

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский
институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и
социальной защиты Российской Федерации.

На правах рукописи

ПОНОМАРЕВА ГАЛИНА МИХАЙЛОВНА

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ
ЭПИЛЕПСИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КОМИ

14.01.11 - нервные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук
профессор Г.О. Пенина

Санкт-Петербург 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.	
1.1. Определение эпилепсии, эпидемиология, этиологические факторы и патогенез эпилепсии	8
1.2. Классификация и семиология эпилепсии, диагностические критерии эпилепсии	11
1.3. Реабилитация, качество жизни, эмоциональные и когнитивные нарушения больных с эпилепсией.....	20
1.4. Принципы терапии и наблюдения за больными эпилепсией.....	25
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	
2.1. Характеристика объекта исследования.....	32
2.2. Методы исследования	35
2.3. Оценка значимости и достоверности результатов.....	47
ГЛАВА 3. Эпидемиология, нозологическая и семиологическая структура эпилепсии в Республике Коми.	
3.1 Эпидемиологическая характеристика больных с эпилепсией в Республике Коми.....	48
3.2. Анализ клинических форм эпилепсии. Распределение пациентов по полу, структуре занятости, месту проживания.....	50
ГЛАВА 4. Результаты клинического исследования.	
4.1. Эпидемиологическая и демографическая характеристика больных с симптоматической эпилепсией в Республике Коми.....	56
4.2.Объективная характеристика пациентов с эпилепсией.....	66
4.3. Интерпретация шкал в зависимости от гендерных характеристик, вида терапии.....	69
ГЛАВА 5. Качество жизни пациентов с симптоматической эпилепсией и исследования в группах	

5.1. Качество жизни пациентов с симптоматической эпилепсией.....	80
5.2. Сравнительная оценка качества жизни пациентов в зависимости от гендерных характеристик.....	81
5.3. Эпилепсия и черепно-мозговая травма.....	83
5.4. Сравнительная характеристика когнитивных функций у пациентов с симптоматической эпилепсией, где этиологическим фактором выступила ЧМТ с пациентами с криптогенной эпилепсией.....	85
ГЛАВА 6. Терапия антиэпилептическими препаратами пациентов с эпилепсией в Республике Коми	
6.1. Характеристика больных с симптоматической эпилепсией, получающих терапию АЭП.....	92
6.2. Эпидемиологическая характеристика больных с эпилепсией, имеющих инвалидность и получающих терапию препаратами вальпроевой кислоты.....	95
6.3. Пациенты с эпилепсией и первой группой инвалидности.....	96
6.4. Пациенты с эпилепсией и второй группой инвалидности.....	96
6.5. Пациенты с эпилепсией и третьей группой инвалидности.....	99
Заключение	103
Выводы	113
Практические рекомендации	114
Список сокращений.....	115
Список использованных источников	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В настоящее время эпилепсия во всем мире представляет важную проблему и является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Проблема эпилепсии – это одна из наиболее актуальных в современной неврологии [7, 12, 18, 28, 29, 91, 119, 148, 170]. По данным Международной противоэпилептической лиги около 65 миллионов человек в мире страдает эпилепсией [148]. Распространенность эпилепсии среди взрослого населения в Российской Федерации (РФ) превышает 3 случая на 1000 обследуемого населения [83]. Информационный дефицит эпидемиологических характеристик эпилепсии в регионах РФ приводит к возникающим недостаткам организации медицинской помощи на местах [25, 28]. По данным многих авторов, у 60-80% пациентов с эпилепсией удается достигнуть медикаментозной ремиссии [120, 212, 213]. Не смотря на это, сохраняется недостаточно полное использование имеющегося потенциала антиэпилептических препаратов (АЭП) ввиду недостаточных данных об эпидемиологии эпилепсии в частности в регионах РФ [65]. Вместе с тем, эффективное лечение не должно являться конечным этапом оказания помощи больным эпилепсией. Должны рассматриваться вопросы социальной адаптации, тактики ведения и вопросы качества жизни больных эпилепсией. Ранее эффективность лечения определялась лечащим врачом, не учитывая социально-психологические показатели, определяющие качество жизни больного [22, 50, 72]. Качество жизни является одним из критериев оценки эффективности оказания медицинской помощи населению, получившим в последние годы широкое распространение [23, 52, 65, 72, 81, 83]. В литературе хорошо освещены вопросы клиники и лечения эпилепсии в целом, однако, вопросы эпидемиологии, диагностики заболевания, качества жизни, когнитивные и эмоциональные аспекты, лечение с учетом особенностей отдельных регионов Российской Федерации изучены недостаточно. Комплексное изучение этих проблем позволит предложить систему мероприятий, направленных на совершенствование профилактики заболевания, улучшение качества жизни,

организации неврологической помощи людям, страдающим эпилепсией, в том числе проживающих на территории, имеющей свои климатогеографические особенности. Таким образом, до настоящего времени не изучены вопросы эпидемиологии, диагностики заболевания, качества жизни, когнитивные и эмоциональные аспекты, лечение с учетом особенностей в Республике Коми, что определяет необходимость совершенствования комплекса мероприятий по данному вопросу.

Цель исследования: научно обосновать комплекс мероприятий по улучшению качества жизни пациентов с симптоматической эпилепсией в условиях северного региона с низкой плотностью населения (Республики Коми) на основе изучения эпидемиологических показателей пациентов с эпилепсией в Республике Коми, демографических, клинико-функциональных характеристик, когнитивных и эмоциональных составляющих пациентов с симптоматической эпилепсией.

Задачи исследования:

1. Изучить и дать оценку эпидемиологическим показателям симптоматической эпилепсии в Республике Коми и охарактеризовать структуру гендерных характеристик.
2. Выявить основные этиологические факторы риска возникновения симптоматической эпилепсии, характер течения приступов у пациентов с симптоматической эпилепсией в Республике Коми.
3. Изучить клиническое течение, эмоциональные, когнитивные функции, качество жизни пациентов с симптоматической эпилепсией.
4. Изучить электроэнцефалографические и нейровизуализационные показатели у пациентов с симптоматической эпилепсией.
5. Проанализировать эффективность терапии у пациентов с симптоматической эпилепсией.

Научная новизна. Впервые проанализированы данные эпидемиологии, структура симптоматической эпилепсии у взрослых в Республике Коми в зависимости от территориально-географических особенностей, возраста, пола

больных. Изучены клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные проявления симптоматической эпилепсии в зависимости от климато-географических особенностей территории проживания, возраста больных с симптоматической эпилепсией, гендерных характеристик. Проведен анализ подходов к терапии пациентов с симптоматической эпилепсией, произведена оценка качества жизни пациентов, проживающих на северных территориях, с симптоматической эпилепсией с учетом пола, возраста. Установлен характер взаимосвязи отдельных составляющих качества жизни пациентов с возрастными и другими характеристиками. Оценено влияние эмоциональных и когнитивных нарушений на исследуемые показатели.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании результатов работы продемонстрировано, что определение когнитивных, эмоциональных функций, оценка качества жизни могут быть использованы в повседневной практике врача-невролога для оценки повседневной активности и трудоспособности, качества жизни и степени дезадаптации больных с эпилепсией. Полученные данные имеют большое значение для планирования и организации мероприятий, направленных на улучшение организации помощи пациентам с эпилепсией и выработки мер по улучшению эпидемиологической ситуации в Республике Коми. Результаты работы использованы и применяются в практической деятельности неврологов, при оказании помощи больным эпилепсией, включая применение дифференцированных диагностических и терапевтических подходов, индивидуальных программ лечения больных с эпилепсией.

Реализация работы. Материалы и выводы диссертационного исследования внедрены в работу врачей амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений здравоохранения Республики Коми, представлены в методических рекомендациях «Методические рекомендации для врачей по эпилепсии», используются в учебном процессе при обучении студентов в Сыктывкарском государственном университете имени Питирима Сорокина.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Заболеваемость эпилепсией среди взрослых в Республике Коми составила 24,7 на 100 тыс. взрослого населения, распространенность эпилепсией среди взрослых в Республике Коми составила 3,87 на 1000 населения, занимая в структуре неврологической заболеваемости одно из первых мест, превышая аналогичные показатели РФ (16; 1,95). В структуре эпилепсии в Республике Коми преобладают симптоматические формы.

2. Пациенты с симптоматической эпилепсией в качестве основного этиологического фактора имеют черепно-мозговую травму (ЧМТ). Большинство пациентов получают антиэпилептические препараты (АЭП), чаще за счет монотерапии карбамазепином (КБЗ).

3. Качество жизни, когнитивные и эмоциональные показатели пациентов с симптоматической эпилепсией страдают по всем оцениваемым параметрам и в зависимости от приема АЭП различаются.

Апробация материалов диссертации. Результаты исследования доложены на III и IV Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, г. Санкт-Петербург, 2011г, 2012г; региональной конференции «Здоровье человека на Севере», г. Сыктывкар, 2012, ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, г. Санкт-Петербург, 2014 г.; V, VI, VII, VIII, IX конференции неврологов Северо-Западного Федерального округа с международным участием, г. Сыктывкар, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016г.

Научные публикации. По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций; изложена на 140 страницах компьютерного текста, содержит 4 таблицы, 54 рисунка и 2 клинических примера. Библиография включает 214 источников (90 на русском языке и 124 на иностранных языках).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение эпилепсии, эпидемиология, этиологические факторы и патогенез эпилепсии.

Эпилепсия – это заболевание, характеризующееся повторными (двумя или более) эпилептическими припадками, не спровоцированными какими-либо определенными причинами. Проблема эпилепсии является одной из наиболее актуальных в современной неврологии [7, 12, 17, 18, 28, 29, 91,93, 119, 148, 170]. По данным Международной противоэпилептической лиги около 65 миллионов человек в мире страдает эпилепсией [148]. Отсутствие должной информации об эпидемиологических характеристиках эпилепсии, согласно ВОЗ, во многих странах обуславливает существенные недостатки организации медицинской помощи. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований указывают, что эпилепсия универсальна и наблюдается повсеместно у людей разных рас и национальностей, однако, распространенность ее неодинакова. Распространенность эпилепсии среди взрослого населения в РФ превышает 3 случая на 1000 обследуемого населения [83]. Распространенность эпилепсии в развивающихся странах гораздо выше (в ряде случаев в 4-5 раз), чем в промышленно развитых странах [82]. Уровень распространенности в 4–6 на 1000 соответствующего населения – подтвержден многими исследователями мира [25, 28]. Эпидемиология эпилепсии в России изучена недостаточно [28]. Обширные территории РФ различаются по демографическим и социальным показателям, а также природным условиям, оказывая влияние на эпидемиологические показатели. Эпидемиологические исследования позволяют получить представление о заболеваемости и распространенности эпилепсии, факторах риска, оценить эффективность существующей системы учета, применяемых видов терапии и реабилитационных мероприятий, определить необходимый объем неврологической помощи. Это особенно важно так, как эпилепсия является не только одним из наиболее частых и тяжелых, но при этом потенциально излечимых и социально значимых заболеваний нервной системы [43].

Мильчаковой Л.Е в 2008г. анализировались данные в репрезентативной выборке в Москве, Московской области, в Восточной Сибири (Иркутск, Братск), во Владимире, Ярославле, Нижнем Новгороде, Екатеринбурге, Якутске в контингенте старше 14 лет [65]. Распространенность эпилепсии несколько увеличивалась в направлении с Запада на Восток страны и составила 2,24 на 1000 соответствующего населения в Москве и 4,16 на 1000 – в Иркутске. Показатели распространенности в разных регионах Европейской части России были достаточно близки – 2,2-3 на 1000 населения. Распространенность эпилепсии в Республике Саха (Якутия) составила 3,1 на 000 соответствующего населения, по данным Г.Н. Бирюкбаевой [6], распространенность эпилепсии в Усть-Ордынском Бурятском автономном округе составила 5,27 на 1000 населения, а в Республике Бурятия – 5,19 на 1 000 населения, по данным Сидоренко К.В., Даренской Е.Ю.[82]. Распространенность эпилепсии в популяции Читы составила 3,66 случаев на 1000 населения, Агинского района – 3,46 случаев на 1000 населения [58]. По данным А.Х. Магомедовой [62, 63], значения распространенности эпилепсии в Республике Дагестан ниже, чем в Центральной России. Вопрос об этиологии эпилепсии очень сложен. Так, при ЧМТ эпилепсия возникает по разным данным у 19—40% пострадавших [25, 88]. Частота развития посттравматической эпилепсии в случаях ранее перенесенной ЧМТ составляет по данным многочисленных исследований от 5 до 50%. Течение такой эпилепсии в большинстве случаев имеет прогрессивный характер [84, 89, 90]. При такой расстановке акцентов правильнее говорить не об этиологических факторах, а факторах риска заболевания. Основные из них: наследственное отягощение [4, 99, 129, 177], органические поражения мозга [31], изменения функционального состояния мозга и определенные изменения электроэнцефалографии (ЭЭГ) припадков [16]. Эпилепсия является заболеванием с выраженным наследственным отягощением. Гены эпилепсии — это локально экспрессированные в центральной нервной системе мутантные аллели, предрасполагающие к фенотипу, характеризующемуся повторными непровоцируемыми эпилептическими припадками [161, 178, 192, 195]. В

настоящее время установлены формы эпилепсии, ген которых картирован, а при некоторых идентифицирован [130, 132, 162, 196, 198]. Наиболее частыми являются перинатальные повреждения мозга — интродовая аноксия, постнатальная аноксия, неонатальные метаболические нарушения, неонатальные инфекции [116, 117, 125, 131, 160, 171, 184, 197]. В постнатальном периоде основное значение приобретает повреждение мозга в связи с ЧМТ, инфекциями ЦНС, метаболическими расстройствами, токсическими факторами, тяжелыми пролонгированными судорогами различного происхождения [153, 154, 158, 166, 168, 208, 209]. В структуре этиологических факторов в РФ на первое место выходит ЧМТ [36, 53, 66], которая наблюдается в 27,02%. В 46% причина остается неизвестной, в 16,07% случаев это перинатальная патология, в 13,36% случаев отмечаются хронические сосудистые заболевания головного мозга, в 7,2% нейроинфекции. Хронический алкоголизм наблюдается в 4,90% случаев, опухоли головного мозга (прооперированные) — в 5,01% случаев, дегенеративные заболевания центральной нервной системы — в 0,97% случаев. За последние десятилетия накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о взаимосвязи эпилепсии с иммунологической дезорганизацией [60, 75, 136, 214]. Проводимые в последние годы клинко-нейровизуализационные исследования и сопоставление полученных данных у пациентов с пароксизмальными расстройствами сознания свидетельствуют о тесной взаимосвязи функциональных и структурных нарушений, запускающих эпилептогенез [2, 3, 15, 28, 33, 47, 75, 149, 150, 151]. Существует мнение о возможной взаимосвязи органических изменений головного мозга и нарушением иммунного гомеостаза, дисбаланс которого причастен к интимным процессам эпилептогенеза [20, 161, 204]. По данным Липатовой Л.В., [61] иммунный статус больных эпилепсией характеризуется сенсбилизацией лимфоцитов к нейроспецифическим антигенам (белку S-100, мембранозному антигену и галактоцереброзидам-C-I). Также наличием лабораторного синдрома иммунодефицита: иммуносупрессией популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов, нарушением их количественного соотношения, утрате свойственной норме баланса между Т-хелперами и Т-

супрессорами, снижением цитолитической активности естественных киллеров, угнетением функциональной активности сегментоядерных нейтрофилов и В-лимфоцитов [14, 107, 129, 177]. Таким образом, клинически иммунопатологические синдромы у больных эпилепсией представлены синдромами вторичной иммунной недостаточности (инфекционным, аллергическим, аутоиммунным и их сочетанием), [182, 203].

