента. Классической типологией моделей сегодня признана типология, предложенная американским биоэтиком R. Veatch. Он выделил традиционную сакральную (мы называем ее патерналистской) и современные: техническую (ее часто называют инженерной), коллегиальную, контрактную и договорную.

Драма состояла в смене основополагающих принципов, а вместе с ними — моделей взаимодействия врача и пациента. Традиционная патерналистская, или сакральная, модель основана на ошибке обобщенной экспертизы: поскольку врач — эксперт в медицине, он также эксперт относительно жизни, поэтому обладает моральным превосходством над пациентом. Главный принцип этой модели — делай благо и не

причиняй вреда. К сожалению, эта модель пренебрегает важнейшими принципами биоэтики.

Патернализм разрешает врачу действовать без согласия пациента. Различают сильный (строгий) и слабый патернализм. С сильным патернализмом мы встречаемся в том случае, когда врач игнорирует мнение компетентного пациента. Слабый патернализм имеет место тогда, когда врач действует без согласия некомпетентного или сомнительно компетентного пациента.

В настоящее время действие принципа патернализма существенно ограничено: сильный патернализм не позволителен даже первым лицам государств, врач может использовать патернализм только в urgentных ситуациях, то есть в случае слабого патернализма, когда пациент безусловно не компетентен и нет возможности получить согласие его представителя.

Вправе ли пациент рассчитывать на партнерские отношения с врачом?

Партнерские отношения между врачом и пациентом возможны только в современных моделях, основанных на принципах биоэтики. В классической типологии моделей отношения «врач — пациент» они наилучшим образом реализуются в коллегиальной модели, в Европе она была названа информационно-совещательной, в последнее время ее все чаще называют партнерской.

Партнерская модель основана на принципах биоэтики. Врач и пациент в ней коллеги, или партнеры, сотрудничающие в достижении общей цели — сохранение или возвращение здоровья пациенту. Она требует согласия пациента, взаимного доверия и ответственности врача и пациента, а также обязывает их к непрерывному диалогу, обеспечивающему согласие сторон в отношении цели и средств сотрудничества. В контрактной модели врач рассматривается как поставщик медицинских услуг, его отношение с пациентом регулируется контрактом, заключенным за вознаграждение. В этой модели контрактное право, дополненное законами здравоохранения, по существу, занимает место этики. В условиях коммерциализации медицины такая модель опасна для общества и для медицинской профессии, поскольку сводит к минимуму моральные обязательства и врача, и пациента. Последнее не устраивает ни врачей, ни пациентов. В самом деле, как записать в контракт уважение достоинства пациента? К тому же контракт предполагает согласие участвующих лиц на период, пока договоренность считается взаимовыгодной. Таким образом, контракты могут заключаться и разрываться. Между тем, профессия врача, хотя и имеет сегодня контрактную составляющую, наследует идеалы прошлого благородного служения людям. «Договоры, — замечает D. DeGrazia, — предполагают отношение, которое не может ни заключаться, ни нарушаться произвольно, поскольку они проистекают из самого отношения». Договорная модель отдает

должное тем элементам взаимоотношений, которые идут дальше простого контракта. Это становится очевидным в чрезвычайных обстоятельствах, когда врач должен прийти на помощь без всякого контракта. Договор предполагает постоянное отношение: существует традиция, согласно которой врач должен обеспечить требующийся пациенту уход независимо от его платежеспособности. Вот почему в более поздней работе R. Veatch дополнил ее договорной моделью. Сегодня не только в США, но и во всех цивилизованных странах контрактная модель используется только в комплексе с договорной моделью. Только таким образом модифицированная контрактная модель может обеспечить сотрудничество врача и пациента в терапевтическом процессе и использоваться в тех случаях, когда пациент встречается с врачом несколько раз для очень специфической цели: консультации со специалистом или кратковременного отношения с хирургом. В России, к сожалению, контрактная модель практически не дополняется договорной, и часто принимает совершенно гипертрофированные формы, что вызывает негативизм пациентов к здравоохранению, снижает авторитет профессии врача, усиливает тенденцию к ее деvaluации.

Коллегиальная, или партнерская, модель – веление нашего времени. Только она позволяет врачу-эпилептологу компенсировать бесспорные потери, связанные с уходом с исторической арены патерналистской модели: авторитет врача, доверие, постоянный контакт с больным и его окружением. Опросы показывают, что уже сегодня значительная часть врачей (свыше 40%) отдает предпочтение партнерской модели, несмотря на то, что в условиях современной российской действительности работать в ней не просто.

Сегодня все больше пациентов выбирают партнерскую модель. И это не случайно: стремительный научно-технический прогресс порождает этические проблемы, инструментом решения которых могут быть только принципы биоэтики. Проблемы эти являются биоэтическими, поскольку последствия их для здоровья, а иногда и для жизни, могут быть катастрофическими. Больные эпилепсией особенно нуждаются в этой модели. Доверие является ключевым в терапии этого заболевания. Именно оно становится своеобразным мостом к состраданию, сочувствию и соучастию, которые реализует принцип милосердия.

Трагические уроки Нюрнберга потребовали выработки международных принципов и норм, регламентирующих медицинскую практику. В 2005 г. Генеральная конференция ЮНЕСКО приняла Всеобщую Декларацию о биоэтике и правах человека. Этот первый международный правовой акт биоэтики, принятый правительствами (Россия в их числе), содержит 15 принципов, большая часть которых касается поведения профессионалов в области медицины и здравоохранения.

«В процессе... медицинской практики... следует добиваться получения максимальных прямых и косвенных благ для пациентов... и сводить к минимуму любой возможный для них вред» (ст. 4). «... Ко всем без исключения людям следует применять одни и те же этические нормы в медицине и в исследованиях в области наук о жизни», подчеркивается во «Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека» ЮНЕСКО. Сегодня принципы биоэтики призваны регламентировать как исследовательскую, так и практическую деятельность врача. Только партнерские отношения позволяют врачу эффективно решать сложные и одновременно тонкие, этические вопросы старта, переключения и лечения эпилепсии. В России партнерская модель пока не утвердилась. Между тем она выгодна не только пациенту, но и врачу: в ней пациент – его союзник, помощник в успехе терапии. К тому же она может быть условием защиты врача во время нередких на сегодняшний день судебных процессов.

Партнерская модель основана на Концепции информированного согласия, которая требует в соответствии с принципами уважения автономии личности и ее достоинства, непричинения вреда, милосердия и справедливости обязательного информирования пациента.

На всех этапах лечения эпилепсии необходимо соблюдение принципов и правил биоэтики, требующих отношения к пациенту как к личности.

Наиболее сложным в этическом плане этапом терапии эпилепсии является этап переключения. «Любое медицинское вмешательство должно осуществляться только с информированного согласия» больного «на основе надлежащей информации», – говорится в ст. 6 Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека ЮНЕСКО. «Приоритет интересов пациента, независимость врача в принятии решения о назначении... препарата и свободный доступ пациента к выписанному лекарству», – из таких этических принципов исходит Экспертный Совет Российской Противоэпилептической Лиги в своих Рекомендациях по применению оригинальных и воспроизведенных (дженериков) препаратов для лечения эпилепсии, принятых 7 марта 2011 г. «У больного в ремиссии следует избегать любой замены препарата... Замена может повлечь за собой возобновление приступов, нежелательные явления и социальные последствия для больного», – справедливо отмечается в Рекомендациях.

При вынужденной замене препарата врач должен убедиться: все ли возможности для сохранения здоровья пациента использованы на текущей терапии. При этом рекомендуется осуществлять терапевтический мониторинг.

Переход с одного препарата на другой (с оригинала на дженерик или наоборот) при хорошо контролируемой эпилепсии не рекомендуется, поскольку возможные риски в этой ситуации этически не могут

быть оправданы. По данным И.Г. Рудаковой и Е.Ю. Дьячковой, при переводе больных с оригинальных противосудорожных препаратов на воспроизведенные препараты (дженерики) срывы ремиссии достигают свыше 7.

Какими принципами должен руководствоваться врач, вынужденный осуществлять замену одного препарата на другой?

Прежде всего, принципами милосердия и непричинения вреда, уважения достоинства и автономии личности пациента, справедливости, правдивости и информированного согласия. В сочетании с принципом медицинских показаний они побуждают врача добиваться блага пациента, а не выгоды вовлеченных сторон.

Врач должен убедиться: все ли возможности использованы для сохранения здоровья пациента на текущей терапии (КЭК, привлечение квот и т.п.); понимает ли пациент все технические нюансы и возможные риски перевода на другой препарат?

Если в случае судебного разбирательства выяснится, что пациент формально подписал согласие, врач несет ответственность за нарушение этики и нанесение пациенту морального ущерба.