1.2. Классификация и семиология эпилепсии, диагностические критерии эпилепсии.

Классификация “эпилепсий, эпилептических синдромов и ассоциированных с приступами заболеваний” была принята Международной Лигой по борьбе с эпилепсией в октябре 1989 года в Нью-Дели и в настоящее время является общепринятой для эпилептологов всего мира. Классификация эпилептических синдромов базируется на принципе локализации; принципе этиологии; принципе возраста дебюта приступов; принципе основного вида приступов, определяющего клиническую картину синдрома; принципе особенностей течения и прогноза.

Международная классификация эпилепсий, эпилептических синдромов и ассоциированных с приступами заболеваний (1989 год, Нью-Дели, США), [147].

1.Формы, локализационно-обусловленные

(очаговые, фокальные, локальные, парциальные).

1.1. Идиопатические (с возраст-зависимым началом).

Доброкачественная эпилепсия детского возраста с центрально-височными пиками (роландическая);

Эпилепсия детского возраста с затылочными пароксизмами (синдром Гасто);

Первичная эпилепсия чтения.

1.2. Симптоматические:

Хроническая прогрессирующая парциальная эпилепсия (синдром Кожевникова);

Приступы, характеризующиеся специфическими способами провокации;

Другие формы эпилепсии с известной этиологией или органическими изменениями в мозге (лобная, височная, теменная, затылочная эпилепсия).

1.3. Криптогенные.

2. Генерализованные формы эпилепсии.

2.1. Идиопатические (с возраст-зависимым началом).

Доброкачественные семейные судороги новорожденных;

Доброкачественные судороги новорожденных;

Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества;

Абсанс эпилепсия детская;

Абсанс эпилепсия юношеская;

Юношеская миоклоническая эпилепсия;

Эпилепсия с генерализованными судорожными приступами пробуждения;

Другие идиопатические генерализованные формы эпилепсии, не названные выше;

Формы, характеризующиеся специфическими способами провокации (чаще фотосенситивная эпилепсия).

2.2. Криптогенные и/или симптоматические:

Синдром Веста (инфантильные спазмы);

Синдром Леннокса-Гасто;

Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами;

Эпилепсия с миоклоническими абсансами.

2.3. Симптоматические:

2.3.1. Неспецифической этиологии:

Ранняя миоклоническая энцефалопатия;

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с паттерном вспышка - угнетение на ЭЭГ (синдром Отахара);

Другие симптоматические генерализованные формы эпилепсии, не названные выше.

Специфические синдромы.

3.Формы эпилепсии, не имеющие четкой классификации как парциальные или генерализованные.

3.1. Имеющие, как генерализованные, так и парциальные проявления:

Судороги новорожденных;

Тяжелая миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста;

Эпилепсия с непрерывными пик-волнами во время медленной фазы сна;

Приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау-Клеффнера);

Другие неклассифицируемые формы эпилепсии, не определенные выше.

3.2. Приступы без четкой генерализованности или парциальности.

4.Специфические синдромы.

4.1. Ситуационно - обусловленные приступы:

Фебрильные судороги;

Приступы, возникающие только по причине острых метаболических или токсических нарушений.

4.2. Изолированные приступы, изолированный эпилептический статус.

В 2001 году была выпущена новая классификация эпилепсий, эпилептических синдромов и ассоциированных с приступами заболеваний, она не получила окончательного утверждения, но рекомендована для использования в клинической практике. В последнем пересмотре классификации термин «парциальные приступы и парциальные эпилепсии» был заменен на «фокальные приступы и фокальные эпилепсии». Дефиниция «криптогенные формы» заменена на «вероятно симптоматические».

Доклад комиссии ILAE (2001) по классификации эпилепсии и эпилептических синдромов [25, 147]:

I. Идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства:

- доброкачественные младенческие приступы (несемейные);

- доброкачественная эпилепсия детства с центрально-височными спайками (роландическая);

- доброкачественная затылочная эпилепсия детства с ранним дебютом (тип Панайотопулоса);

- доброкачественная затылочная эпилепсия детства с поздним дебютом (тип Гасто).

II. Семейные (аутосомно-доминантные) фокальные эпилепсии:

- доброкачественные семейные приступы новорожденных;

- доброкачественные семейные приступы младенчества;

- аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия;

- семейная височная эпилепсия;

- семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом.

III. Симптоматические фокальные эпилепсии:

- мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом; другие формы определенной локализации и этиологии;

- мезиальная височная эпилепсия, обусловленная специфической этиологией;

- синдром Расмуссена;

- гемиконвульсивно-гемиплегический синдром;

- мигрирующие парциальные приступы раннего младенчества;

- другие формы определенной локализации и этиологии.

IV. Идиопатические генерализованные эпилепсии:

- доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества;

- эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами;

- детская абсанс-эпилепсия (ДАЭ);

- эпилепсия с миоклоническими абсансами;

- юношеская абсанс-эпилепсия (ЮАЭ);

- юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ);

- эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами;

- генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами + прогрессирующие миоклонус-эпилепсии;
- специфические заболевания (типа болезней Лафора, Унферрихта-Лундборга, нейронального цероидного липофусциноза).

V. Рефлекторные эпилепсии:

- идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия,
- другие формы эпилепсии с приступами, возникающими вследствие зрительной стимуляции;
- первичная эпилепсия чтения;
- стартл-эпилепсия.

VI. Приступы с необязательной дефиницией «эпилепсия». Эпилептические энцефалопатии:

- ранняя миоклоническая энцефалопатия;
- синдром Отахара;
- синдром Веста;
- синдром Драве;
- синдром Леннокса-Гасто;
- синдром Ландау-Клеффнера; миоклонический статус.
- эпилепсия с продолженной «пик-волновой» активностью во время фазы медленного сна;

Современная классификация эпилептических приступов была принята Международной Лигой по борьбе с эпилепсией в 1981 году в городе Киото (Япония), [25, 147].

Классификация эпилептических приступов (1981 год, Киото, Япония)

I. Парциальные приступы.

A. Простые парциальные (без выключения сознания).

На ЭЭГ во время приступа отмечается локальный эпилептический разряд, начинающийся в соответствующей области коры головного мозга.

1. С двигательным компонентом:

- а) парциальные моторные без джексоновского марша;

- б) парциальные моторные с джексоновским маршем;
- в) версивные;
- г) постуральные;
- д) фонаторные (вокализация или остановка речи).

2. С соматосенсорными или специфическими сенсорными симптомами:

- а) соматосенсорные;
- б) зрительные;
- в) обонятельные;
- г) слуховые;
- д) вкусовые;
- е) с головокружением.

3. С вегетативными симптомами.

4. С психическими симптомами (нарушение высших корковых функций):

- а) дисфатические;
- б) дисмнестические;
- в) когнитивные (в том числе, сновидные состояния);
- г) аффективные;
- д) иллюзорные;
- е) галлюцинаторные (структурные галлюцинации).

Б. Сложные парциальные приступы (с исключением сознания).

На ЭЭГ во время приступа отмечается одно- или двухсторонний эпилептический разряд, чаще в височных или лобных отведениях.

1. Дебют с простого парциального приступа с дальнейшим исключением сознания:

- а) с простыми парциальными симптомами с дальнейшим исключением сознания;
- б) с автоматизмами.

В. Парциальные приступы со вторичной генерализацией в тонико-клонические пароксизмы.

1. Простые парциальные приступы с генерализацией.
2. Сложные парциальные приступы с генерализацией.
3. Простые парциальные приступы, переходящие в сложные, а затем в генерализованные.

II. Генерализованные приступы.

А. Абсансы.

1. Типичные абсансы.

На ЭЭГ во время приступа отмечается генерализованная билатерально-синхронная и симметричная пик-волновая активность с частотой 3 Гц.

- а) только с нарушением сознания (простые);
- б) с тоническим компонентом;
- в) с клоническим компонентом;
- г) с атоническим компонентом;
- д) с вегетативным компонентом;
- е) с автоматизмами.

2. Атипичные абсансы (менее внезапное начало и окончание, более выраженные нарушения мышечного тонуса).

На ЭЭГ во время приступа нерегулярная медленная пик-волновая активность менее 2 Гц, генерализованная, но обычно асимметричная.

Б. Миоклонические приступы (единичные или множественные).

На ЭЭГ во время приступа отмечаются генерализованные множественные пики или комплексы множественные пик-волны, генерализованные, билатерально-синхронные.

В. Клонические приступы.

Г. Тонические приступы.

Д. Тонико-клонические приступы.

На ЭЭГ отмечается генерализованная быстрая активность в виде множественных пиков и комплексов пик-волна.

Е. Атонические приступы.

III. Неклассифицируемые приступы.

(включают все виды приступов, которые не могут быть классифицированы вследствие неадекватной или неполной информации, или приступы, не соответствующие описанным категориям, например, неонатальные пароксизмы).

IV. Повторные эпилептические приступы.

1. Случайные приступы.
2. Циклические приступы.
3. Провоцируемые приступы (рефлекторные):
 - а) несенсорными факторами;
 - б) сенсорными факторами.

V. Длительные или повторные приступы (эпилептический статус).

1. Парциальный эпилептический статус («джексоновский»)
2. Генерализованный эпилептический статус
 - а) абсансов
 - б) тонико-клонических приступов.

В 2001 году была произведена замена слова «судороги» на «приступы»; также упразднено подразделение фокальных приступов на простые и сложные.

Доклад комиссии ILAE(2001) по классификации эпилептических приступов выделяет [25, 147].

I. Самокупирующиеся приступы

1. Генерализованные
 - тонико-клонические (включая варианты начала с клонической или миоклонической фазы);
 - клонические (с легким тоническим компонентом или без него);
 - типичные абсансы,
 - атипичные абсансы,
 - миоклонические абсансы,
 - тонические,
 - эпилептические спазмы;

- эпилептический миоклонус;
- миоклонус век (с абсансами или без них),
- миоклонически-атонические (миатонические); атонические;
- негативный миоклонус (внезапный паралич части мускулатуры с утратой мышечного тонуса);
- рефлекторные генерализованные.

2. Фокальные

- фокальные сенсорные (с простыми симптомами, связанными с раздражением затылочной/теменной/височно-теменно-затылочной коры)
- фокальные моторные: клонические, асимметричные тонические (связанные с раздражением дополнительной моторной зоны), с типичными, с гиперкинетическими автоматизмами, с фокальным негативным миоклонусом, ингибиторные;
- геластические (насильственные приступы смеха);
- гемиклонические;
- вторично-генерализованные;
- рефлекторные (стимулсенситивные) фокальные.

II. Продолжающиеся приступы

1. Генерализованный эпилептический статус.

- генерализованных тонико-клонических приступов,
- клонических приступов;
- абсансов;
- тонических приступов;
- миоклонических приступов.

2. Фокальный эпилептический статус:

- Кожевниковская эпилепсия;
- продолженная аура;
- статус лимбических приступов;
- гемиконвульсивный статус с гемипарезом.

1.3. Реабилитация, качество жизни, эмоциональные и когнитивные нарушения больных с эпилепсией.

По данным ВОЗ более 75% из 65 миллионов больных эпилепсией не получают адекватного лечения и медико-социальные вопросы в различных регионах РФ чрезвычайно актуальны. Процент инвалидизации больных эпилепсией, по данным разных авторов, составляет от 0,2 до 5,8 % [20, 21, 43, 73] до 20 % [25, 29], сохраняется высокий риск социальной дезадаптации и стигматизации вследствие этого заболевания [21, 68, 73, 86]. Примерно у 40% больных возникают связанные с эпилепсией неврологические, психические, поведенческие, педагогические нарушения и проблемы социальной адаптации [73, 83]. В связи с этим, одной из приоритетных проблем становятся вопросы качества жизни больных эпилепсией. В зарубежной литературе изучению качества жизни больных эпилепсией посвящено большое количество работ [97, 114, 118, 123, 143, 146, 148, 168, 170, 205]. В России опыт исследования качества жизни при эпилепсии недостаточен [23, 52, 65, 67, 72, 81, 83]. В 1997г Международная Лига и Международное Бюро по борьбе с эпилепсией под эгидой ВОЗ начали Глобальную Компанию «Эпилепсия из тени». Эта компания поощряет правительства и министерства здравоохранения обратить внимание на потребности людей с эпилепсией в улучшении качества диагностики и лечения, необходимость защиты их прав, просвещения общества относительно данной патологии и повышения терпимости к больным [21, 41]. В прежние годы лечебно-реабилитационные мероприятия были направлены на попытку возвращения больного эпилепсией к труду, поскольку именно это сохраняло его материальное и правовое благополучие. В современном мире уже социальные льготы обеспечивают больному порой лучшее существование, чем возможное трудоустройство [85, 50]. Таким образом, в современном обществе принципы реабилитации становятся динамичными и направленными на приспособление больного эпилепсией к изменившимся условиям жизни [22, 50]. Однако общество до сих пор не готово принять пациентов с эпилепсией в полноценные трудовые отношения, устанавливая для больных ряд социально-трудовых ограничений. В

результате данных ограничений больные эпилепсией не могут вести полноценную жизнь, выбирать понравившуюся профессию, заниматься спортом, водить автомобиль, работать с движущимися механизмами и на высоте, хотя благодаря достижениям фармакотерапии и появлению новых терапевтических возможностей у 60—90% пациентов удается достичь уменьшения припадков вплоть до полного их отсутствия [37, 67]. Только 35-40% больных эпилепсией социально адаптированы, а у 50% отмечаются те или иные проблемы, связанные либо с реакцией на саму болезнь, либо на социальные ограничения с последующим формированием чувства неполноценности [28, 40]. В связи с этим повышение качества жизни больных – удовлетворенность пациентов своим физическим, психическим и социальным состоянием стало основной задачей клиницистов, а также органов здравоохранения и социальной защиты населения. Введение в клиническую практику инструментов измерения качества жизни дало уникальную возможность получить очень важные сведения о субъективной оценке различных сфер функционирования больного, которые могут быть востребованы как для разработки лечебно-реабилитационных программ, так и для мониторинга состояния больного в процессе их реализации [34, 39, 64, 72]. Вместе с тем качество жизни самым тесным образом связано с этнокультурными особенностями [25, 83]. Необходимо учитывать, качество жизни – это субъективный показатель, который в сочетании с объективными медицинскими данными является недорогим, простым в использовании и в то же время высокоинформативным критерием состояния здоровья пациентов с эпилепсией, а также исследование качества жизни является количественной методикой, что значительно упрощает оценку результатов и делает их сравнимыми [72]. Врачей, не уделяющих еще должного внимания вопросам качества жизни пациентов, необходимо мотивировать к использованию опросников по качеству жизни в клинической практике, в том числе с помощью обучающих программ [64]. Неотъемлемыми составляющими качества жизни являются отсутствие когнитивного дефицита и аффективных нарушений. Когнитивные нарушения при эпилепсии – важная проблема неврологии [30]. В основе представления о

патогенезе нарушений высших нервных функций лежит взаимодействие формы и длительности заболевания, гендерных различий, побочное влияние АЭП [51]. Одним из решающих факторов в развитии когнитивных нарушений является возраст появления эпилептических приступов. Наиболее опасным является детский возраст, когда идет созревание головного мозга [13, 44, 49, 69]. Некоторые авторы отмечали более выраженные отклонения в психической сфере у детей с дебютом заболевания в возрасте до 5 лет [115]. При дебюте болезни в 14–15 лет и после 18 лет ассоциации с когнитивными нарушениями не выявлено [47]. Однако многие исследователи отмечают, что раннее начало эпилепсии может обуславливать низкие интеллектуальные способности. Ряд авторов отмечает, что при височной эпилепсии [56, 167] существует связь между продолжительностью заболевания и когнитивными нарушениями. В некоторых случаях при первично-генерализованной эпилепсии когнитивные нарушения связаны с длительностью заболевания, однако корреляция наблюдается у детей в возрасте до 11 лет. Многие исследователи связывают ухудшение когнитивных способностей с частотой приступов [13, 98]. Характерные различия в когнитивном статусе связаны и с формой эпилепсии [13, 26, 46, 48, 51, 98].

Во множестве исследований прослеживается взаимосвязь между нарушением настроения и эпилепсией [9, 23, 27, 71]. Говоря об анатомических особенностях при развитии аффективных расстройств, то многими исследователями было показано значение латерализации очага эпилептической активности [24, 42, 46]. Наиболее подвержены депрессии пациенты с фокальной эпилепсией, резистентной к противосудорожной терапии. У пациентов, страдающих височной или лобной эпилепсией [24, 42, 46] распространенность депрессии составляет 19–65%. Во многих исследованиях показано [10, 205], что у мужчин, страдающих эпилепсией, выше риск развития депрессии по сравнению с женщинами. Депрессия у пациентов с эпилепсией характеризуется небольшими половыми различиями, а в общей популяции женщины страдают тяжелой депрессией вдвое чаще мужчин, а легкой депрессией – в 7-8 раз чаще [10, 110, 111, 174]. Когда больные испытывают переживания при парциальном начале

приступа в сохранном сознании, данный факт оказывает неблагоприятное влияние на эмоциональный фон и тем самым способствует развитию стойких депрессивных расстройств. В отличие от парциальных приступов, первично – генерализованные приступы, начинающихся с внезапной утратой сознания, не приносят столь существенного ущерба эмоциональному здоровью, поскольку пациент амнезирует данный факт. Это позволяет рассматривать простые парциальные и вторично-генерализованные приступы как факторы риска для развития депрессивных состояний [10, 42, 46]. Основатель современной научной психиатрии Эмиль Крепелин в начале XX столетия описал и классифицировал аффективные нарушения у пациентов, страдающих эпилепсией. Он полагал, что периодическая дисфория с чувством раздражительности и вспышками ярости – наиболее частое психическое нарушение у больных эпилепсией. Кроме того, дисфорические симптомы могут включать депрессивное настроение, тревогу, головные боли, нарушения сна, крайне редко наблюдается эйфорическое настроение. В последующем большинство исследователей отмечали плеоморфные проявления депрессии, ассоциированной с эпилепсией, и высокую распространенность дисфорических симптомов. В настоящее время существует несколько точек зрения на феноменологию депрессии у лиц, страдающих эпилепсией. Одни исследователи полагают, что депрессия характеризуется эндогенными стигмами, другие же обсуждают реактивную природу депрессии, ассоциированной с эпилепсией. Общеизвестно, что эпилепсия может акцентировать одни симптомы депрессии и подавлять другие, что изменяет клиническую картину депрессии и значительно затрудняет диагностику у этой категории больных. Тем не менее, у части пациентов вполне возможно классифицировать нарушения настроения согласно современным классификациям. По данным О. В. Воробьевой [10], раздражительность с элементами агрессии, направленными вовне и на себя, зачастую служит ядром нарушения настроения. Предположительно именно вследствие влияния современных АЭП дисфорические симптомы в настоящее время являются более продолжительными, а депрессивные симптомы порой выражены сильнее, чем

раздражительность. Большинство авторов считают, что между эпизодами большой депрессии у больных эпилепсией наблюдается дистимия, в клинической картине которой доминирует раздражительность [10]. Общеизвестно, что феноменология депрессии у больных эпилепсией отличается от депрессии, ассоциированной с другими неврологическими заболеваниями, и от первичной депрессии. Множество факторов, влияющих на становление депрессии, можно подразделить на четыре категории: ятрогенные, социальные, генетические и нейрофизиологические. Среди пациентов, получающих лечение от депрессии, приблизительно у трети депрессия индуцирована АЭП. Частично доказанный депрессогенный эффект имеют следующие АЭП: фенобарбитал (ФБ), топирамат (ТПА), вигабатрин, тиагабин и леветирацетам (ЛВТЦ), причем эффект последнего дозозависим. АЭП, обладающие стабилизирующим влиянием на настроение (КБЗ, вальпроаты (ВПА), ламотриджин (ЛМА)), также могут стать причиной депрессии, но значительно реже, чем другие АЭП. По данным разных авторов, в одном случае депрессия развивается при использовании ТПА [8, 10], в других исследованиях [11] было установлено, что при применении ТПА отмечались достоверно более низкие показатели депрессии и агрессии по шкале SCL-90 по сравнению с барбитуратами. Полученные данные указывают на наличие у окскарбазепина (ОКБЗ) антифобического и антиобсессивного эффекта, в отличие от КБЗ, что выгодно отличает препарат и расширяет возможности его применения у женщин при эпилепсии со сниженным фоном настроения [165, 179, 181]. Использование других препаратов не продемонстрировало каких-либо влияний по отношению к психопатологической симптоматике. В последние годы исследования показывают, что серотонинергические механизмы представляют собой общее патогенетическое звено между эпилепсией и депрессией, а введение в схему терапии противоэпилептических препаратов последних поколений производит эффект, подобный эффекту ингибиторов обратного захвата серотонина. В 1999 году Jobe опубликовал гипотезу, а впоследствии — провел исследования, доказывающие, что дефицит серотонина и норадреналина лежит в основе не только депрессивных нарушений, но и эпилепсии. Основным

направлением терапевтической тактики в отношении отдельных аффективных компонентов самого приступа и тесно связанных с ним постиктальных эмоциональных нарушений, является адекватное использование противосудорожных препаратов, обладающих тимолептическим эффектом (КБЗ, ОКБЗ, ВПА, ЛМА), [51, 54, 69]. Ятрогенной причиной психопатологических симптомов у пациентов с эпилепсией может стать феномен “насильственной нормализации” – это психотическое состояние, вызванное нормализацией или значительным улучшением электроэнцефалограммы. После выявления депрессии у пациента с эпилепсией пересматриваются вопросы назначения АЭП [10]. Существует общее мнение, что препаратами выбора для лечения депрессии у больных эпилепсией должны стать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Преимущества СИОЗС в эпилептологии обеспечивают низкий проконвульсивный эффект, отсутствие фатальных последствий передозировки, благоприятный профиль переносимости и минимальное фармакокинетическое взаимодействие с АЭП. Трициклические антидепрессанты применяются в крайних случаях (препараты третьей очереди), [51].

1.4. Принципы терапии и наблюдения за больными эпилепсией.

Эпилепсия – заболевание, требующее длительной, многолетней (не менее 2 лет после прекращения припадков) терапии, которая имеет огромное значение для здоровья и качества жизни больного [120, 213]. Эффект лечения эпилепсии в большинстве случаев очевиден [212]. Принципы лечения эпилепсии разрабатывали выдающиеся ученые Lennox, Janz, Doose [211], а в нашей стране – П.М. Сараджишвили и В.А. Карлов. Обоснованная концепция лечения эпилепсии сложилась в 50-е годы XX века. Она включает в себя следующие положения: адекватное начало лечения; индивидуальность; комплексность; преемственность; непрерывность; длительность. Принцип лечения эпилепсии должен исходить из клинической формы заболевания и типа припадков [185, 188]. В основе лечения больных эпилепсией лежит фармакотерапия, цель которой состоит в предотвращении припадков без воздействия на нормальный ход процессов

мышления, без отрицательных системных эффектов с обеспечением постоянной адекватной концентрации АЭП в крови [194, 199, 200, 201, 202]. Если данной цели достичь не удастся, необходимой задачей является снижение частоты приступов и/или тяжести клинических проявлений до возможного минимума [101, 187]. Достичь контроля эпилептических припадков удается у 70-80 % больных [21, 45, 181]. По данным большинства авторов у 60-80% пациентов удается достигнуть медикаментозной ремиссии [59, 174, 179]. В стратегии лечения эпилепсии приоритетом является не припадок, не болезнь, а больной, а целью — улучшение качества жизни пациента [64]. До появления современных АЭП ремиссии эпилепсии отмечались лишь в 30%, что соответствует частоте спонтанных ремиссий при эпилепсии, которая составляет 35-57%. Последнее десятилетие оказалось непревзойденным по количеству новых АЭП [194]. За последние годы были изобретены эффективные АЭП – габапентин, ЛМА, фелбамат, ТПА, тиагабин, ЛВТЦ, ОКЗБ, вигабатрин, зонисамид, перампанел [1, 176, 184, 186, 189]. Это существенно расширило возможности медикаментозной терапии эпилепсии, однако и породило ряд новых проблем, главная из которых – лекарственное взаимодействие: индукция или, наоборот, ингибирование одного препарата другим, стимулирующий, аддитивный, позитивный и негативный эффекты взаимодействия [188]. Большинство из разработанных АЭП разрешено к применению в РФ. Таким образом, существует основа для достижения адекватного уровня ремиссии у больных эпилепсией. Необходимо помнить, что неблагоприятные эффекты действия АЭП могут превышать действие устранения или существенного урежения припадков и ухудшать качество жизни больного [5, 172, 189]. Некоторые АЭП, такие как ФТ, имеют нелинейную зависимость между указанными показателями, в связи с чем, после достижения равновесной концентрации в крови даже небольшое увеличение дозы препарата может вести к скачкообразному возрастанию уровня препарата и соответственно – к токсическим эффектам [96, 97, 191, 193]. В ряде случаев большое значение могут иметь результаты мониторинга уровня АЭП в крови, что относится, прежде всего, к ФТ, КБЗ, этосуксимиду и ФБ [165]. У бензодиазепинов, ацетазоламида,

гексамидина уровень в крови не является определяющим фактором их эффективности и они не требуют мониторинга, но при достижении равновесного состояния показатели концентрации могут меняться даже на протяжении суток. Поэтому их определение следует проводить в одно и то же время, обычно утром до приема АЭП и через час после приема. Со временем этот показатель у некоторых АЭП может меняться из-за индукции микросомальных ферментов печени и самоиндукции [103, 133, 164]. Практической целью лечащего врача является достижение оптимального баланса между максимальным терапевтическим эффектом и минимальным токсическим. В целом взаимодействие АЭП включает сложные механизмы, и даже при минимальном уровне в сыворотке крови реакции могут быть непредсказуемыми [112, 163]. Токсический эффект АЭП повышается при полипрагмазии, хотя аддитивный терапевтический эффект может отсутствовать. В настоящее время показано, что монотерапия эффективна примерно у 60-65% больных эпилепсией, политерапия двумя препаратами максимум у 10%, тремя препаратами – у 5%. Монотерапия имеет важное преимущество: токсические проявления АЭП наблюдаются реже; в случаях отсутствия эффекта или выраженных симптомов побочных действий, не устраняемых снижением доз, можно заменить препарат на другой. Политерапия была введена из соображений, что суммарные терапевтические эффекты, даже при меньших дозах АЭП, могут превышать эффективность каждого из них в отдельности. Однако в действительности оказалось, что суммируются в большей степени токсические эффекты, и конечный результат непредсказуем; при значительных дозах АЭП может наступить обострение заболевания, усилить тератогенное действие у беременных [23, 35, 157]. При развитии симптома интоксикации врач обычно не знает, какой препарат сыграл в этом главную роль, вследствие чего изменение схемы лечения представляет трудную задачу. Начинают лечение с минимальной терапевтической дозы, при недостаточной эффективности ее постепенно увеличивают под контролем концентрации препарата в крови (в России доступно измерение концентрации ВПА, КБЗ и барбитуратов) до максимально переносимой дозы. При неэффективности двух