Врач должен знать и уважать права пациента и его представителей: информация должна предоставляться пациенту с учетом уровня его понимания и с минимальным употреблением незнакомой для него специальной терминологии; пациент имеет право не быть информированным, если он ясно выразил такое желание; пациент имеет право отказаться от проведения терапии или прервать уже начатую терапию, последствия отказа или прерывания лечения должны быть тщательно и обстоятельно разъяснены ему врачом. Пациент должен иметь возможность получения второго мнения. Второе мнение – это мнение специалистов, к которым пациент может обратиться за консультацией, независимо от своего лечащего врача, когда он не уверен в правильности диагноза или терапии или когда выбор тактики терапии или препарата может иметь, по мнению пациента, нежелательные последствия. Пациент имеет право решать, может ли кто-либо получать за него информацию, и если «да», то кто именно.

В ситуации некомпетентности или сомнительной компетентности пациента для проведения терапии требуется согласие его законного представителя. Законные представители – это лица, уполномоченные в соответствии с законом или обычаем принимать решения, когда пациент некомпетентен или сомнительно компетентен. В случае сомнительной компетентности сам пациент должен участвовать в принятии решения в максимальной степени, которую позволяет его состояние. Представитель должен руководствоваться принципами наилучших интересов пациента. Если законный представитель не дает согласия на терапию, а врач считает, что ее проведение отвечает интересам пациента, решение вопроса должно

быть передано в этический комитет, в арбитражную инстанцию или в суд. В случае ургентной ситуации врачу позволительно воспользоваться принципом слабого патернализма.

Итак, этап переключения однозначно диктует взаимодействовать с пациентом в партнерской модели. Патерналистская модель возможна лишь в случае ургентной ситуации, или в случае нарушения представителем принципа наилучших интересов пациента.

Коллегиальная, или партнерская, модель незаменима на старте – ключевом этапе терапии эпилепсии. Именно на этом этапе осуществляется разработка стратегии и тактики лечения конкретного пациента с эпилепсией с учетом его индивидуальных особенностей, социального статуса, стиля жизни и ценностных ориентаций. Врач и пациент объединены здесь единой задачей и как взаимодействующие субъекты вносят равный, хотя и качественно разный вклад в лечебный процесс. Желаемая цель здесь может быть достигнута только благодаря взаимному усилию сторон. Такое сотрудничество может обеспечить именно партнерская модель, строящаяся на взаимопонимании и доверии, уважении к автономии личности пациента (что, впрочем, не отменяет уязвимости пациента и его зависимости от врача). В свою очередь, это обязывает врача в начале лечения информировать пациента о наличии оригинальных и воспроизведенных противосудорожных препаратов, их достоинствах и недостатках, рисках и выгодах. Тем более, в настоящее время доказательства категории «А» об идентичности оригинальных препаратов и дженериков отсутствуют. Зато существует множество признаков их неидентичности.

Как правило, аргументом в защиту дженериков является подтверждение биоэквивалентности и доступная стоимость препарата. Однако подтверждение биоэквивалентности еще не свидетельствует о терапевтической эквивалентности. В силу специфики эпилепсии эта гипотеза требует надежной доказательной базы. Сегодня она отсутствует, поэтому врач оказывается вынужденным принимать решение в ситуации неопределенности. В теории принятия решения используется правило осуществления выбора в условиях неопределенности – максимин. Согласно правилу максимина для выбора в условиях неопределенности альтернативы ранжируются по наихудшему результату. В соответствии с этой стратегией в условиях неопределенности доказательной базы принципы биоэтики диктуют использовать оригинальный препарат с эталонными эффектами. Императивной эта необходимость становится для особых «уязвимых» групп пациентов: детей, беременных, женщин и мужчин репродуктивного возраста. Это требование заложено в этическом принципе ЮНЕСКО: «Защита будущих поколений». Осторожного отношения требуют к себе пожилые, инвалиды и пациенты с нарушениями метаболизма. Что же касается второго аргумента в пользу дженериков, то он

затрагивает весьма чувствительную для пациентов России и постсоветского пространства сферу справедливости. Причем, справедливости институциональной, за которую ответственно государство и его институты. Это они обязаны обеспечить, согласно Конституции, качественную медицинскую помощь в соответствии с законом и стандартами, включая лекарственное обеспечение.

Рекомендации Экспертного Совета Российской Противозипелитической Лиги (2011) по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии разработаны в соответствии с основополагающими принципами Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека ЮНЕСКО. Они призваны обеспечить современный уровень эффективности терапии эпилепсии на основе уважения автономии и достоинства личности пациента и врача и их взаимной ответственности. Их реализация возможна при ответственном поведении всех взаимодействующих субъектов: врача и пациента, общества и государства. Со стороны общества такие импульсы уже имеются: это программы социально ответственных компаний. В России следует отметить эффективно реализующуюся социальную программу «Эпипомощь» компании Sanofi и ее инициативы в лице к.м.н., старшего проект-менеджера А. Сосновского и О. Михайлова по организации симпозиумов для разработки Рекомендаций Российской Противозипелитической Лиги. Интересный опыт

имеется и в других странах СНГ. В Республике Казахстан успешно реализуется программа социально ответственной компании SVS и инициативы ее президента С.В. Савинова: от конкретной помощи больным и повышения квалификации врачей до научно-практических конференций и телемостов с ведущими учеными СНГ и дальнего зарубежья.

Надежду вселяет этическая традиция отечественной медицины, которую продолжают рекомендации Российской Противозипелитической Лиги. Нравственной мудростью, практической философией всегда называли этику. Во все времена она помогала врачу достойно выполнять свой долг, сохраняя, по словам М.Я. Мудрова, «достоинство истинного врача» и «мудрость благочестия». О таком враче в письме к своему генералу писал известный французский писатель Антуан де Сент-Экзюпери: «Я верю настанет день, когда больной неизвестно чем человек отдаст в руки физиков. Не спрашивая его ни о чем, физики возьмут у него кровь, выведут какие-то у него постоянные, перемножат их одна на другую. Затем, сверившись с таблицей логарифмов, они вылечат его одной единственной пилюлей. И все же, если я заболел, то обращаюсь к какому-либо старому врачу. Он взглянет на меня уголком глаза, пощупает пульс и живот, послушает. Затем кашляет, раскурив трубку, потрет подбородок и улыбнется мне, чтобы лучше утолить боль. Разумеется, я восхищаюсь наукой, но я восхищаюсь и мудростью».

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Воронина Т.А.

(Россия)

Большинство из классических традиционных известных противоэпилептических препаратов (ПЭП) реализуют свое действие через вольтаж-зависимые натриевые каналы (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, вальпроаты, ламотриджин), усиление ГАМК-торможения (бензодиазепины, фенобарбитал и вальпроат) и через вольтажзависимые кальциевые каналы (этосуксимид). В настоящее время интерес привлекают новые ПЭП, оказывающие более специфические и избирательные блокирующие эффекты на V_3NaK -каналы, чем традиционные ПЭП. В частности, препарат лакосамид из семейства функционализированных аминокислот модулирует вольтажзависимые ионные каналы (V_3NaK) путем селективного усиления их медленной инактивации, не оказывая влияния на быструю инактивацию канала. Кроме того, лакосамид взаимодействует с коллапсин-отвечающим медиатором протеина 2 (CRMP-2), который был идентифицирован как партнер связывания лакосамида, и по этому механизму препарат изменяет нейрональную пластичность. Другой препарат из этой группы – руфинамид – модулирует V_3NaK путем пролонгирования инактивированного состояния канала и вызывает ограничение потенциалов действия. Кроме того, руфинамид является антагонистом 5-HT₂-рецепторов. Через вольтажзависимые кальциевые каналы реализуют свое противосудорожное и анальгетическое действие габапентиноиды (gabapentinoids) габапентин и прегалин. Свойством блокировать кальциевые каналы обладают также фелбамат, левитирацетам, окскарбазепам, зонисамид и топирамат. Недавно альфа(2) дельта аксиллярные субъединицы пресинаптических вольтажзависимых кальциевых каналов были определены как потенциальные мишени для поиска эффективных ПЭП.

Новой перспективной мишенью являются нейрональные, специфические $K(V)_{7.2-7.5}/KCNQ2-5KCNQ$ вольтажзависимые калиевые каналы, генерирующие подпороговый калиевый ток (М-ток), который стабилизирует мембранный потенциал и контролирует нейрональную возбудимость. $K(V)_{7.2-7.5}/KCNQ2-$

$5KCNQ$ -калиевые каналы являются мишенью для действия ПЭП новейшей генерации, которых называют «открывателями» калиевых каналов (KCNQ potassium channel opener). Наиболее ярким препаратом с таким механизмом действия является ретигабин, который, кроме воздействия на калиевые каналы, является позитивным модулятором ГАМК-А рецептора.

При поиске ПЭП, реализующих эффекты через ГАМК-А-рецептор, особое внимание уделяется веществам, оказывающим избирательный эффект на отдельные субъединицы рецептора, а именно на $\alpha 3, \alpha 5$, $\alpha 1, \alpha 2$ и $\beta 2/\beta 3$, которые связаны с противосудорожным эффектом. ГАМК-В G-протеин-связанные рецепторы являются многообещающими мишенями для развития ПЭП при абсансах. ГАМК-В-агонисты (баклофен и др.), вызывают разряды спайк-волна, а антагонисты (факлофен и др.) подавляют разряды в эксперименте на моделях абсансов. Раскрытие роли фазического и тонического торможения, связанного с различной композицией субъединиц ГАМК-А рецептора выявило новые мишени для поиска ПЭП. В частности, в качестве ПЭП развиваются нейроактивные нейростероиды, для которых избирательной мишенью является δ субъединица ГАМК-А рецептора, которая связана с тоническим торможением. Везикулярные и плазмемные мембранные транспортеры ГАМК (GAT), перемещающие нейромедиатор против градиента концентрации, являются мишенями при поиске новых ПЭП. Тиагабин оказывает высокоселективное действие на GAT-1 и ингибирует нейрональный и глиальный захват ГАМК в одинаковой степени. Транспортеры ГАМК в плазмемной мембране также рассматриваются как потенциальные мишени, поскольку такие известные ПЭП как вигабатрин и габапентин изменяют их функционирование.

Ионотропные глутаматные рецепторы вовлекаются в деполяризационную фазу (PDS) и эпилептогенез. В лечебной практике применяется фелбамат, который является селективным блокатором NR2B субъединицы NMDA рецептора и аллостерическим моду-

лятором канала. Аналогом фелбамата с улучшенной переносимостью является карисбамат. Селективным аллостерическим, неконкурентным антагонистом АМПА подтипа глутаматных рецепторов является препарат талампанел, который в значительно меньшей степени влияет на каинатный подтип рецепторы и не взаимодействуют с NMDA-рецепторами. Влияние на глутаматергические рецепторы является одним из основных компонентов механизма действия топирамата, который является антагонистом 5-го подтипа глутаматных рецепторов (Глу5), а также каинатных рецепторов и рецепторов АМПА. При этом топирамат оказывает не прямое воздействие на эти мишени, а модулирует их путем изменения фосфорилирования.

Таким образом, в настоящее время перспективными мишенями при поиске высокоэффективных ПЭП нового поколения являются: альфа субъединица вольтажзависимого натриевого канала, альфа(2) дельта аксильярные субъединицы пресинаптических вольтажзависимых кальциевых каналов, K(V)/KCNQ-калиевые каналы, отдельные субъединицы ГАМК-А-рецептора, G-протеин связанные ГАМК-B2-рецепторы, везикулярные и плазмменные транспортеры ГАМК (GAT-1, GAT-2, GAT-3), АМПА и каинатные подтипы глутаматных рецепторов, синаптический везикулярный гликопротеин SV2A, коннексины, пуриновые P2X рецепторы, $\alpha 3$, $\beta 2$ подтипы никотиновых рецепторов, системы нейротрофических факторов и некоторые другие.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ – БАЗИСНЫЙ ПОДХОД В ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

*Сариев А.К., Абаимов Д.А., Носкова Т.Ю., Суслина З.А.,
Шведков В.В., Прохоров Д.И., Ширяева М.В., Сейфулла Р.Д.*

(Россия)

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) приобрел актуальность в связи с развитием в 1980 г. клинической фармакологии как самостоятельной дисциплины. Существует множество определений ТЛМ: от упрощенных – «определение концентрации лекарственного препарата (ЛП) в крови в различные промежутки времени» до развернутых – «комплекс мероприятий по определению концентрации лекарственных веществ (ЛВ) в физиологических жидкостях пациентов, с целью подбора оптимальной схемы дозирования, наиболее эффективной для конкретного пациента, и минимизации нежелательных побочных эффектов ЛП» (Мирошниченко И.И., 2011; Сергиенко В.И. с соавт., 2003; Niemke S., 2008; Johannessen S.L., 2006). Эти определения ТЛМ не полностью отвечают современным требованиям и не полностью раскрывают перспективу данного направления, с точки зрения достижения эффективной персонализированной фармакотерапии. Мы предполагаем, что ТЛМ не только определение концентрации ЛВ в физиологических жидкостях, а прежде всего это система фармакокинетических и фармакодинамических подходов, осуществляемых при тесном взаимодействии клиницистов и фармакологов, направленная на индивидуализацию и оптимизацию лекарственной терапии с целью улучшения качества жизни пациента. Под системой фармакокинетических подходов подразумевается изучение как свободной, так и связанной фракции ЛВ с белками, форменными элементами крови, исследование метаболического профиля больных, а под системой фармакодинамических подходов – всего комплекса клинико-инструментального исследования пациентов. Только при таком подходе и при тесном взаимодействии с клиницистами по каждому конкретному больному можно добиться максимальной эффективности персонализированной фармакотерапии. В настоящей работе представлен 3-летний опыт работы по ТЛМ антиконвульсантов (АК), проводимой в нашем центре.

Фармакокинетические исследования в ФГБУ

«НЦН» РАМН проводятся на современном аналитическом оборудовании: для ТЛМ применяется жидкостной хроматограф «System Gold 127» фирмы Beckman Coulter со спектрофотометрическим детектором; жидкостной хроматограф «Surveyor» производства «Thermo Fisher Scientific» (США) с масс-спектрометрическим детектором «LCQ Fleet MS» (квадрупольной ионной ловушкой) и газовый хроматограф Agilent 6850 Series II Network GC System с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5975B inert XL MSD. ТЛМ проводился у больных с криптогенной фокальной (КФЭ) и симптоматической фокальной эпилепсией (СФЭ) на фоне курсового приема карбамазепина, вальпроовой кислоты, топирама, ламотриджина как на фоне моно-, так и политерапии. Для всех АК были разработаны, валидированы и метрологически охарактеризованы методики количественного определения в плазме крови с высокой степенью точности и воспроизводимости (Р не менее 0,997-0,999). Для статистической обработки результатов ТЛМ применяли фармакокинетическую программу MM-USCPACK, любезно предложенную проф. Джеллифф (Laboratory of Applied Pharmacokinetic, University of Southern California) и проф. И.Б. Бондаревой. Программа MM-USCPACK основывается на данных популяционной фармакокинетики, индивидуальных антропометрических данных пациента и результатах одного-двух измерений концентрации препарата в плазме крови. Программа позволяет определять индивидуальные фармакокинетические характеристики пациента в отношении выбранного препарата, прогнозировать концентрацию препарата в крови конкретного пациента в зависимости от выбранной дозы и, в конечном итоге, формировать рекомендации по коррекции лекарственной терапии.

Применение высокоселективных аналитических методов количественного определения и современных фармакокинетических компьютерных программ позволяет проводить терапевтический лекарственный мониторинг на принципиально новом уровне, ко-

торый заключается в персонифицированном подходе к фармакотерапии эпилепсии каждого индивидуального пациента. Известно, что ещё во второй половине XX века для основных противоэпилептических препаратов был определен диапазон концентраций в плазме крови, в которых препарат оказывает терапевтический эффект. Этот диапазон получил название «терапевтический коридор». Так, для вальпроовой кислоты этот диапазон составляет 50-100 мкг/мл, для карбамазепина – 4-12, для ламотриджина – 2-15, а для топирамата – 2-10 мкг/мл. Однако впоследствии было обнаружено, что попадание концентрации ЛП в указанный коридор не всегда приводит к искомому результату в виде оптимального терапевтического эффекта. Напротив, зачастую препарат вызывал у отдельных пациентов токсический эффект при концентрациях, не превышающих верхнюю границу терапевтического коридора. К тому же было обнаружено, что у ряда больных АК оказывают выраженный фармакологический эффект в количествах, находящихся на нижних границах терапевтического коридора, либо даже в концентрациях, находящихся ниже нижней границы диапазона рекомендуемых концентраций. Так, у больного К., 68 лет, наблюдающегося с постинсультной эпилепсией с ВГСП, на фоне терапии карбамазепином по 100 мг 2 раза в день (2 мг/кг в сут.) по результатам ТЛМ стационарные концентрации препарата в плазме крови составляли CSSmin – 4,08 мкг/мл, CSSmax – 4,35 мкг/мл. Однако у пациента была достигнута ремиссия при отсут-

ствии побочных эффектов. В ФГБУ «НЦН» РАМН осуществляется ТЛМ антиконвульсантов «нового поколения», таких как ламотриджин и топирамат. На основании анализа данных ТЛМ ламотриджина (ЛТД) у 22 больных эпилепсией стационарные концентрации ЛТД характеризовались большой вариабельностью показателей, что свидетельствует в пользу важности мониторинга концентраций данного препарата в плазме крови. Средняя минимальная стационарная концентрация CSSmin в группе больных с ремиссией составила 5,6 мкг/мл, средняя максимальная стационарная концентрация CSSmax – 7,93 мкг/мл. В группе больных, нуждающихся в коррекции терапии, CSSmin – 7,45, CSSmax – 8,53 мкг/мл. У трех больных на фоне дуотерапии ЛТД+вальпроат CSSmax достигала и превышала верхнюю границу рекомендуемых значений при средних суточных дозах. Дуотерапия ЛТД с индукторами ферментов печени приводила к значительному снижению уровня ЛТД в плазме. Полученные данные позволили определить индивидуальные фармакокинетические параметры, минимизировать риск возникновения побочных эффектов при дальнейшей титрации ЛТД. В результате коррекции терапии ремиссия достигнута у 70% больных. Таким образом, ТЛМ является надежным объективным методом оценки комплаентности и индивидуальных фармакокинетических показателей, позволяющих оптимизировать терапию эпилепсии. Объем работы, проведенной с целью ТЛМ по типу принимаемых АК, представлен на рисунке.