курсов монотерапии начинают лечение двумя АЭП. Однако правильная постановка диагноза и назначение адекватного лечения – лишь первый этап терапии. По данным разных авторов [54, 147], до 40% пациентов не принимают препараты в назначенной дозе, пропускают их прием либо вообще отказываются от терапии. Поэтому первоочередной задачей является мотивация пациента на регулярный прием АЭП, а также на соблюдение режима сна, избегание провоцирующих приступ факторов (например, мелькания света на дискотеках). Чтобы повысить приверженность пациентов лечению, сокращают частоту приема препаратов (двукратный прием лучше, чем трехкратный), а также вырабатывают удобный стереотип приема, привязанный к любой регулярной активности (еда, прогулки, телепередачи и т.д.). В случае сохраняющейся фармакорезистентности необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности хирургического лечения эпилепсии [76, 113, 102, 121, 122]. У пациентов с несколькими приступами в месяц оценить эффект курса АЭП можно уже через 2-3 месяца, а на оценку фармакорезистентности потребуется не более 2 лет [145]. Критерии фармакорезистентности, по данным Международной противоэпилептической лиги: более 2 приступов в год, несмотря на терапию 2 базовыми препаратами и 1 современным препаратом в монотерапии или комбинации. Неправильно выбранный препарат не только не окажет положительного влияния, но может вызвать учащение, утяжеление или появление нового типа приступов, затянув процесс лечения и подорвав на самом начальном и ответственном этапе веру в успех у больного и врача [141, 142]. Из препаратов второго поколения эффективным при всех формах эпилепсий и припадков является ВПА. Исходя из этого, большинство западных специалистов используют ВПА при всех формах эпилепсии как препарат первого выбора [106, 109]. Диктуется это в большой степени тем, что из-за широкой распространенности болезни лечение эпилепсии становится во все большей степени задачей врача общей практики, к которому больной в первую очередь и обращается [76, 134]. Поскольку такой врач не владеет в полном объеме знаниями по эпилептологии и неврологии, оптимальным выбором в такой ситуации является назначение препарата, который с большой

вероятностью поможет при любой эпилепсии. К новым АЭП относятся фелбамат, ОКБЗ, ремасемид, стрипентол, зонизамид, ретигабин, ЛВТЦ, лоракрезол, лакосамид, перампанел, прегабалин и др [74, 76, 92, 95, 106, 108, 124, 126, 127, 128, 133, 143]. Необходимо помнить, что основные проявления эпилепсии – эпилептические припадки – являются относительно редким и краткосрочным событием. В этих условиях неоценимое значение имеет ЭЭГ, дающая возможность изучать лежащие в основе эпилепсии, а также происходящие в процессе лечения нейродинамические события в мозге [57, 87, 94, 207]. Фармако-электроэнцефалография (ФЭЭГ) позволяет отслеживать все основные стороны действия АЭП: нейротоксичность, влияние на интериктальное функционирование мозга и на сам эпилептический процесс. Наиболее важный аспект применения ФЭЭГ в эпилептологии – выбор препарата, подбор дозы и отслеживание процесса лечения. ВПА, ЛВТЦ, ЛМА уже на субтерапевтических дозах подавляют эпилептическую активность и тем самым на самом раннем этапе позволяют убедиться в правильности выбора АЭП, а отслеживание динамики ЭЭГ в процессе лечения позволяет точно подобрать дозу АЭП и в случае успеха более уверенно решать вопрос о возможности безмедикаментозной ремиссии [103, 148, 2010]. Известный эффект утяжеления эпилептической активности блокаторами натриевых каналов (КБЗ, ОКБЗ, ФТ) позволяет с помощью ФЭЭГ заранее предвидеть и избежать возможность утяжеления абсансной, миоклонической и фокальной идиопатической эпилепсии. При эпилептических энцефалопатиях ФЭЭГ является единственным методом начальной оценки правильности и эффективности лечения [19, 26, 104, 135, 139, 140, 173]. В этой связи актуально исследование новых препаратов [77, 79, 80, 137, 138, 152, 155, 156, 159, 206]. В частности, имеются предварительные данные о хорошей корреляции между подавлением прегабалином, эпилептической активности и уменьшением числа припадков [91, 110]. По Сидоренко К.В. и Даренской Е.Ю., [82], лечение эпилепсии в Республике Бурятия отличается от международных стандартов низкой частотой применения современных противоэпилептических препаратов выбора (менее 20%) и, соответственно, низкой эффективностью, а по данным

Магомедовой А.Х. [63], пациентам в Республике Дагестан чаще назначались барбитураты и реже новые АЭП. В настоящее время существует несколько проблем, связанных с АЭП в РФ. Проблемы лекарственного обеспечения включают проблемы льготного обеспечения АЭП. Часто врачи вынуждены начинать подбор терапии не с оптимальных для конкретного больного, а двигаться в предписанном органом управления здравоохранением региона порядке – от дешевых препаратов к более дорогим. Существует различная доступность АЭП в РФ, сохраняется ненадежность лекарственного обеспечения необходимыми АЭП аптечных сетей, отсутствует ряд АЭП нового поколения в РФ, преимущественно необходимых для лечения некоторых форм эпилепсии как у детей, так и у взрослых, сохраняется недостаточность лекарственных форм АЭП в РФ [8, 18, 70, 100, 213, 215]. По данным Мильчаковой Л.Е.[66], наиболее часто выписываемые препараты в РФ – КБЗ, ВПА и ФБ, как в моно, так и политерапии. В случаях политерапии в некоторых субъектах РФ ФБ получали более 70% пациентов, ВПА – 40%, КБЗ – 89%. В ряде случаев, АЭП второго поколения применялись в низких дозах [70, 100]. По сравнению с другими странами, Россия имеет относительно ограниченный список терапевтических средств лечения эпилепсии и весьма скромные финансовые возможности. Врачи выписывают в основном АЭП I – барбитураты (55,9% больных), КБЗ (27,8%), ВПА (8,1%), клоназепам (3,2%), ФТ (3,1%) и изредка ЛМА (1%). Комбинированная терапия пока является главным подходом в лечении эпилепсии в России: два или более традиционных АЭП, (в среднем 1-3 препарата), включая барбитураты, КБЗ, ВПА, клоназепам или ФТ могут быть назначены в начале лечения. Однако сейчас появилась возможность перейти на монотерапию как АЭП I, так и АЭП II. Из АЭП II только ЛМА, ТПА, габапентин и ЛВТГ, лакосамид, перампанел в настоящее время можно купить в аптечной сети, хотя они используются чаще как дополнение к терапии первой и второй линии [38, 105, 176, 190].

Таким образом, в настоящем мире проблема эпилепсии актуальна как никогда – заболевание имеет огромное значение, в связи с его высокой

распространенностью, социальной значимостью и важными экономическими аспектами. Кроме того, эпилепсия универсальна и встречается повсеместно у людей разных рас и национальностей; однако ее эпидемиологические показатели существенно различаются в разных исследуемых популяциях. Чтобы добиться максимально возможного контроля над данным заболеванием, необходимо использовать биопсихосоциально обоснованные медикаментозные и нелекарственные подходы к ведению эпилепсии. В данном контексте именно улучшение КЖ и дестигматизация являются стратегической задачей лечения людей с эпилепсией. Общепринятой для эпилептологов всего мира является современная классификация "эпилепсий, эпилептических синдромов и ассоциированных с приступами заболеваний", принятая Международной Лигой по борьбе с эпилепсией в октябре 1989 года в Нью-Дели. Классификация эпилептических синдромов базируется на принципах локализации, этиологии, возрасте дебюта приступов, видах приступов, определяющей клиническую картину синдрома, особенностей течения и прогноза. Классификация по принципу этиологии подразделяет все эпилептические синдромы на симптоматические, идиопатические и криптогенные (вероятно симптоматические). В литературе хорошо освещены вопросы клиники и лечения эпилепсии в целом, однако, вопросы эпидемиологии, диагностики заболевания, качества жизни, когнитивные и эмоциональные аспекты, возможности лечения с учетом особенностей отдельных регионов Российской Федерации изучены недостаточно. Комплексное изучение этих проблем позволит предложить систему мероприятий, направленных на совершенствование профилактики заболевания, улучшение качества жизни, организации неврологической помощи людям, страдающим эпилепсией, в том числе проживающих на территории, имеющей свои климато-географические особенности. Все вышеизложенное обусловило актуальность данного научного исследования и определило его цель.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика объекта исследования

На территории Республики Коми на начало 2016 года проживает 856831 человек (рис. 2.1), в том числе в городах – 667115 человек, в сельской местности – 189516 человек. Плотность населения – 2.04 чел./км². Лица мужского пола составляют 404376, женского 452455. Число лиц трудоспособного возраста составляет в целом по республике 505430 человек, в том числе мужчин 269211, женщин 236219. Необходимо отметить, что ежегодно численность населения снижается (рис. 1).

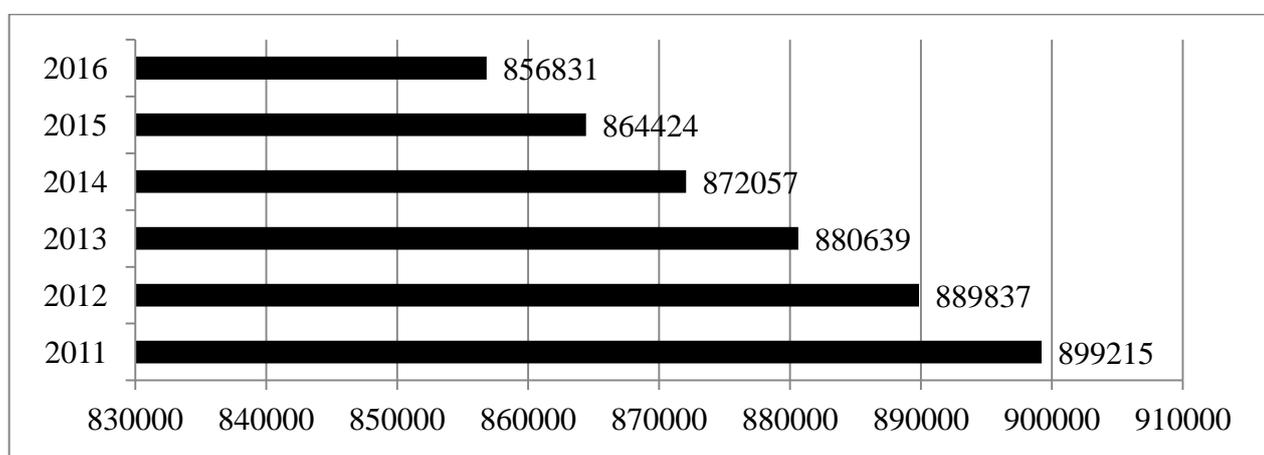


Рис. 1 Половозрастная численность постоянного населения (на начало года) Республики Коми, человек

Заболеваемость эпилепсией среди взрослых в Республике Коми составила 24,7 на 100 тыс. взрослого населения, распространенность эпилепсией среди взрослых в Республике Коми составила 3,87 на 1000 населения, занимая в структуре неврологической заболеваемости одно из первых мест, превышая аналогичные показатели РФ (16; 1,95). По данным регистра эпилептологического центра, наблюдается рост заболеваемости эпилепсии на 1000 населения в общей популяции за период 2008–2015 гг (рис. 2).

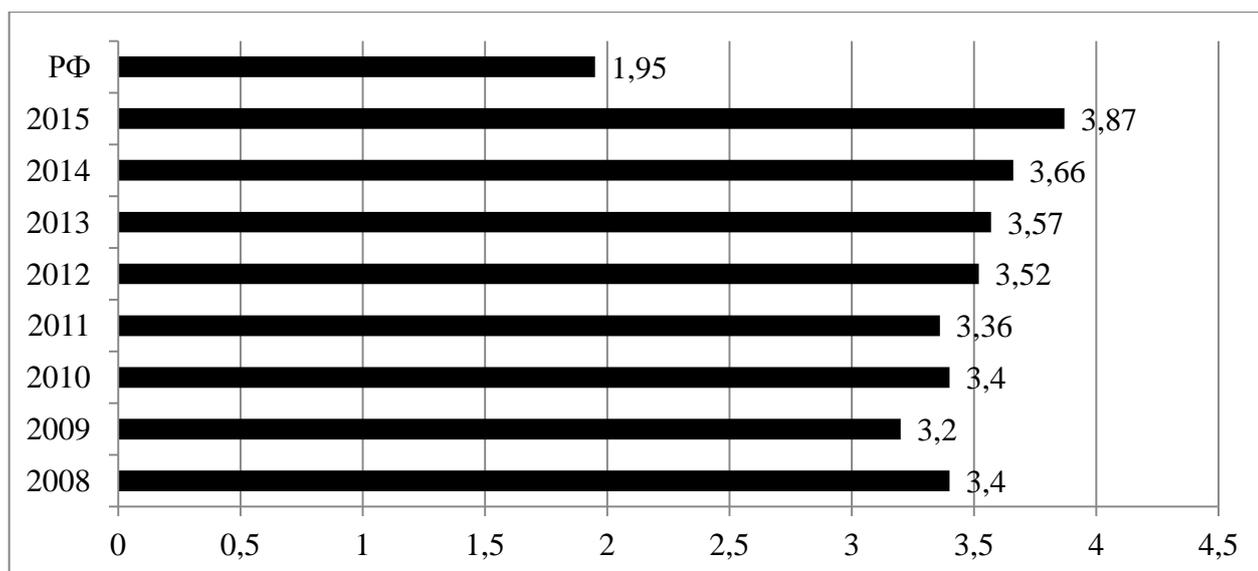


Рис.2 Динамика заболеваемости эпилепсией и эпилептическим статусом на 1000 населения за 2008-2015 гг.

Особенностью Республики Коми является большая протяженность с юго-запада на северо-восток – 1275 км, с запада на восток – 695 км, больше расстояние между заселенными территориями, труднодоступность некоторых населенных пунктов, (отсутствие дорог, наличие только вертолетного сообщения), долгой зимой, низкой температурой воздуха зимой (до -50°C), коротким световым днем, наличием полярных суток за полярным кругом. Погодно-климатические условия оказывают влияние на физиологию человека, а также на течение многих заболеваний, в том числе эпилепсию.

На учете в Эпилептологическом центре на 2015 год состоит 3343 пациента с эпилепсией, симптоматическая эпилепсия составила 50% пациентов, криптогенная эпилепсия 39%, идиопатическая эпилепсия 10%, однократный ГСП составил 1% обследованных пациентов. У эпилептолога наблюдается 53% пациентов мужского пола и 47% пациентов женского пола, 67,3% неработающих пациентов. Большинство пациентов с эпилепсией в Республике Коми являются городскими жителями – 78% пациентов, 81% проживает в южных районах.

Комплексное обследование больных проводилось в неврологическом и нейрохирургическом отделениях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Коми (ГБУЗ РК) «Коми республиканская

больница». Также в неврологическом и нейрохирургическом отделениях ГБУЗ РК «Городская больница Эжвинского района города Сыктывкара», терапевтическом отделении ГБУЗ РК «Сыктывдинская ЦРБ». Обследование больных проводилось в Эпилептологическом центре, расположенном на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Республики Коми (ГАУЗ РК) «Консультативно-диагностический центр».

Методом поперечного исследования нами проанализированы данные Регистра эпилептологического центра за 2006 - 2015 года – 9560 случаев обращения в эпилептологический центр.

Нами проведен анализ состояния взрослых пациентов с эпилепсией, проживающих в Республике Коми и получающих терапию ВПА, которым установлена группа инвалидности и методом сплошного исследования были изучены данные за период с 2006 по 2009 год. На момент исследования в Регистр эпилептологического центра было внесено 872 пациента, которые получали терапию ВПА. В этой изучаемой группе инвалидность была установлена 312 пациентам. Анализ данных регистра показал, что пациенты с инвалидностью составляют 36% от общего числа пациентов, получающих ВПА.

Также были изучены данные всех пациентов с симптоматической эпилепсией (143 случая), госпитализированных в отделения неврологии и нейрохирургии ГБУЗ РК «Коми республиканская больница», отделения неотложной неврологии и нейрохирургии ГБУЗ РК «Городской больницы Эжвинского района г. Сыктывкара», терапевтическое отделение ГБУЗ РК «Сыктывдинская ЦРБ» в течение одного года. Оценивались результаты клинического наблюдения, лабораторного и инструментального обследования пациентов. Критерием исключения было наличие выраженных когнитивных нарушений и грубых афатических расстройств, отсутствие в анамнезе эпилептического статуса. Все пациенты были жителями Республики Коми. Средний возраст осмотренных пациентов с симптоматической эпилепсией составил $34,6 \pm 12,3$ лет. Гендерный индекс – 1,8:1. Возраст дебюта симптоматической эпилепсии составил $25,5 \pm 14,8$.

В данном исследовании рассматривались пациенты с симптоматической эпилепсией, этиологическим фактором которой являлись: ЧМТ, последствия оперативного вмешательства по поводу объемного образования головного мозга, последствия перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), нейроинфекций, последствия токсических поражений головного мозга, последствия клинической смерти. Из исследования были исключены пациенты с объемными образованиями головного мозга в развитии, в том числе – из-за некорректности сопоставления данных об этих пациентах, с активным процессом, который мог повлиять на когнитивную и эмоциональную сферу, с остальными. Кроме того, большинство авторов относят развивающиеся на фоне персистирующей опухоли судороги к спровоцированным судорогам, которые часто регрессируют после удаления опухоли.

2.2. Методы исследования

Клинико-anamнестический метод исследования включал изучение жалоб, историю развития заболевания, неврологического статуса, электроэнцефалографию, нейровизуализацию (компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга). Используемые в работе методы отражены в общей схеме методов исследования (см. табл.1).

Таблица 1. Общая схема методов обследования

Вид обследования	Методы обследования
Эпидемиологическое	Данные сплошного обследования, выборочные обследования.
Клиническое	Сбор жалоб и анамнеза. Обследование соматического статуса. Исследование неврологического статуса.
Оценочные шкалы	Исследование когнитивных функций: - шкала оценки психического статуса (MMSE);

Продолжение таблицы 1. Общая схема методов обследования

Оценочные шкалы	<ul style="list-style-type: none"> - методика «исключение лишнего»; - определение устойчивости внимания и динамики работоспособности – тест Шульте; - кратковременная память по Лурия. <p>Исследование эмоционального статуса:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оценка уровня депрессии при помощи опросника CES-D; - Оценка уровня тревоги по шкале тревоги J.Taylor; - Оценка агрессии по шкале открыто проявляемой агрессии Юдовского (OASCL). <p>Оценка качества жизни при помощи шкалы QOLIE-31.</p> <p>Оценка качества сна по шкале оценки качества сна – SQS.</p>
Общеклиническое	Клинический анализ крови и мочи.
Общеклиническое	Биохимическое исследование крови.
Инструментальное	<p>ЭЭГ.</p> <p>МРТ и/или КТ головного мозга.</p>
Оценка достоверности результатов	Методы статистической обработки результатов с помощью программы BIOSTAT.

Клинико-неврологическое обследование больных строилось на основе тщательного изучения и систематизации жалоб, анамнеза заболевания и жизни, наследственного анамнеза, оценки соматического статуса, исследования нервной системы с выявлением неврологической симптоматики. При неврологическом обследовании учитывалось состояние черепно-мозговой иннервации, мышечного тонуса, симметричность глубоких рефлексов, наличие патологических рефлексов,

парезов. Исследовалась поверхностная и глубокая чувствительность, координаторные нарушения, менингеальные знаки, тазовые функции.

Для оценки тяжести когнитивных нарушений и оценки простейших психических функций применялись методики: тест MMSE, исключение лишнего, тест Шульте, методики исследования кратковременной памяти. Для оценки тяжести эмоциональных нарушений использовались опросник депрессии CES-D, шкала тревоги J.Taylor, шкала открыто проявляемой агрессии Юдовского (OASCL). Также оценивалось качество жизни пациентов с эпилепсией при помощи шкалы QOLIE-31 и оценивался сон с помощью шкалы оценки качества сна – SQS.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE – Mini-Mental State Examination). Данная методика использована для обобщенной оценки состояния когнитивных функций у наших пациентов. Пациенту последовательно предлагалось выполнить 9 заданий теста, направленных на оценку разных сторон психической деятельности. Подсчет результатов ведется в баллах. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

Результаты интерпретируют следующим образом:

28-30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24-27 баллов – преддементные когнитивные нарушения;

20-23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0-10 баллов – тяжелая деменция.

Методика «Исключение лишнего». Исследование способности к обобщению и абстрагированию и умение выделять существенные признаки проводилось при помощи методики «Исключение лишнего». Испытуемому предъявляют бланк и говорят: «Здесь в каждой строке написано пять слов, из которых четыре можно объединить в одну группу и дать ей название, а одно слово к этой группе не относится. Его нужно найти и исключить (вычеркнуть).

Исследователь вместе с испытуемым решает и разбирает первое задание. Остальные испытуемый по мере возможности разбирает самостоятельно. Если он испытывает затруднения, исследователь задает ему наводящий вопрос.

В протоколе записывают номер карточки, название предмета, который испытуемый исключил, слово или выражение, при помощи которого он обозначил остальные три. Также записываются объяснения, все вопросы, которые ему были заданы, и его ответы (таблица 2).

Таблица 2. Обработка и интерпретация результатов теста «Исключение лишнего»

Число баллов		Характеристика решения задач
I	II	Испытуемый правильно и самостоятельно называет родовое понятие для обозначения:
5	-	объединяемых в одну группу предметов (слов);
-	5	«лишнего» предмета (слова).
		Сначала родовое понятие называет неправильно, потом сам исправляет ошибку:
4	-	для обозначения предметов (слов) объединенных в одну группу;
-	4	для обозначения «лишнего» предмета (слова).
		Самостоятельно дает описательную характеристику родового понятия для обозначения:
2,5	-	объединяемых в одну группу предметов (слов);
-	2,5	«лишнего» предмета (слова).
		То же, но с помощью исследователя для обозначения:
1	-	предметов (слов) объединенных в одну группу;
-	1	«лишнего» предмета (слова).
		Не может определить родовое понятие и не умеет использовать помощь для обозначения:
0	-	предметов (слов) объединенных в одну группу;

Продолжение таблицы 2. Обработка и интерпретация результатов теста
«Исключение лишнего»

0	-	предметов (слов) объединенных в одну группу;
-	0	«лишнего» предмета (слова)
		Сначала родовое понятие называет неправильно, потом сам исправляет ошибку:
4	-	для обозначения предметов (слов) объединенных в одну группу;
-	4	для обозначения «лишнего» предмета (слова).
		Самостоятельно дает описательную характеристику
		родового понятия для обозначения:
2,5	-	объединяемых в одну группу предметов (слов);
-	2,5	«лишнего» предмета (слова).
		То же, но с помощью исследователя для обозначения:
1	-	предметов (слов) объединенных в одну группу;
-	1	«лишнего» предмета (слова).
		Не может определить родовое понятие и не умеет использовать помощь для обозначения:
0	-	предметов (слов) объединенных в одну группу;
-	0	«лишнего» предмета (слова)

Если испытуемый справляется с первыми тремя-четырьмя заданиями и ошибается по мере их усложнения, или верно решает задание, но не может объяснить свое решение, подобрать название группе предметов, то можно сделать вывод о его интеллектуальной недостаточности.

Если испытуемый объясняет причину объединения предметов в одну группу не по их родовым или категориальным признакам, а по ситуационным критериям (то есть придумывает ситуацию, в которой как-то участвуют все предметы), то это показатель конкретного мышления, неумения строить

обобщения по существенным признакам. Если пациент правильно выполняет все задания, то способность к обобщению и абстрагированию у него не нарушена.

Тест Шульте. Исследование устойчивости внимания и динамики работоспособности проводилось при помощи методики «Таблицы Шульте». Пациенту поочередно предлагается пять таблиц, на которых в произвольном порядке расположены числа от 1 до 25. Пациент должен отыскивать, называть и показывать цифры в порядке их возрастания. Проба повторяется с пятью таблицами. Основные показатели – время выполнения и количество ошибок в каждой таблице. С помощью теста считали показатели времени вработывания и психической устойчивости.

Основной показатель – время выполнения, а так же количество ошибок отдельно по каждой таблице. По результатам выполнения каждой таблицы может быть построена "кривая истощаемости (утомляемости)", отражающая устойчивость внимания и работоспособность в динамике.

С помощью этого теста вычисляют такие показатели, как: эффективность работы (ЭР), степень вработываемости (ВР), психическая устойчивость (ПУ).

Эффективность работы (ЭР) вычисляется по формуле:

$ЭР = (T_1 + T_2 + T_3 + T_4 + T_5) / 5$, где T_i – время работы с i -той таблицей.

Степень вработываемости (ВР) вычисляется по формуле:

$ВР = T_1 / ЭР$. Результат меньше 1,0 – показатель хорошей вработываемости, соответственно, чем выше 1,0 данный показатель, тем больше испытуемому требуется подготовка к основной работе.

Психическая устойчивость (ПУ) вычисляется по формуле:

$ПУ = T_4 / ЭР$. Показатель результата меньше 1,0 говорит о хорошей психической устойчивости, соответственно, чем выше данный показатель, тем хуже психическая устойчивость испытуемого к выполнению заданий.

Методика определения кратковременной памяти. Для определения объема кратковременной зрительной памяти испытуемые должны запомнить, а затем воспроизвести максимальное количество чисел из предъявляемой им таблицы. Пациенту предлагается таблица с числами, где пациент должен постараться за 20 секунд запомнить и потом записать как можно большее количество чисел.

По количеству правильно воспроизведенных чисел производится оценка кратковременной зрительной памяти. Максимальное количество информации, которое может храниться в кратковременной, иначе – оперативной памяти – 10 единиц материала. Средний уровень: 6 – 7 единиц.

Международный опросник по изучению депрессии (CES-D – Center of Epidemiological studies of USA-Depression). В качестве скринингового инструмента для выявления у пациентов депрессивного расстройства нами использовался опросник CES-D. На сегодняшний день это один из наиболее часто используемых опросников в мире для проведения исследований по депрессии. Опросник включает 20 вопросов, касающихся самочувствия, активности, эмоционального состояния в течение последнего месяца. На каждый вопрос предлагаются 4 варианта ответа: крайне редко или никогда; иногда; значительную часть времени; практически всё время. Ответы оценивались в баллах от 0 до 3 соответственно, результаты получали путем простой суммации баллов.

Если пациент набирал 19 и более баллов, то констатировалось наличие депрессивного расстройства, причем 19-25 баллов соответствуют легкому депрессивному расстройству, 26 и более баллов – выраженной депрессии.

Личностная шкала проявлений тревоги (J.Taylor). Опросник был предложен J.Taylor и предназначен для измерения уровня тревожности. Опросник состоит из 50 утверждений, на которые следует дать ответ "да" или "нет". Оценка результатов исследования по опроснику производится путем подсчета количества ответов обследуемого, свидетельствующих о тревожности. Каждый ответ "да" на высказывания 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32,

33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 и ответ "нет" на высказывания 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 оценивается в 1 балл.

Суммарная оценка:

40-50 баллов рассматривается как показатель очень высокого уровня тревоги;

20-40 баллов свидетельствуют о высоком уровне тревоги;

15-25 баллов – о среднем (с тенденцией к высокому) уровне;

5-15 баллов – о среднем (с тенденцией к низкому) уровне;

0-5 баллов – о низком уровне тревоги.

Шкала открыто проявляемой агрессии Юдовского (OASCL). Данная шкала помогает выявить признаки агрессивности у исследуемого пациента, оценивая вербальную агрессию, физическую агрессию по отношению к себе, к предметам и направленную на окружающих. Четыре раздела оцениваются от 0 до 4 баллов, затем баллы суммируются. Уровень агрессии будет тем выше, чем больше баллов набирает пациент. Максимум можно набрать 16 баллов.