Рисунок. Терапевтический лекарственный мониторинг по типу принимаемых антиконвульсантов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Айвазян С.О.

(Россия)

Диагноз «эпилепсия» основывается на двух основных компонентах: первое – это клиническая картина заболевания, предполагающая наличие персистирующих эпилептических приступов и второе – характерные изменения электроэнцефалограммы в межприступном периоде и во время припадка. В большинстве случаев, например, на амбулаторном приеме у невролога поликлиники, а часто и в стационаре, мнение о характере припадков складывается исключительно из анамнестических данных, субъективно представленных родственниками пациента или случайными свидетелями. Таким образом, нередко возникают сложности в интерпретации пароксизмов, что, в свою очередь, ведет к диагностическим ошибкам и выработке неадекватной тактики лечения.

Цель исследования – изучить результаты обследования пациентов, поступивших в неврологический стационар с направляющим диагнозом «эпилепсия», оценить частоту и причины диагностических ошибок.

Методы и характеристика группы пациентов

Клиническое обследование, видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГ) продолжительностью от 6 до 120 ч, МРТ головного мозга (в большинстве случаев).

Исследуемая группа состояла из 2015 первичных пациентов, поступивших в отделения психоневрологии НПЦ с направляющим диагнозом «Эпилепсия с текущими приступами». Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 0 до 21 года. Пациенты были распределены на следующие возрастные группы: до 28 дней – неонатальный возраст; 1 мес. – 3 года, старше трех лет.

Результаты

Пациенты распределились на три основные группы. Диагноз «эпилепсия» был достоверно подтвержден у 1451 пациента (72%).

У 463 (23%) пациентов была констатирована гипердиагностика эпилепсии. В данной группе мы не получили клинических и энцефалографических проявлений эпилепсии, детализированные данные анамнеза также не вызывали подозрения на текущие эпилептические приступы.

У 101 (5%) пациента мы констатировали гиподиагностику эпилепсии. В эту группу вошли пациенты с несвоевременно установленным диагнозом (позже, чем через 6 месяцев от дебюта заболевания, несмотря на персистирование приступов чаще, чем 1 раз в месяц).

Далее приведен анализ двух последних групп пациентов с детализацией причин, повлекших за собой установление ошибочного диагноза.

В группе гипердиагностики, т.е. с необоснованно установленным диагнозом «эпилепсия с текущими эпилептическими приступами» пациенты распределились на следующие три подгруппы:

1. Здоровые дети – 162 (8,5%) пациента. Диагноз «эпилепсия» был снят и никакой другой патологии не выявлено. Эта группа вызывает особый интерес, так как большая часть пациентов, а именно 114 человек (70,4%), принимали от 1 до 6 противоэпилептических препаратов одновременно. Эпилептические приступы у пациентов данной группы имитировали некоторые физиологические состояния или нормальные поведенческие реакции ребенка;

2. Соматические и неврологические расстройства – 218 (10,8%) пациентов. Характер неэпилептических пароксизмов, имитировавших эпилептические приступы, распределился следующим образом: 57 (26,1%) пациентов – парасомнии различных типов и двигательные феномены, связанные со сном, включая миоклонус при засыпании, 42 (19,3%) – пароксизмальные дискинезии (идиопатические/симптоматические), 22 (10,1%) – гиперкинезы глазных яблок, 20 (9,1%) – патологический неэпилептический миоклонус, 18 (8,3%) – аффект-респираторные приступы, 17 (7,8%) – дрожание/тремор, включая приступы дрожания («Shuddering spells»), 8 (3,7%) – синкопальные состояния с аноксическими судорогами, 7 (3,2%) – тики, включая синдром Туретта, 4 (1,8%) – стереотипии (яктации), 4 (1,8%) – апноэ, 3 (1,4%) – гиперэксплексия, 3 (1,4%) – доброкачественный неонатальный миоклонус сна, 2 (0,9%) – мигрень, 2 (0,9%) – Munchausen Syndrome by Proxy, 2 (0,9%) – ранний младенческий доброкачественный миоклонус («доброкачественные неэпилептические инфантильные

спазмы»), 2 (0,9%) – синкопе с побледнением («бледные синкопе»), 1 (0,5%) – гастроэзофагальный рефлюкс, синдром Sandifer, 1 (0,5%) – доброкачественное пароксизмальное головокружение, 1 (0,5%) – доброкачественный пароксизмальный тортиколиз, 1 (0,5%) – нарколепсия, 1 (0,5%) – «spasmus nutans»;

3. Психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП) – третья подгруппа в группе гипердиагностики эпилепсии, включающая состояния, связанные с целым рядом психиатрических расстройств, насчитывала 83 пациента или 4,1% от общего количества.

ПНЭП – это поведенческие события, напоминающие эпилептические приступы (ЭП), но не вызванные электрическими разрядами в церебральной коре (Epilepsy foundation). Синонимы: псевдоэпилептические приступы, истерические судороги, истероэпилепсия, псевдоприступы, психогенные приступы и т.д. Наиболее уместным в настоящее время считается термин: «психогенные неэпилептические приступы».

Помимо случаев гипердиагностики были выявлены случаи несвоевременно установленного диагноза. Как указывалось выше, у 101 (5%) пациента мы констатировали гиподиагностику эпилепсии. Помимо таких недостатков в алгоритме обследования, как формальный опрос анамнеза, поверхностная оценка доносимой до врача информации, необоснованное сокращение продолжительности ЭЭГ исследований до 3-5 мин, были выявлены также и объективные

причины диагностических ошибок. К ним относятся неконвульсивный характер приступов, а именно, аутомоторные, гипермоторные, геластические приступы, приступы с психическими и сенсорными симптомами; эпилептические припадки с минимальными клиническими проявлениями; неконвульсивная эпилепсия (ESES/CSWS), ЭЭГ негативные варианты эпилепсии.

В большинстве случаев пациенты из данной группы наблюдались психиатрами с такими диагнозами как конверсионные расстройства, тики, умственная отсталость и даже шизофрения.

Выводы

1. Ошибочный диагноз «эпилепсия с текущими эпилептическими приступами» был установлен у 23% пациентов (267 пациентов);
2. Самой частой причиной ошибочного диагноза «эпилепсия» являлось «отсутствие причины» – 162 (8,5%) здоровых пациента;
3. Наиболее часто симулировали эпилепсию психогенные неэпилептические приступы – 83 (4,1%), парасомнии и двигательные феномены, связанные со сном – 57 (2,8%), а также пароксизмальные дискинезии (идиопатические/симптоматические) – 42 (2%);
4. Несвоевременная диагностика эпилепсии наблюдалась в 5% случаев.

МРТ В ПРЕХИРУРГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭПИЛЕПСИИ

Алиханов А.А.

(Россия)

Одним из наиболее актуальных направлений научного поиска представляется оптимизация прижизненной идентификации потенциально эпилептогенных структурных очагов головного мозга, проводимая в рамках одного из стремительно развивающихся направлений современной медицины – хирургического лечения эпилепсии. Для успешного проведения противосудорожного хирургического вмешательства необходимо максимально точное и эффективное вычленение «хирургического адреса» – очага в коре или субкортикальном белом веществе, ответственного за инициацию и распространение эпилептических потенциалов в мозге.

Для осуществления этой цели необходимо соблюдать два концептуальных условия эпилептологической нейровизуализации: 1 – идентификация структурного нарушения мозга; 2 – признание выявленного структурного очага потенциально эпилептогенным.

Именно второй пункт требует специального обучения интерпретаторов МР, поскольку не каждый морфологический дефект состоит в причинно-следственных отношениях с регионарным эпилепто-

генезом. Поэтому в неразрывной связи со структурной эпилептологической нейровизуализацией состоит функциональная оценка церебральных субстратов при помощи МР спектроскопии, межприступной ПЭТ и приступной ОФЭКТ.

Цель исследования – представить протокол нейровизуализации у детей в прехирургическом комплексе эпилепсии.

Результаты

На основе обобщения 20-летнего опыта МР и КТ-исследований детей с эпилепсией нами были выделены следующие типы эпилептогенных нарушений мозга (см. табл. 1).