Шкала качества жизни пациентов с эпилепсией (QOLIE-31 – Quality of life in epilepsy 31) представляет собой опросник, включающий в себя 31 вопрос. Эти вопросы предлагают оценить разные показатели качества жизни. Шкала качества жизни изучает такие параметры как: самочувствие, нервное напряжение, эмоциональный фон, личное отношение к приступам, к приему противоэпилептических препаратов. Данный опросник позволяет индивидуально подходить к вопросам ведения, реабилитации каждого пациента с эпилепсией.

Шкала оценки качества сна – SQS (SLEEP QUALITY SCALE). В опроснике 17 вопросов, четыре варианта ответа: никогда, иногда, часто, почти всегда. Ответ никогда = 0 балла, иногда = 1 балл, часто = 2 балла, почти всегда = 3 балла.

Наличие инсомнии определяется свыше 9 баллов, а также оценка в 3 балла по отдельному клиническому симптому.

Всем пациентам проводилась оценка инструментальных методов исследования, таких как ЭЭГ, КТ, МРТ, которые позволяют выявить:

патологический процесс, определить этиологический и синдромальный диагноз, прогноз и тактику лечения, уточнить границы предполагаемой зоны оперативного вмешательства.

ЭЭГ – это метод прямого отображения функциональной активности центральной нервной системы, основанный на регистрации электрических потенциалов головного мозга и являющийся результатом суммации и фильтрации элементарных процессов, протекающих на уровне нейронов головного мозга. Противопоказаний для проведения ЭЭГ не существует. Международной федерацией электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии рекомендована ЭЭГ с расположением электродов по Международной системе "10-20", где расположение электродов определяется следующим образом: линия, соединяющая переносицу (назион) и затылочный бугор (инион), делится на 10 равных отрезков. Первый и последний электроды накладывают на расстоянии, соответствующем 10 % общей длины линии, от иниона или назиона. От первого электрода на расстоянии, соответствующем 20 % общей длины линии, накладывается другой электрод и т. д. Базовая ЭЭГ должна содержать в себе, по крайней мере, 20 минут технически пригодной к расшифровке записи. Основными видами активности электроэнцефалограммы являются Альфа-активность, Бета-активность, Мю-активность, Тета-активность, Дельта-активность, эпилептическая активность. Альфа-активность выявляется при проведении ЭЭГ в состоянии пассивного бодрствования и представляет собой синусоидальные колебания частотой 8-13 Гц и амплитудой 40-100 мкВ. Альфа-активность зрелого мозга обычно модулирована в веретена и преобладает преимущественно в затылочных областях (связана с функционированием зрительного анализатора). Бета-активность представляет собой колебания частотой 14-40 Гц и амплитудой до 15-20 мкВ. Выявляется преимущественно в передних отделах головного мозга во время активного бодрствования. В структуре бета-активности выделяют низкочастотную (с частотой до 22-24 Гц) и высокочастотную (с частотой более 22-24 Гц) активность. Некоторые авторы в структуре бета-активности выделяют гамма-активность, или высокочастотные

бета-активность с частотой 40-70 Гц и амплитудой до 5-7 мкВ. Мю-активность выявляется в центральных областях головного мозга с преобладанием в области роландической борозды (связана с проприоцептивной чувствительностью). По частоте и амплитуде соответствует альфа-активности, но имеет характерную аркоподобную форму. Тета-активность является медленноволновой активностью частотой 4-7 Гц различной амплитуды. Тета-активность усиливается при эмоциональном возбуждении и во время сна. Появление активности на ЭЭГ в другие промежутки времени свидетельствует о снижении уровня функциональной активности коры и всего мозга в целом. Дельта-активность является медленноволновой активностью частотой 1-3 Гц различной амплитуды, наиболее выраженная во время сна. Появление активности на ЭЭГ в другие промежутки времени свидетельствует о снижении уровня функциональной активности коры и всего мозга в целом. При регистрации ЭЭГ проводятся стандартные функциональные пробы, применяемые для оценки степени и характера реактивности корковых и подкорковых структур мозга: открывание глаз, ритмические световые мелькания, звуковые и вестибулярные раздражения, гипервентиляция, пережатие магистральных сосудов, фармакологические воздействия, психологические тесты и некоторые другие. Проба "открыть-закрыть глаза" проводится обычно длительностью около 3 секунд с интервалами между последовательными пробами от 5 до 10 секунд. В норме при открывании глаз происходит подавление альфа-активности и усиление бета-активности. При закрывании глаз повышается индекс, амплитуда и регулярность альфа-активности. Латентный период ответа при открытых и закрытых глазах варьирует от 0,01-0,03 секунд и 0,4-1 секунды соответственно. При проведении пробы с гипервентиляцией пациенту необходимо дышать редкими, глубокими вдохами и выдохами в течение 2-3 минут, иногда дольше. Эффект гиперсинхронизации ЭЭГ в процессе гипервентиляции выражен тем отчетливее, чем моложе обследуемый. В норме такая гипервентиляция у взрослых людей не вызывает особых изменений ЭЭГ или иногда приводит к увеличению процентного вклада альфа ритма в суммарную электрическую активность и амплитуды альфа-активности. При

оценке реакции на гипервентиляционную пробу следует учитывать степень и характер изменений, время их появления после начала гипервентиляции и длительность их сохранения после окончания пробы. При стандартной методике ритмической фотостимуляции пациенту предъявляются световые вспышки различной частоты. Лампа располагается в 30 см от пациента, приглушенное освещение в помещении. Рекомендуется длительность стимуляции на каждой частоте 10 секунд, с паузами 7-10 и более секунд между разными частотами. Поскольку закрытие глаз может являться фактором, провоцирующим эпилептическую активность, стимуляция выполняется как с закрытыми, так и открытыми глазами – начиная стимуляцию на каждой частоте с открытыми глазами, примерно через 5 секунд пациент должен закрыть глаза. В ЭЭГ при фотостимуляции могут отмечаться: падение амплитуды основного (затылочного) ритма, усвоение ритма фотостимуляции, фотомиоклонический ответ («фотомиоклонии», «орбитальный фотомиоклонус») проявляется в виде полиспайков, которые возникают синхронно со световыми вспышками, отражают ритмические подергивания мышц в области лба, лица, век. Фоностимуляция – стимуляция звуковыми волнами определенной высоты и интенсивности, обычно 20 Гц-16 кГц. Проба имеет ограниченное применение и эффективна для провокации активности при некоторых формах аудиогенной эпилепсии. Среди эпилептической активности, выявляемой при проведении ЭЭГ, выделяют: спайки, острые волны, комплексы спайк - медленная волна, комплексы острая волна - медленная волна, их многочисленные комбинации (множественные спайки с последующими медленными волнами).

КТ – это послойное рентгенологическое исследование, основанное на компьютерной реконструкции изображения, получаемого при круговом сканировании объекта узким пучком рентгеновского излучения. Принцип работы КТ основывается на круговом просвечивании исследуемой области тонким пучком рентгеновских лучей перпендикулярным оси тела, регистрации ослабленного излучения с противоположной стороны системой детекторов и преобразование его в электрические сигналы: проходя через тело человека,

рентгеновские лучи поглощаются различными тканями в разной степени. Затем X-лучи попадают на специальную чувствительную матрицу, данные с которой считываются компьютером. Томограф позволяет получить четкое изображение нескольких срезов тела, а компьютер обрабатывает снимки в очень качественное объемное, трехмерное изображение, которое позволяет увидеть в подробностях топографию органов пациента, локализацию, протяженность и характер очагов заболеваний, их взаимосвязь с окружающими тканями. КТ дает высокую тканевую разрешающую способность – позволяет оценить изменение коэффициент ослабления излучения в пределах 0,5% (в обычной рентгенографии – 10-20%). При КТ-исследовании отсутствует наложение органов и тканей – нет закрытых зон, также оценивается соотношение органов исследуемой области, а пакет прикладных программ для обработки полученного цифрового изображения позволяет получить дополнительную информацию. КТ проводилась с дифференциально-диагностической целью и для определения изменений вещества головного мозга на аппарате фирмы GENERAL ELECTRIC MEDICAL SYSTEMS CT/eDual.

МРТ – это способ получения томографических медицинских изображений для исследования внутренних органов и тканей с использованием явления ядерного магнитного резонанса. Способ основан на измерении электромагнитного отклика атомных ядер водорода, а именно на возбуждении их определённым сочетанием электромагнитных волн в постоянном магнитном поле высокой напряжённости. За одно сканирование сбор данных производится приблизительно с 20 уровней с толщиной среза в 4-5 мм. Большинство клинических МРТ содержат 0,5-1.5 Тесла. Более сильное магнитное поле может обеспечить более детальное обследование. Время сканирования зависит от поставленных задач и параметров магнитно-резонансного томографа и составляет в среднем от 2-7 мин до 60 минут. В нашем исследовании использовались следующие режимы: T1, T2, FLAIR, Диффузно-взвешенное изображение. T1 взвешенные изображения характеризуются сниженным сигналом от воды (церебральный ликвор) и средним МР сигналом от церебральной (спинальной) паренхимы, T2 взвешенные изображения

характеризуются высоким сигналом от ликвора и средним от паренхимы. FLAIR-режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости, который является незаменимым для оптимизации изображения белого вещества (используется в МР диагностике рассеянного склероза, различных лейкопатий и т.д). Диффузно-взвешенное изображение используется для регистрации скрытых дисциркуляторных нарушений и основано на анизотропном характере движения молекул воды. МРТ показателями, характерными для симптоматической эпилепсии являются: уменьшение объема гиппокампа в сочетании с асимметрией нижних рогов боковых желудочков, пороки и аномалии развития головного мозга, перинатальные деструктивные повреждения, кожно-неврологические расстройства, нарушения метаболизма, травмы, дегенеративные изменения. В нашем исследовании МРТ выполнялась на аппарате фирмы GENERAL ELECTRIC MEDICAL SYSTEMS Signa 1,5 Tl.

2.3. Оценка значимости и достоверности результатов

Статистическая обработка проводилась в операционной среде Microsoft Windows XP при помощи программ BIOSTAT, Microsoft Excel, Statistica 6.1. Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Нормальность распределения в выборке проверяли при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро-Уилкса. Для оценки различий применяли методы параметрической и непараметрической статистики: дисперсионный анализ, критерий Ньюмена-Кейлса для множественного сравнения, t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, критерий Уилкоксона для сравнения наблюдений до и после лечения, Крускала-Уоллиса для сравнения нескольких групп, достоверность различий частот оценивали по критерию χ^2 , оценка количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Манна-Уитни. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ И СЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЭПИЛЕПСИИ В РЕСПУБЛИКИ КОМИ

3.1. Эпидемиологическая характеристика больных с эпилепсией в Республике Коми

Нами были проанализированы эпидемиологические данные регистра эпилептологического центра за 2013–2015 гг. Случаи заболевания эпилепсией зарегистрированы по всей территории Республики Коми. По данным Республиканского бюро медицинской статистики, распространенность болезней нервной системы и эпилепсии увеличилась от 2013 к 2015 году (рис.3).

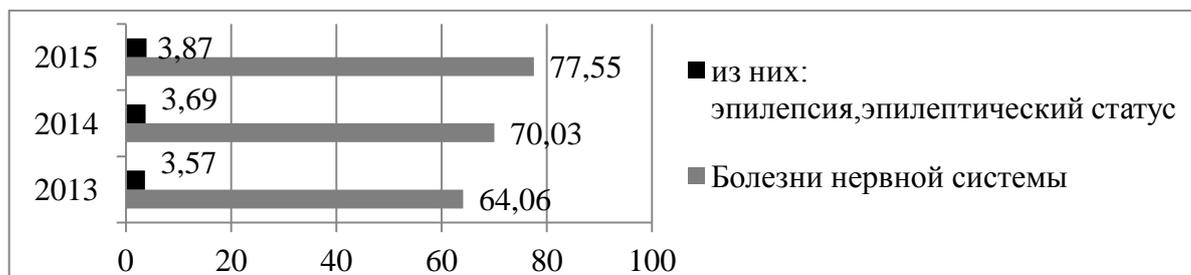


Рис. 3. Распространенность болезней нервной системы среди взрослых (18 лет и старше) Республики Коми на 1000 населения соответствующего возраста.

В 2013 году распространенность болезней нервной системы среди взрослых (18 лет и старше) Республики Коми на 1000 населения соответствующего возраста составила 64,06 (3,57 – эпилепсия, эпилептический статус), в 2014 году – 70,03 (3,69), в 2015 году – 77,55 (3,87). Таким образом, наблюдается тенденция к росту распространенности болезней нервной системы, в том числе эпилепсией и эпилептическим статусом (РФ – 1,95).

Также по данным Республиканского бюро медицинской статистики, первичная заболеваемость и диспансерный учет пациентов с болезнями нервной системы увеличились от 2013 к 2015 году. Первичная заболеваемость и диспансерный учет пациентов с эпилепсией среди взрослых Республики Коми на 1000 населения от 2013 к 2015 году снизились: болезни нервной системы в 2013

году – 7,99; из них эпилепсия и эпилептический статус – 0,28. В 2014 году – 8,1; из них эпилепсия и эпилептический статус – 0,27. В 2015 году – 9,65; из них эпилепсия и эпилептический статус – 0,25 (РФ – 0,16). Увеличение первичной заболеваемости пациентов с болезнями нервной системы, вероятно, связано с улучшением качества диагностики в отдаленных от столицы населенных пунктах – установка новых аппаратов КТ и МРТ. Увеличение распространенности заболеваний нервной системы, в том числе эпилепсии в Республике Коми связано с повышением качества ухода за данными пациентами, тем самым увеличением продолжительности их жизни, новыми методами лечения, в том числе – с улучшением обеспечения АЭП.

В 2003 году на базе Консультативного отделения Диагностического центра был создан центр по лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний, который ликвидировал разрыв в преемственности между детской и взрослой эпилептологической службой. На приеме эпилептолога за календарный год регистрируется более двух тысяч пациентов: так, в 2013 году – 2099 пациентов, в 2014 году – 2241 пациент, в 2015 году – 2201 пациент. На учете в Эпилептологическом центре на 2015 год состоит 3343 пациента с эпилепсией.

Необходимо отметить, что приоритет обращаемости к эпилептологу за медицинской помощью остается за первичными пациентами (рис.4).

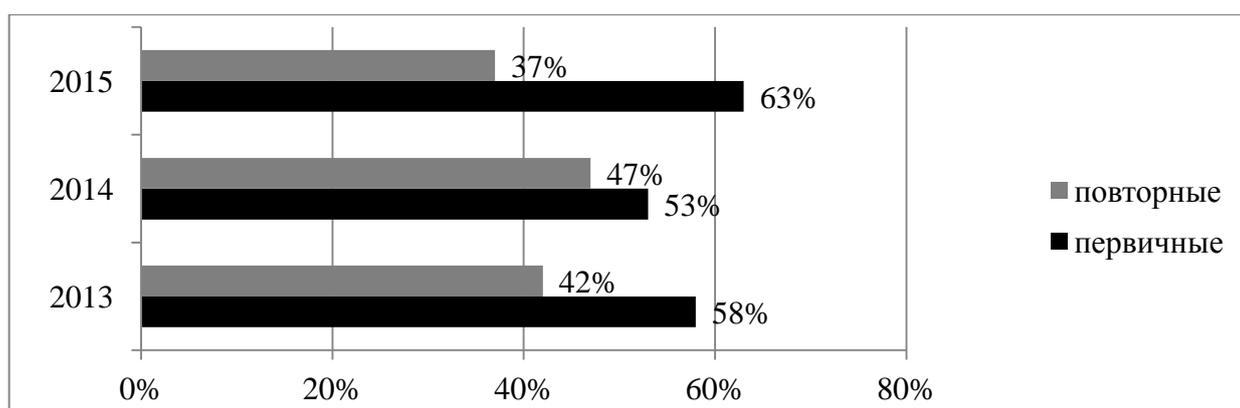


Рис. 4. Обращаемость пациентов с эпилепсией

В 2013 году в структуре эпилептологического приема доля первичных пациентов составила 58%, повторных – 42%. В 2014 году число первичных

пациентов несколько снизилось и составило 53%, повторных пациентов 47%. В 2015 году число осмотренных первичных пациентов увеличилось до 63%, повторных пациентов снизилось до 37% (рис 4).

3.2. Анализ клинических форм эпилепсии. Распределение пациентов по полу, структуре занятости, месту проживания.

Рассматривая структуру эпилепсии, необходимо отметить, что в большинстве случаев наблюдалась симптоматическая эпилепсия (рис. 5).

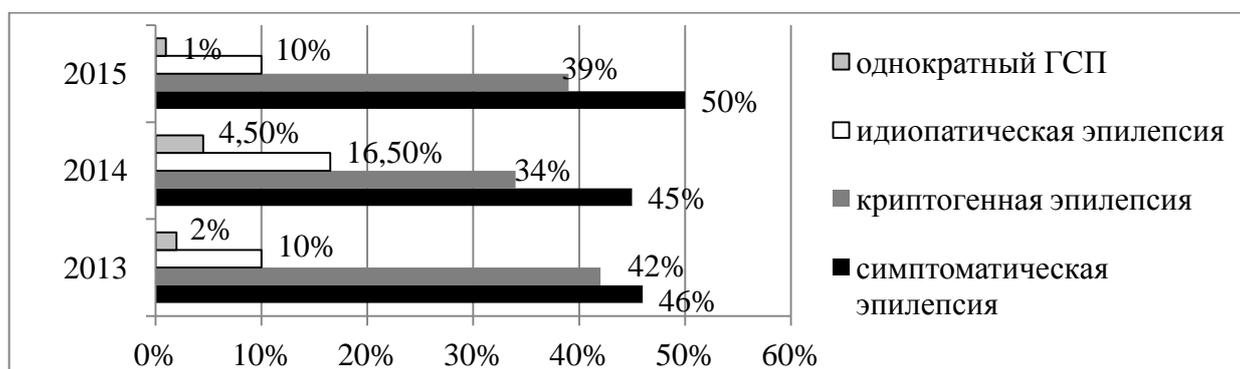


Рис. 5. Анализ распределения пациентов с эпилепсией по формам заболевания

В 2013 году симптоматическая эпилепсия была выставлена 46% пациентам, криптогенная эпилепсия – 42%, идиопатическая эпилепсия – 10%, однократный генерализованный судорожный пароксизм (ГСП) наблюдался у 2% обследованных пациентов. В 2014 году доля симптоматической эпилепсии на приеме составила 45%, криптогенной эпилепсии 34%, идиопатической эпилепсии 16,5%, доля однократного ГСП составила 4,5%. В 2015 году симптоматическая эпилепсия составила 50%, криптогенная эпилепсия 39%, идиопатическая эпилепсия 10%, однократный ГСП составил 1% обследованных пациентов (рис. 5).

Заключительные диагнозы по классификации МКБ 10, выставляемые пациентам с эпилепсией на приеме эпилептолога в Консультативно-диагностическом центре Республики Коми, представлены на рисунке 6.

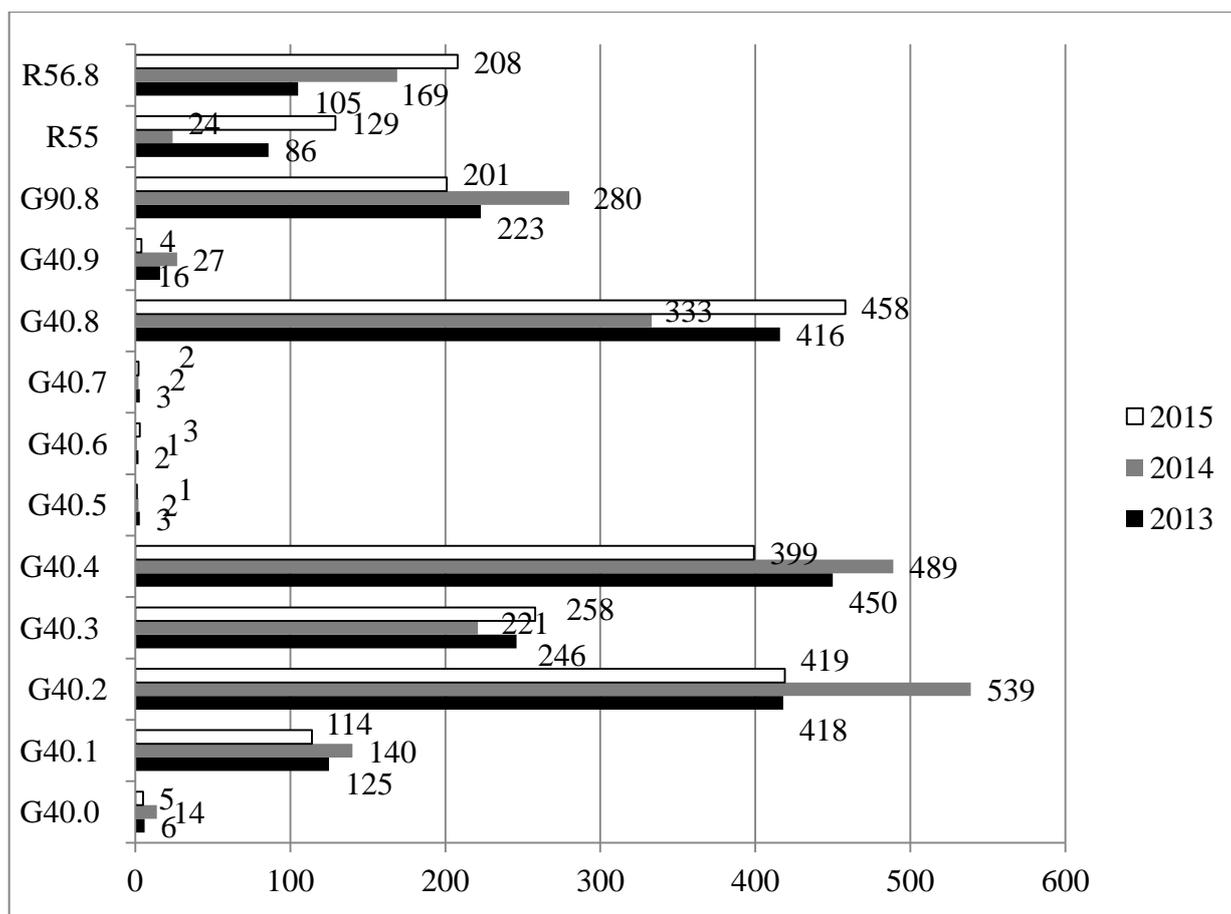


Рис. 6. Шифры заболеваний по МКБ 10

Чаще в структуре шифров по МКБ 10 встречается G40.2, G 40.4, G 40.8 (рис.6). В МКБ 10 G – болезни нервной системы, G40-G47 – эпизодические и пароксизмальные расстройства.

1. G40.0 – Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом.

2. G40.1 – Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками.

3. G40.2 – Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками.

4. G40.3 – Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы.

5. G40.4 – Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов.
6. G40.5 – Особые эпилептические синдромы.
7. G40.6 – Припадки grand mal неуточненные (с малыми припадками [petit mal] или без них).
8. G40.7 – Малые припадки [petit mal] неуточненные без припадков grand mal.
9. G40.8 – Другие уточненные формы эпилепсии

Среди обследованных пациентов незначимо преобладают пациенты мужского пола (рис. 7).

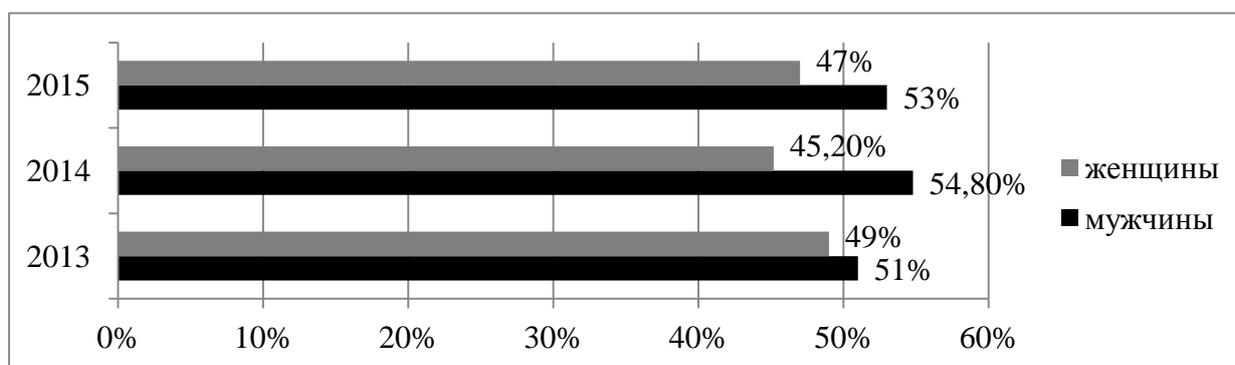


Рис. 7. Гендерная характеристика в структуре эпилептологического приема

В 2013 году доля осмотренных мужчин составила 51%, женщин – 49%. В 2014 году доля осмотренных пациентов мужского пола увеличилось до 54,8%, женщин соответственно снизилось до 45,2%. В 2015 году эпилептологом было осмотрено 53% пациентов мужского пола и 47% пациентов женского пола (рис.7). В структуре эпилептологического приема преобладают несколько чаще пациенты мужского пола.

В преобладающем большинстве год от года наблюдались неработающие пациенты (рис. 8).

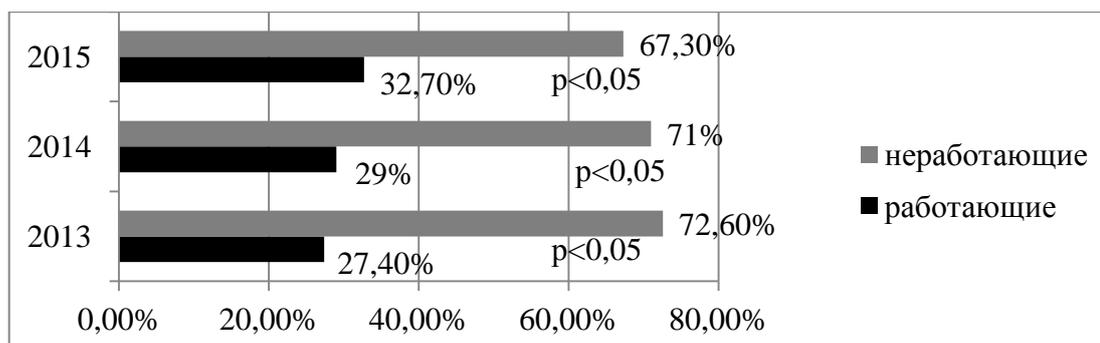


Рис. 8. Структура занятости пациентов с эпилепсией

Значимо чаще на приеме эпилептолога наблюдались неработающие пациенты: в 2013 году количество неработающих пациентов составило 72,6%, в 2014 году – 71%, в 2015 – 67,3% (рис.8).

Большинство пациентов с эпилепсией в Республике Коми являются городскими жителями, преимущественно за счет столицы – г. Сыктывкара. Данное обстоятельство отчасти обусловлено удаленностью большинства территорий и низкой доступностью для их жителей специализированной эпилептологической помощи.

В 2013 году прием эпилептолога в 2013 году посетили 34% пациентов из города Сыктывкар, в 2014 году 27,7% пациентов города Сыктывкара, в 2015 году – 29,4% пациентов города Сыктывкара. Следующий населенный пункт по численности осмотренных пациентов – Эжва, в 2013 году 5,5% осмотренных пациентов, в 2014 году – 7,1%, в 2015 году – 9,7% пациентов. Остальные районы Республики Коми дополнили структуру распределения обследованных (рис. 9).