Современная эпилептологическая визуализация требует привлечения особых поправок в протокол исследования; суть поправок зависит от типа приступов и лечебной стратегии. Нами был предложен следующий протокол эпилептологической нейровизуализации (см. табл. 2)

Выводы

Наиболее распространенным типом эпилептогенных структурных нарушений головного мозга при

Эпилептогенные (N=457/15,4%)	Условно эпилептогенные (N=1621/54,5%)	Анэпилептогенные (N=895/30,1%)
Кортикальные дисплазии	Внутричерепные и арахноидальные кисты	Перивентрикулярная постгипоксическая лейкопатия
Глобальные аномалии развития мозга (gross anomaly)	Очаговые и диффузные дисциркуляторные нарушения	Структурная патология мозжечка
Гиппокампальный склероз	Посттравматическая деструкция	Кисты прозрачной перегородки
Арахноидальные кисты переднего полюса височной доли.	Опухоли	Церебральные и пиальные кальцинаты
Энцефалотригеминальный ангиоматоз	Сосудистые мальформативные и неопластические образования	Гидроцефалия
Очаговый энцефалит Расмуссена	Дизметаболические и токсические энцефалопатии	Микроаденома и иные опухоли
Туберозный склероз Бурневилля-Прингла	Мультифокальная и псевдотуморозная демиелинизация	Гипофиз
Ганглиоглиомы кортикальной пластинки	Гамартома гипоталамуса	Патология кранио-вертебрального перехода
Дизэмбриопластический нейроэпителиальный тумор (ДНЕТ)	Патология мозолистого тела	
	Диффузные или локальные неспецифические атрофические изменения коры	

Таблица 1. Типы эпилептогенных нарушений мозга.

Впервые возникший эпилептический приступ	T1 SE до и после внутрисосудистого контрастного усиления T2 FSE FLAIR Эхо-планарная диффузия	
Повторные приступы – диагноз эпилепсия	Простые парциальные приступы	T2 FSE FLAIR
	Сложные парциальные приступы	T2 FSE FLAIR T2 FSE со специальным позиционированием коронарных срезов перпендикулярно длинной оси гиппокампа.
	Резистентная фокальная симптоматическая эпилепсия	MP-исследование с высоким разрешением (напряженность поля от 1,5 Т; толщина среза – не менее 1,7 мм; шаг – не менее 0,1); специальное «гиппокампальное» позиционирование срезов
Прехирургическая нейровизуализация		T2 FSE ax; T2 FSE cor; T1 SE ax; 3d FSPGR cor; все последовательности с толщиной среза – не более 1,7 мм.; DWI ax. В MP-негативных случаях – многовоксельная МРС; межприступная ПЭТ с ФДГ; приступная ОФЭКТ с Th99

Таблица 2. Протокол эпилептологической нейровизуализации.

симптоматических эпилепсиях детского возраста оказались арахноидальные кисты переднего полюса височной доли, гиппокампальный склероз и кортикальные дисплазии.

Эпилептологическая нейровизуализация требует специального, ориентированного на поиск потенциально эпилептогенных структурных очагов, подхода. Эффективным инструментом последнего может рассматриваться предложенный протокол МР-исследования при эпилепсии, а также широкое ис-

пользование сканирования с высоким разрешением.

Важным обстоятельством является наличие в спектре структурных нарушений, выявленных у детей с эпилепсией посредством МРТ, большого количества анепилептогенных изменений (более 30%), то есть структурных дефектов, не имеющих какого-либо отношения к эпилептогенезу. Их обнаружение у больного с эпилепсией не должно инициировать дорогостоящий комплекс прехирургической диагностики.

ПРИНЦИПЫ ПРЕДХИРУРГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Айвазян С.О.

(Россия)

Как известно, эпилепсия является одним из наиболее часто встречающихся неврологических заболеваний. Распространенность эпилепсии у детей от 5,2 до 8,1 на 1000 (Shorvon S.D., 1996). К сожалению, несмотря на появление множества новых противоэпилептических препаратов, доля фармако-резистентной эпилепсии в популяции больных не изменилась и составляет около 30% , как и 30 лет назад (Kwan P., Brodie M.J., 2000; French J.A., 2007). В настоящее время хирургия – это наиболее эффективный метод лечения резистентной фокальной симптоматической эпилепсии. Однако само оперативное вмешательство является заключительным звеном длительного и трудоёмкого предоперационного обследования, проводимого неврологами, нейрофизиологами, нейропсихологами, специалистами по визуализации, целью которого является достоверная идентификация эпилептогенной зоны.

Существует ряд патологических субстратов фокальной некурабельной эпилепсии, которые требуют обязательного обследования на предмет хирургического лечения. К ним относятся пороки развития коры (локальные, гемисферные), туберозный склероз, синдром Штурге-Вебера, артериовенозные мальформации, каверномы, последствия инсультов, опухоли, последствия нейроинфекций, энцефалит Расмуссена, медиальный темпоральный склероз, последствия травм (Polkey CE, 2004).

Главной целью предхирургического обследования является максимально точное определение локализации эпилептогенной зоны. Данная задача решается путем тщательного анализа и сопоставления локализаций ирритативной зоны, симптоматогенной зоны, зоны начала приступа, зоны эпилептогенного поражения и зоны функционального дефицита. Помимо этого, в случае близости или наложения эпилептогенной зоны на функционально значимые зоны коры (моторная, речевая, зрительная кора) проводится картирование с целью определения их локализации. На заключительном этапе обследования определяется целесообразность проведения хирургического вмешательства, а в случае положительного решения – объем оперативного вмешательства.

В настоящее время принят следующий алгоритм предоперационного обследования:

I фаза – используются любые неинвазивные или малоинвазивные методы обследования к которым относятся ВЭГ-мониторинг, МРТ, функциональная МРТ (ФМРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/SPECT), магнитоэнцефалография (МЭГ), имплантация сфеноидальных электродов, тест Wada;

II фаза – к этой стадии обследования переходят в случае недостатка или противоречивости данных, полученных при неинвазивном обследовании. II фаза предполагает использование таких инвазивных методик как субдуральный мониторинг, запись с помощью глубинных электродов и инвазивный мэппинг функционально значимых зон коры путем прямой электростимуляции. Недостатками инвазивного обследования являются высокий риск осложнений и высокая стоимость, в связи с чем инвазивные методики должны применяться только в случае крайней необходимости, а не с исследовательской целью;

III фаза – это непосредственно оперативное вмешательство. На данном этапе также применяются нейрофизиологические методы обследования, а именно кортикография и мэппинг коры путем прямой электростимуляции.

В заключении мы приводим результаты хирургического лечения 46 пациентов, прошедших предоперационное обследование в НПЦ медицинской помощи детям (см. табл. 1). Большинство оперативных вмешательств было проведено в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Наиболее нестабильные исходы наблюдались при фокальных корковых дисплазиях, ДНЭТ, рубцово-атрофических и диффузных изменениях. Особенно это касается ФКД, при которых визуализирующаяся часть аномальной коры не отражает истинного объема поражения. Неудачи хирургии при ДНЭТ и рубцово-атрофических поражениях были обусловлены невозможностью полноценной резекции в связи с расположением зоны повреждения в области функционально значимых участков коры мозга (речевая и моторная кора). В общей сложности пол-

Этиология	Исход по Angel				Всего
	I	II	III	IV	
Пороки развития					
ФКД	10 (2)	1	1	2	14
Пахигирия	4 (1)			1	5
Гемимегалэнцефалия	2				2
Синдром Расмуссена	2				2
МТС	1				1
Опухоли					
ДНЭТ	2			2	4
Астроцитомы	3				3
Олигодендроглиомы				1	1
Гамартомы			1	1	2
Каверномы				1	1
Рубцово-атрофические изменения	4		2	1	7
Диффузные поражения			1	3	4
Всего	28 (61%)	1	5	12 (26%)	46

Таблица 1. Эффективность резективной хирургии эпилепсии в зависимости от этиологии.

ный контроль над припадками был достигнут у 28 (61%) пациентов из 46 (исход по Angel: класс I).

Анализ эффективности хирургического лечения в зависимости от типа операции выявил, что наибольшей эффективностью обладали гемисферэктомии/гемисферотомии. Это объясняется тем, что при данном виде оперативного вмешательства удаляется или отключается всё поражённое полушарие, в отличие от лобарных резекций. В случае локализации эпилептогенной зоны только в одном полушарии, исход после данного типа вмешательства будет, несомненно, положительным.

К сожалению, мы не обнаружили высокой эффективности радиохирургии (2 пациента с гипота-

ламической гамартомой) и VNS-терапии (11 пациентов).

С учетом вышеизложенного можно признать, что резективная хирургия на сегодняшний день является, пожалуй, самым эффективным методом лечения фокальных фармакорезистентных эпилепсий, способным тяжело больного инвалида превратить в полноценного, здорового человека. О данном факте следует помнить неврологам, наблюдающим пациентов с эпилепсией, и в случаях резистентного течения заболевания в обязательном порядке направлять больных в специализированные центры для решения вопроса о целесообразности хирургического лечения.

ЯТРОГЕНИЯ В ПРАКТИКЕ СПЕЦИАЛИСТА-ЭПИЛЕПТОЛОГА

Дубенко А.Е.

(Украина)

Эпилепсия долгое время считалась, и зачастую считается в настоящее время не только неизлечимым заболеванием, но и заболеванием, бесперспективным для курации. При адекватной терапии, по данным различных авторов, от 60 до 75% больных отвечают на адекватное лечение полным контролем припадков в подавляющем большинстве случаев (Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al., 2007). Для сравнения эффективно контролировать артериальную гипертензию удается у 40% больных и заболевание не считается некурабельным (АНА, 2006).

В проведенном анализе были учтены результаты следующих исследований: анализ первичного назначения АЭП, рекомендованного при выписке из стационара, препарат, показания, доза, длительность приема (на материале данных 1000 больных) (2009); анализ причин недостаточной эффективности лечения эпилепсии (на материале данных 216 больных) (2004); обобщение знаний об эпилепсии среди врачей амбулаторного звена (2003); клинический опыт Харьковского отделения УПЭЛ.

Анализ первичного назначения АЭП рекомендованного при выписке из стационара. 7% – диагноз эпилепсия в диагнозе (обычно эпилептиформный синдром, эпилептический синдром, судорожный синдром и т.п.). 32% – доказательством этиологии эпилепсии служили только эпилептические припадки. 13% – указание в диагнозе типа припадков. 3% – указание формы эпилепсии (идиопатическая, криптогенная, симптоматическая). 35% – начало терапии эпилепсии с фенобарбитала (чаще бензобарбитала). 35% – доза АЭП ниже терапевтической. 24% – кратность приема АЭП не соответствует инструкции к препарату. 4% – крайне неравномерное распределение дозы АЭП в течении суток. 13% – значительный разброс разовой или суточной дозы АЭП. 5% – крайне высокие дозы АЭП. 34% – неадекватное титрование дозы АЭП. 17% – отсутствие четко указанной дозировки АЭП. 33% – указание длительности приема АЭП (до 3 мес). 14% – полное отсутствие указания длительности приема АЭП. 21% – значительное колебание дозы АЭП. 5% – рекомендация приема АЭП без

указания препарата. 9% – перечисление различных АЭП для приема (или/или). 6% – рекомендация приема АЭП при ухудшении (при развитии припадков). 24% – перечисление трех и более генериков (иногда с брендом). 2% – указание действующего вещества и суточной дозы.

Анализ причин недостаточной эффективности лечения эпилепсии. (Литовченко Т.А., 2004). Ошибочная диагностика типа приступов – 27%, назначение АЭП, не соответствующее типу приступа – 18%, нерациональное сочетание АЭП – 14%, применение препаратов, активирующих эпилептогенез – 21%, нарушение режима лечения, ранняя отмена АЭП – 36%, неэпилептические припадки, диагностированные как эпилепсия – 11%

Исследование знаний, отношения и практического опыта в отношении эпилепсии персоналом первичного звена медицинской помощи (самоопросник) – некоторые данные.

23% респондентов считают терапию эпилепсии всегда неэффективной; 26% – сомневаются в эффективности терапии эпилепсии; только 31% респондентов считают, что эпилепсию обязательно следует лечить во всех случаях; на вопрос «Эпилепсия – контагиозное заболевание?» 18% респондентов ответили: «Несомненно, да или очень вероятно»; 34% респондентов считают, что эпилепсия проявляется только генерализованными судорожными припадками; 56% респондентов на вопрос «Каково обычное отношение медицинского персонала к пациенту с эпилепсией?» дали ответ: «Страх».

Допустимые виды жизнедеятельности для больных эпилепсией. 32% респондентов считало недопустимым для больных эпилепсией иметь детей, 39% – беременеть, 43% – кормить грудью, 87% – путешествовать одному, 98% – водить транспортные средства, 33% – готовить еду, 53% – работать с техникой.

Согласно нашему анализу имеет место целый ряд причин, которые, суммируясь, существенно уменьшают процент терапевтической эффективности. На этапе установления характера пароксизма возможна ложноположительная диагностика эпилептических припадков, что приводит к неэффективности тера-

пии. Следующей причиной может быть неправильное установление этиологии эпилепсии, когда акцент терапевтической тактики направляется на то или иное органическое заболевание мозга без адекватной противосудорожной терапии, либо же наоборот причина, приведшая к развитию эпилепсии, игнорируется и не подвергается адекватному терапевтическому (или хирургическому) воздействию.

Нередко неадекватный выбор АЭП определяется неверным определением типа эпилептического припадка. Необходимо отметить, что даже правильное определение типа припадка не всегда приводит к адекватному выбору АЭП, кроме этого, клиницистами часто упускается возможность выбора препаратов, действующих на все типы припадков.

Нередко терапия эпилепсии оказывается неэффективной из-за позднего начала терапии, когда частота припадков у больных возрастает, и они начинают сопровождаться выраженными когнитивными и аффективными нарушениями. При своевременном назначении лечения, адекватном для типа припадка и формы эпилепсии АЭП, терапия оказывается неэффективной из-за неадекватной дозы или режима дозирования АЭП. Нередко эффективность терапии невозможна из-за нерегулярности

приема АЭП и эта нерегулярность часто имеет ятрогенный характер (например, назначение АЭП короткими курсами).

Значительную лепту в ятрогению в эпилептологии вносят побочные действия АЭП, но с учетом расширения арсенала АЭП адекватный их подбор способствует увеличению безопасности терапии. Нередко ятрогенной причиной ухудшения состояния больных эпилепсией является несвоевременная отмена АЭП, которая приводит к срыву компенсации, развитию эпилептического статуса, формированию фармако-резистентности.

Несколько более редкими ятрогенными причинами ухудшения качества терапии больных эпилепсией является назначение препаратов, активирующих эпилептогенез, недостаточный учет взаимодействия АЭП между собой и с другими препаратами, а также возрастных и гендерных особенностей эпилепсии, различных психологических и социальных стигматизирующих факторов.

С учетом столь большого значительного влияния ятрогении на эффективность терапии эпилепсии ее устранение является одним из важных этапов к существенному улучшению качества терапии этих больных.

ТОПИРАМАТ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

Карлов В.А.

(Россия)

Доказательная оценка эффективности противоэpileптических препаратов (ПЭП) связана с рядом методологических проблем, что требует крайней осторожности при анализе соответствующих публикаций и результатов клинических исследований. Количество плацебо-контролируемых исследований адъюнктивной терапии с применением новых ПЭП недостаточно (D. Schmidt, 2011), а по этическим причинам отсутствуют доказательные плацебо-контролируемые исследования монотерапии эpileпсии, кроме окскарбазепина. Согласно результатам одного из крупнейших исследований SANAD, в рукаве А (генерализованная форма эpileпсии), топирамат был также эффективен как и вальпроат и превосходил по эффективности ламотриджин. В рукаве В (фокальная эpileпсия) топирамат не сравнивался с другими ПЭП. В целом же, не доказана большая эффективность новых ПЭП, по сравнению со старыми.

Известно, что наиболее репрезентативными считаются работы, содержащие данные мета-анализа. В то же время, данный вид исследований имеет ряд недостатков: объединение в одном анализе множества несопоставимых данных может негативно сказываться на корректности результата (S. Rheims et al., 2011). Мета-анализ, представленный J. Costa et al., 2011, охватывает 62 плацебо контролируемых исследования (12902 пациента) и 8 исследований head to head (1370 пациентов с парциальной эpileпсией). Относительная оценка эффективности лечения выявила лидерство топирамата по сравнению с другими ПЭП (окскарбазепин, ламотриджин, прега-

блин, габапентин), абсолютная — лидерство топирамата и леветирацетама. В то же время, частота отмены препарата была выше в группах окскарбазепина и топирамата, нежели в группах габапентина и леветирацетама.

Основными факторами, влияющими на результат терапии эpileпсии у детей, являются возраст ребенка и масса тела, определяющая дозировку. Другим важным фактором является клиренс препарата, который у детей в возрасте от 1 до 24 месяцев на 50% выше, чем у детей 4-17 лет, что определяет более высокие дозы ПЭП (для топирамата они могут достигать 60 мг/кг/сут.) (Pura V. et al., 2011). В последних публикациях было подтверждено, что адекватной мишенью топирамата является детский спазм на почве туберозного склероза, где эффективность препарата может достигать 100% (Nomura S. et al., 2011). Двухкамерная популяционная фармакодинамическая модель предсказывает прекращение приступов в 65-75% случаев лечения топираматом детей в возрасте 2-10 лет (Girgis I.G. et al., 2009).

Основные фармакокинетические показатели топирамата обосновывают его применение в качестве препарата первой линии у женщин. Однако необходимо накопить достаточное количество данных об отсутствии у него потенциального риска тератогенности с возможной дозозависимостью (Vajda F., 2012).

В целом, топирамат хорошо изучен и научные работы последних лет подтверждают, что он является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения эpileпсии, отвечающих требованиям «широта действия — мишень».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

Рудакова И.Г.

(Россия)

Существенное увеличение в 2009-2010 гг. случаев декомпенсации хорошо контролируемой эпилепсии у пациентов, наблюдаемых в КДО МОНИКИ актуализировало цель настоящего исследования, которая включала: анализ причин участвовавших случаев срыва медикаментозной ремиссии эпилепсии, анализ медицинских последствий переключения больных, получающих терапию топираматом (ТПМ), с оригинальной брендовой формы (ОП) на генериковые аналоги (ГА). Исследование состояло из двух частей: 1) количественный анализ «случай-контроль» причин срыва медикаментозной ремиссии эпилепсии, продолжающейся более года (n=220, 99 муж. и 121 жен. 18-62 лет); 2) групповой сравнительный анализ (в трех выделенных группах: группа А (n=82) – ремиссия более года, группа В (n=78) – снижение частоты приступов >75%, группа С (n=58) – лечение оригинальным топираматом без переключения) результатов переключения с терапии

ОП топирамат (Топамакс, Janssen Silag) на его ГА: Топреал, Lekko ЗАО Россия и Топсавер, Pliva Хорватия (n=160, 74 муж. и 86 жен. 18-68 лет).

Результаты

В качестве основных причин срыва медикаментозной ремиссии отмечены ятрогенные факторы (n=179; 81,4%), среди которых доминирующую позицию занимало переключение с ОП на ГА ТПМ (n=133; 60,6%). Результаты, оцененные через 6 мес. и через 1,5-2 года после переключения, представлены в таблице.

Таким образом, переключение с ОП ТПМ на его ГА привело к достоверному ($p < 0,05$) ухудшению непосредственных и отдаленных результатов лечения эпилепсии, ухудшению прогноза для большинства потенциально перспективных больных и удорожанию терапии в большинстве случаев, что соответствует международным данным.

Причина	Оценка через 6 мес.			Оценка через 1,5-2 года		
	А (n=82)	В(n=78)	С(n=58)	А(n=34)	В(n=28)	С(n=22)
Ремиссия	38	-	84,5	30	4	68
Состояние хуже исходного	62	73	-	70	66	10
Продолжение приема ОП	84	88,5	100	56	46	72
Увеличение количества ПЭП	71,9	45	6,8	85	48	10
Увеличение дозы ОП ТПМ	50	65,4	19	56	46	18
Фармакорезистентность	-	-	-	45	25	-

Таблица. Основные причины срыва медикаментозной ремиссии, %.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Глоба О.В., Кременчугская М.Р., Кузенкова Л.М.

(Россия)

Персонализированная медицина активно развивается и внедряется в реальную клиническую практику, в т.ч. в России. Этот подход особенно актуален в детской эпилептологии, и заключается в подборе адекватного для данной формы эпилепсии и типа приступа лекарственного препарата с учетом возраста и пола пациента, коморбидных состояний (French J.A. et al., 2004), взаимодействия препаратов и путей метаболизма.

Основополагающий принцип лечения эпилепсии – «максимум терапевтической эффективности при минимальных побочных эффектах». Современные противосудорожные препараты вполне соответствуют этому принципу, и одним из представителей данного класса препаратов является топирамат (ТРМ).

В нашей клинике топирамат (Топамакс) применяется для лечения детей старше 2 лет с различными формами эпилепсии. Нами была проанализирована группа из 50 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет (29 (58%) девочек и 21 (42%) мальчиков) со следующими формами эпилепсии: идиопатическая генерализованная – 4 (8%) пациентов, идиопатическая фокальная – 14 (28%), криптогенная фокальная – 16 (32%), симптоматическая фокальная – 16 (32%) пациентов.

При всех указанных формах топирамат применялся в качестве монотерапии у 29 (58%) пациентов, как второй препарат – у 17 (34%), в качестве 3 агента – у 4 (8%) пациентов в течение более 6 мес.

Общие результаты терапии топираматом показали его высокую эффективность у пациентов с перечисленными формами эпилепсии как в моно-, так и в комбинированной терапии. Обобщенные данные терапии представлены на рисунке 1.

Полная клиническая ремиссия была достигнута у 18 (36%) пациентов. Сокращение числа приступов на 75% наблюдалось у 1 (2%) пациента, на 50% – у 20 (40%) и на 25% – у 2 (4%) пациентов.

Нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 25% пациентов: снижение веса – у 3 (6%) пациентов, ухудшение когнитивных функций – у 4 (8%), нарушение поведения – у 4 (8%), появление солей в моче – у 2 (4%) пациентов. Перечисленные НЯ наблюдались преимущественно в начале терапии, носили легкий характер и не потребовали дополнительной терапии или отмены препарата.

Топирамат являлся также препаратом выбора для лечения пациентов с митохондриальной патологией и наследственными тромбофилиями ввиду отсутствия влияния на функцию митохондрий и свертывающую систему крови.

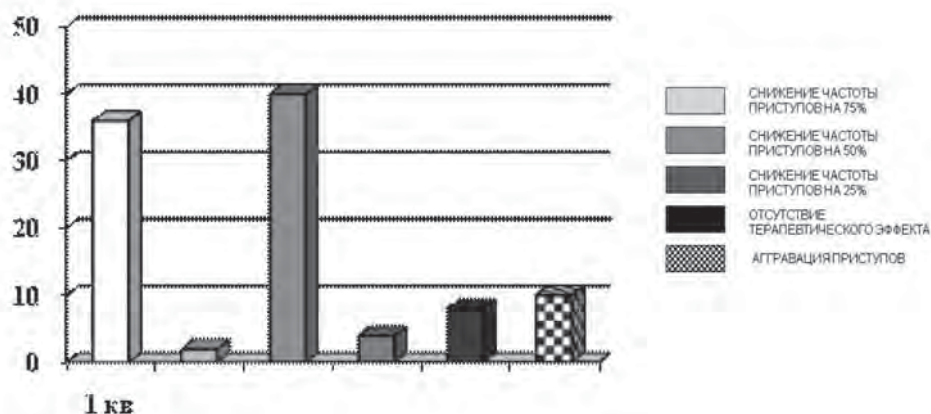


Рисунок 1. Общая эффективность (% пациентов).

НАЧАЛЬНЫЙ ОПЫТ ХИРУРГИИ ЭПИЛЕПСИИ В КАЗАХСТАНЕ

*Акшулаков С.К., Рабандияров М.Р., Исканов А.С.,
Жарасов А.М., Ибатова Г.С., Шпеков А.С.*

(Казахстан)

Представлены ранние результаты хирургически леченых случаев фармакорезистентной эпилепсии в АО «Республиканский научный центр нейрохирургии» (Астана, Казахстан).

Материалы и методы

В период ноябрь 2011 – июнь 2012 гг. в нейрохирургическом центре оперировано 7 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Из них 3 мужчин и 4 женщин, в возрасте от 8 лет до 25 лет. Пациенты были с различными видами эпилепсии: 4 случая височной эпилепсии, 1 пациент с синдромом Sturge-Weber, 1 случай опухоли с медленным ростом, и у одного – эпилепсия с генерализованными приступами неизвестной этиологии. Всем пациентам проведены МРТ и видео-ЭЭГ-мониторинг, одному пациенту выполнена позитронно-эмиссионная томография. В двух случаях применялась интракраниальная электроэнцефалография субдуральными электродами. У всех ведущей являлась правая рука. Краниотомия выполнялась под общей анестезией. Во всех случаях операция сопровождалась электрокортикографией, использовался микроскоп.

Результаты

Период наблюдения составил от 3 до 11 месяцев. Исходы представлены следующим образом: после

передней височной лобэктомии в трех случаях – Engel IA, функциональной гемисферэктомии (1 случай) – Engel IIC, удаления опухоли (1 случай) – Engel IIIA, парциальной каллозотомии (1 случай) – Engel IIA, удаление кортикальной дисплазии (1 случай) – Engel IA.

После функциональной гемисферэктомии возникла гемиплегия с постепенным регрессом, в настоящее время гемипарез 3 балла. У остальных пациентов какого-либо неврологического дефицита или других послеоперационных осложнений по настоящее время нет.

Одному пациенту проведена послеоперационная коррекция медикаментной антиэпилептической терапии. У всех пациентов планируется сохранить дооперационный режим приема антиэпилептических препаратов как минимум в течение 2-5 лет. Дальнейшее наблюдение выполняется сотрудниками центра.

Заключение

Необходимы исследования большого количества оперированных фармакорезистентных случаев для определения эффективности методов хирургии эпилепсии, толерантной к медикаментозному лечению. Полученные первые результаты помогли нам улучшить качество жизни оперированных пациентов и до сих пор обнадеживают нас.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИИ ЭПИЛЕПСИИ

Хачатрян В.А.

(Россия)

При медикаментозно-резистентной (МР) прогрессирующей эпилепсии (Э) хирургическое лечение является весьма желательным, однако не всегда оказывается эффективным и применяется реже, чем требуется. По нашим данным (2780 больных со сроком катамнеза от 3 до 30 лет), в РФ оперируют в 20-50 раз меньше больных эпилепсией, чем требуется, и лечение эффективно лишь в 40-70% случаев (Хачатрян В.А. с соавт. 2003, 2009, 2011, 2012; Шершевер А.С. с соавт. 2010; Акшулаков С.К. с соавт. 2011 и др.). Эти данные хорошо согласуются с таковыми из других литературных источников.

Как показал дальнейший анализ, одним из эффективных путей улучшения результатов лечения эпилепсии является усовершенствование существующих концепций о хирургии заболевания, так как распространенные концепции отражают лишь частные ее аспекты. Следует согласиться с утверждением, что на фоне неэффективного лечения присутствуют механизмы, обеспечивающие дальнейшее усугубление структурного поражения мозга, появление новых очагов, изменение иерархического состояния между ними. К этим механизмам относят: нарастающий глиоз, в т.ч. вызванный скоплением электролитов, феномен раскачки (киндлинг) и др. (Jackson J. 1873; Gowers W.R. 1881; Shavron S., 1982; Wilemore J., 1978; Shramka et al 1981 и др.).

Повторяемость структуры и ЭЭГ пароксизмов позволяет согласиться, что в иктальном периоде существующие эпилептические очаги подчиняются принципу доминанты (торможение, вызванное ведущим звеном). В интериктальном периоде взаимоотношения между фокусами эпилептической системы (ЭС) тоже регулируются по принципу доминанты А.А. Ухтомского, однако доминантное отношение нефиксированное и может меняться с течением времени (Григорян В.З. 1976; Крижановский Г.Н. 1997, 2009). При этом в развитии эпилепсии, как еще предполагали классики неврологии, существенную роль играют диссолюционные механизмы формирования (Jackson J. 1873, 1887; Аствацатуров М.И. 1931; Кроль М.Б. 1932; Карамян А.И. 1970; Войно-Ясенецкий А.В. 1972; Говерс А.И. 1980; Роголов В.А. 1986; Новиков

А.Е. 2006). Согласно этому утверждению при эпилепсии имеет место возврат к эволюционно более старой форме структурно-функциональной организации интегративной деятельности мозга, появляется ритмическая форма активности и вовлекаются эволюционно более старые структуры.

Имеется основание допускать, что количество потенциальных фокусов, способных участвовать в структурно-функциональной организации ЭС, все же ограничено. Это образования неокортекса (чаще височная, лобная кора), миндалевидный комплекс и структуры таламического комплекса.

Взаимоотношение между ЭС и противозаэпилептической системами (ПЭС) реципрокное, хотя структуры ПЭС эволюционно более древние и их воздействие на ЭС восходяще-тоническое (Окуджава В.М. 1969; Войно-Ясенецкий А.В. 1972; Cooper I. 1972; Rossi 1980; Чхенкели Н. 1992).

Следовательно, в условиях неэффективного лечения у больных с МР прогрессирующей эпилепсией происходит дальнейшее осложнение ЭС, появление новых очагов, вовлечение эволюционно более старых структур, системы СМЖ, при этом доминантное отношение между ними непостоянное, динамичное. Следовательно, общепринятый центрэнцефалический механизм пригоден для объяснения эпилептогенеза и выбора хирургической тактики только в ограниченных условиях, на ранних, не осложненных этапах развития эпилепсии, при наличии структурного субстрата («эпилептогенного очага»). С развитием эпилепсии и осложнением патологического процесса он не эффективен и не пригоден, и приходится согласиться с ранними высказываниями В.М. Угрюмова, Н.П. Бехтерева, что в этих условиях адекватным является системный подход, при котором Э воспринимается как патологическая система в данный момент «устойчивая система» (В.М. Угрюмов 1969, Н.П. Бехтерева 1972, 1980, 1996). Эффективная диагностика эпилепсии тогда сводится к определению структурно-функциональной организации патологической системы и выявлению ведущих звеньев, а эффективное хирургическое лечение – к их разрушению. Количество кандидатов-мишеней ограничено и

зависит от индивидуальных проявлений эпилепсии, идентифицируется с учетом эволюции структуры пароксизмов и психопатологической симптоматики, электрофизиологических (ЭЭГ, ЭКоГ, ЭСКоГ) и нейровизуализационных данных. Воздействие на ПЭС эффективно, если оно постоянно, эффект универсален и не зависит от этапов развития заболевания.

Таким образом, целесообразно разделять, с хирургической точки зрения, неосложненные и осложненные формы эпилепсии. Для неосложненных форм свойственны стереотипные проявления эпилепсии, наличие структурного поражения и единого очага, относительная небольшая длительность. Эти данные адекватно вписываются в центрэнцефалическую концепцию, а лечение сводится к классической гирэктомии и лобэктомии.

При осложненных формах имеют место нестереотипные проявления, диффузность поражения мозга и динамические взаимоотношения между различными звеньями ЭС, большая протяженность заболевания. Для диагностики и лечения сложных форм забо-

левания адекватно применение системного подхода, при котором эпилепсия рассматривается в каждый конкретный момент как «устойчивое патологическое состояние», диагностика которого сводится к определению структурно-функциональной организации ЭС, выделению ведущих звеньев. Лечение этих форм эпилепсии подразумевает деструкцию и разрушение ЭС посредством мультифокальной резекции, стереотаксической мультидеструкции, расширенной лобэктомии, гемисферэктомии, сочетанных открытых и стереотаксических операций, ЛШО, стимуляции ПЭС посредством имплантации протекторов.

Подобный подход позволит значительно расширить показания к хирургическому лечению МРЭ и улучшить исходы.

Предлагается алгоритм выбора хирургической тактики, учитывающий особенности проявления эпилепсии. В докладе обсуждены вопросы патогенеза, классификации, диагностики, рационального хирургического лечения и диспансеризации больных с МРЭ.

ПРИМЕНЕНИЕ СФЕНОИДАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Ширяев Ю.С., Айвазян С.О.

(Россия)

Трудности выявления эпилептической активности, исходящей из медиобазальных отделов височных долей головного мозга, у детей сопряжены с глубинным расположением указанных анатомических структур. Электрические разряды, генерируемые в гиппокампе, не достигают поверхности скальпа, т.к. «гасятся» расположенными выше тканью мозга, ликвором, костью черепа, апоневрозом и кожей. В данных случаях в мировой практике при подготовке пациента к хирургическому лечению эпилепсии используются инвазивные сфеноидальные электроды, которые устанавливаются в непосредственной близости к медиальным отделам височной доли (Jasper, 1949; Jones 1951; Brockhaus and Elger, 1995). Основным принципом функционирования сфеноидальных электродов является их максимально близкое расположение к области овального отверстия на основании черепа, что обеспечивает регистрацию биоэлектрической активности из структур медиобазальных отделов височных долей головного мозга.

Цель исследования – повышение качества диагностики медиальной височной эпилепсии с помощью имплантации сфеноидальных электродов в процессе предхирургического обследования.

Материал и методы исследования

Исследуемая группа – 21 пациент в возрасте от 1 до 17 лет с предположительным диагнозом височная медиальная эпилепсия.

- Клиническое обследование.
- Видео-ЭЭГ-мониторинг (Nicolet nicone, производство США). Запись ЭЭГ проводилась в соответствии с международной системой отведений «10-20» с двумя дополнительными сфеноидальными электродами (Sphenoidal Electrode Kit Ad-Tech Medical Instrument Corporation, US, производство США).
- Магнитно-резонансная томография головного мозга.
- 3D-компьютерная томография основания черепа.
- Статистическая обработка информации.

Результаты

Имплантация сфеноидальных электродов была произведена 21 пациенту в возрасте от 1 года до 17 лет, с последующей записью видео-ЭЭГ мониторинга (см.

рис. 1). Средняя продолжительность записи составила 73,4 ч, минимальная непрерывная запись видео-ЭЭГ-мониторинга составила 24 ч, максимальная – 144 ч.

В соответствии с предполагаемой локализацией до имплантации сфеноидальных электродов наблюдалось следующее распределение пациентов: предположительно медиальная височная – 14 и сочетанная (височно-лобная, височно-затылочная и височно-теменная) – 7. После проведения видео-ЭЭГ-мониторинга со сфеноидальными электродами, в зависимости от локализации эпилептогенной зоны, пациенты распределились следующим образом. В группу лобных эпилепсий было отнесено 5 пациентов; группа пациентов с височной эпилепсией была разделена на две подгруппы: медиальная – 3 и латеральная – 10 пациентов; затылочная локализация выявлена у одного пациента; гамартома гипоталамуса – у одного пациента. При анализе эволюции икталных ЭЭГ проявлений со стороны медиальных височных структур были получены следующие результаты: в трех случаях икталный паттерн регистрировался изолированно под сфеноидальным электродом. В пяти случаях отмечалась инициация эпилептиформной активности под сфеноидальным электродом, а затем наблюдалось ее распространение на скальповые электроды. Что касается амплитуды эпилептиформной активности, то в пяти эпизодах амплитуда разрядов, регистрируемых под сфеноидальными электродами, превышала на 15-20% скальповую активность.

Выводы

1. Характер икталной эпилептической активности, выявленной сфеноидальными электродами при медиальной височной эпилепсии, отличается от скальповой ЭЭГ большей отчетливостью графоэлементов, ритмичностью, отсутствием других форм активности, дезорганизирующих икталный паттерн.

2. Применение сфеноидальных электродов наиболее эффективно при наличии достаточно четких признаков повреждения гиппокампальных структур, выявляемого методами нейровизуализации.

3. Показаниями к имплантации сфеноидальных электродов является предхирургическое обследование пациентов, страдающих резистентной эпилепсией, с подозрением на медиальную височную локализацию эпилептогенной зоны.