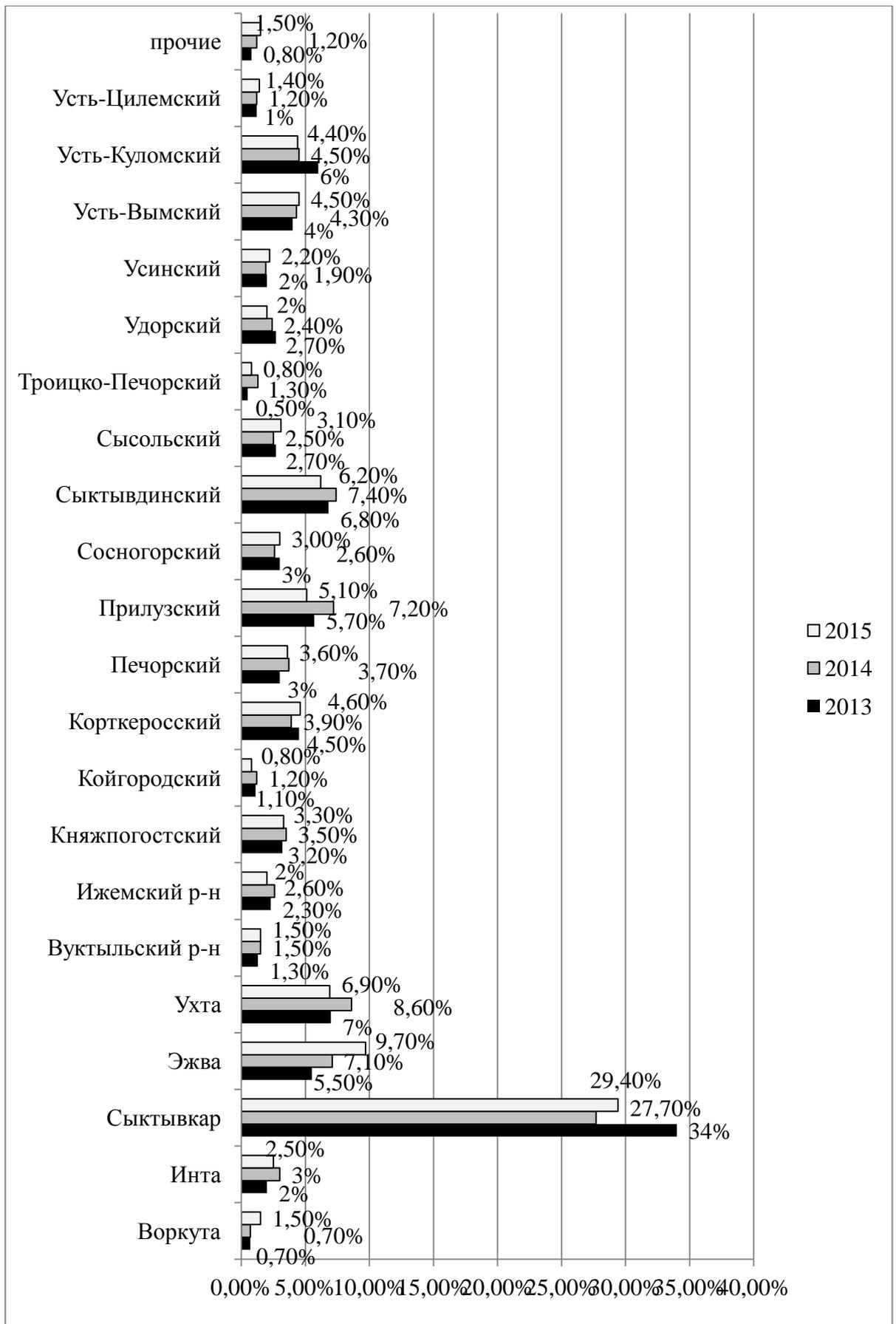


Рис. 9. Распределение обследованных пациентов по району проживания

Таким образом, распространенность болезней нервной системы и эпилепсии в Республике Коми несколько увеличилась от 2013 к 2015 году, однако первичная заболеваемость и диспансерный учет пациентов с эпилепсией среди взрослых от 2013 к 2015 году несколько снизился. Ежегодно эпилептологический центр посещают более двух тысяч пациентов, из которых больше половины обращаются впервые за медицинской помощью. С 2013 по 2015 года в структуре эпилепсии преобладает симптоматический тип. По МКБ 10 на приеме эпилептолога чаще используются коды G40.2, G40.4, G40.8. Среди обследованных пациентов незначимо преобладали пациенты мужского пола и существенно чаще встречались неработающие пациенты. Большинство пациентов с эпилепсией в Республике Коми являлись городскими жителями, преимущественно проживающими в южных районах Республики Коми.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Эпидемиологическая и демографическая характеристика больных с симптоматической эпилепсией в Республике Коми

Анализ изучаемой группы, включавшей 143 пациента, показал, что большинство обследованных – 85% пациентов проживало в Южных районах Республики Коми, 7% пациентов в Центральных районах, 8% пациентов были жителями Северных территорий. Данное распределение примерно соответствует распределению жителей по территории республики Коми, так как она имеет большую протяженность и, как следствие, заселена неравномерно, самыми малонаселенными являются центральные районы и районы Крайнего Севера. Как следует из рисунка 10, 119 (83%) больных являлись городскими жителями, а 24 пациента (17%) – жителями сельской местности.

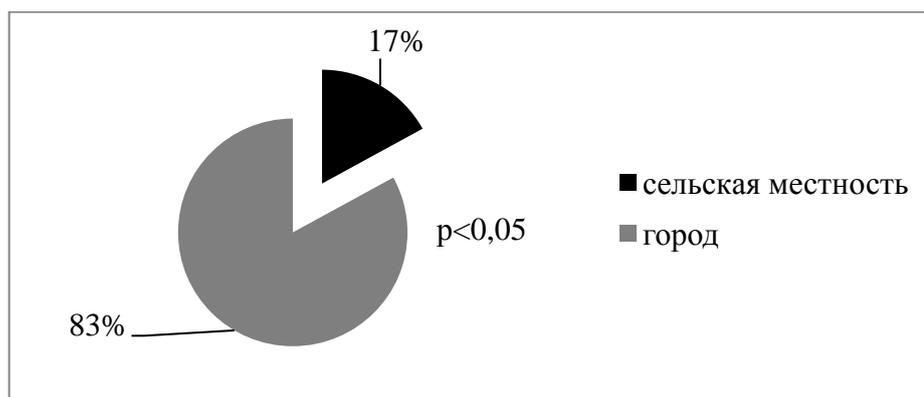


Рис. 10. Распределение обследованных пациентов по району проживания

Большинство пациентов ($p < 0,05$) из столицы Коми – г. Сыктывкар, что сопоставимо с данными распределения плотности населения в Коми (рис. 11).

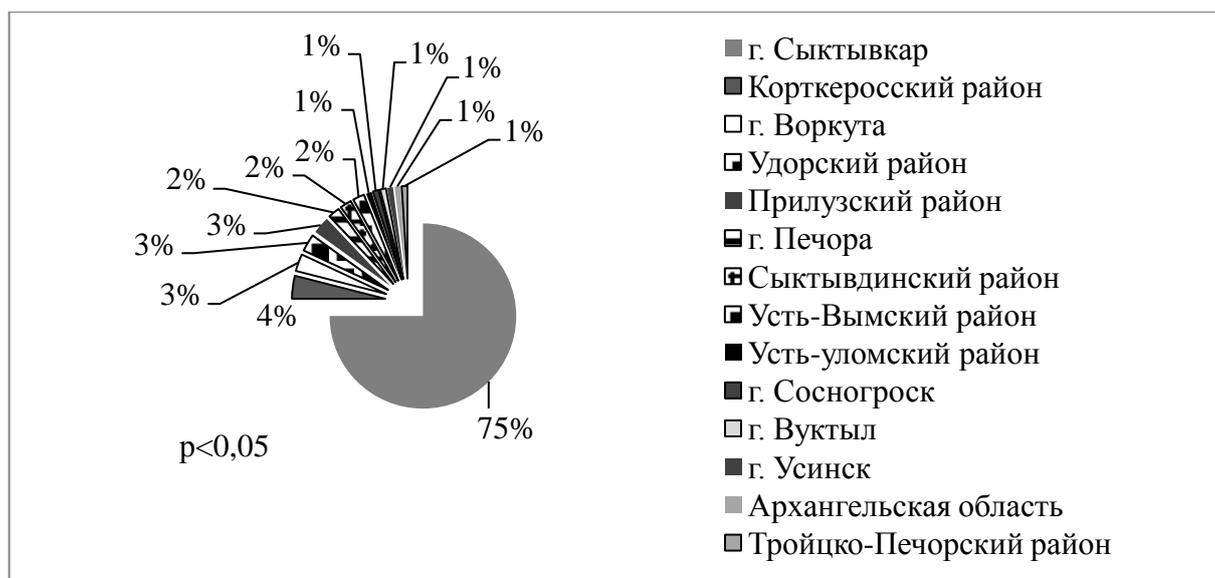


Рис. 11. Распределение обследованных пациентов по району проживания

Если рассматривать районы проживания, то большинство обследуемых пациентов представлено жителями г. Сыктывкар (рис.11). Оценивая проживание пациентов, исходя из гендерных различий, можно сказать, что значимых различий выявлено не было – 76% мужчин и 86% женщин проживали в городе.

Таким образом, большинство обследованных пациентов проживало в южных районах Коми. Значимо чаще пациенты являлись городскими жителями.

Возраст всех обследованных больных на момент осмотра составил от 15 до 74 лет (средний возраст $34,6 \pm 12,3$ года). В исследовании чаще наблюдались мужчины ($p < 0,05$) рис.12.

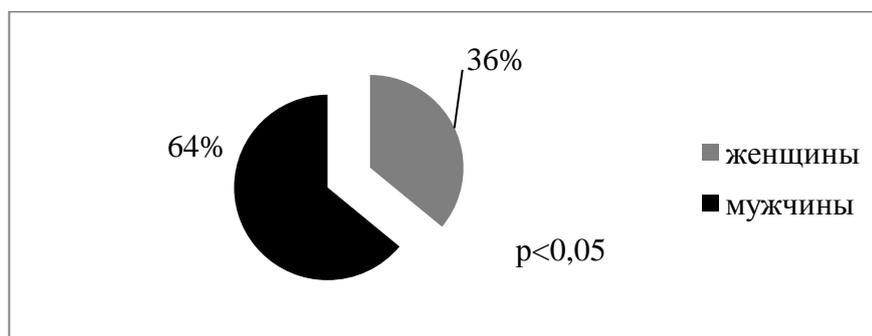


Рис.12. Гендерная характеристика

Среди обследованных было 92 (64%) мужчин (возраст от 15 до 68 лет, средний $36,4 \pm 12,9$ года) и 51 (36%) женщин (возраст от 15 до 74 лет, средний

32,2±11,5 года), ($p<0,05$). Возраст дебюта заболевания в группе пациентов мужского пола составил 27,4±15,3, возраст дебюта в группе больных женского пола был несколько раньше: 22,7±14,5 ($p=0,072$). Возраст дебюта в целом у пациентов с симптоматической эпилепсией составил 25,5±14,8.

Таким образом, в исследовании преобладали мужчины, значимых различий в возрасте мужчин и женщин, а также в возрасте дебюта заболевания у мужчин и женщин выявлено не было.

В качестве этиологического фактора у данной категории пациентов чаще отмечалась ЧМТ – в 53% случаев ($p<0,05$), (рис.13). У пациентов после перенесенных ЧМТ симптоматическая эпилепсия в 87% случаев развивалась после тяжелых травм. Приступы появлялись не менее чем через 6 месяцев после перенесенной травмы, а в ряде случаев – и позднее, в отдаленном периоде.

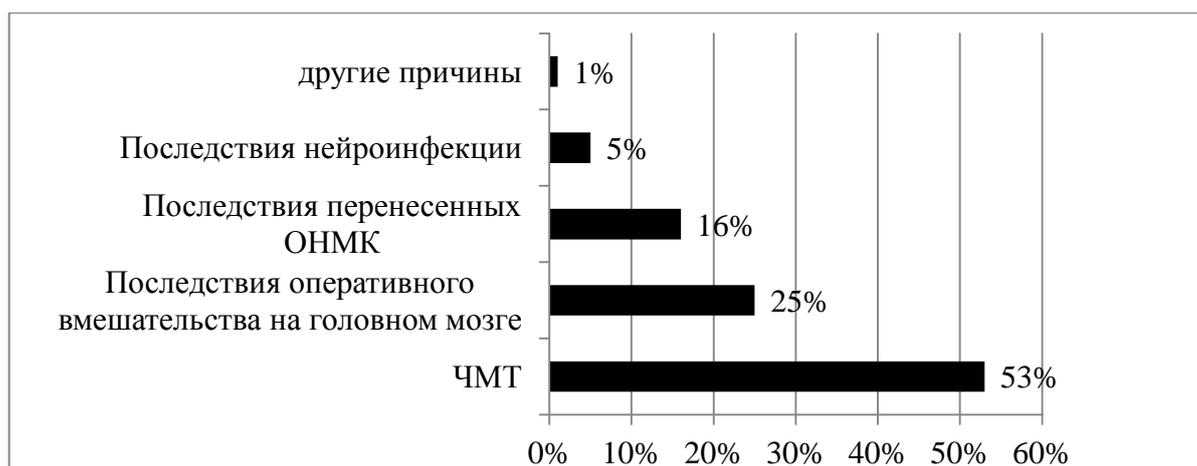


Рис. 13. Этиологические факторы симптоматической эпилепсии

В ходе наблюдений было выявлено, что в качестве этиологического фактора, кроме ЧМТ, в 25% случаев наблюдались последствия оперативного вмешательства по поводу объемного образования головного мозга. В 16% случаев отмечались последствия перенесенных ОНМК, у 5% пациентов последствия нейроинфекций, в 1% случаев другие причины (последствия токсических поражений головного мозга, последствия клинической смерти). Существенных гендерных различий в зависимости от этиологии не наблюдалось (рис. 14).



Рис.14. Этиологические факторы симптоматической эпилепсии у мужчин и женщин

У мужчин чаще, но не значимо, наблюдались ЧМТ – в 59% случаев, в 23% случаев последствия оперативного вмешательства по поводу объемного образования головного мозга, у 14% пациентов последствия перенесенных ОНМК, у 2% пациентов последствия нейроинфекций, также в 2% случаев отмечались другие причины. У женщин ЧМТ явилась этиологическим фактором в 43% случаев, последствия оперативного вмешательства по поводу объемного образования головного мозга в 31% случаев, последствия ОНМК у 21% пациентов, последствия нейроинфекций в 4% случаев, другие причины в 1% случаев (рис 14). Таким образом, в качестве этиологического фактора у пациентов с симптоматической эпилепсией у мужчин и женщин чаще отмечалась ЧМТ.

У 24 % пациентов наблюдалась аура – фокальный сенсорный эпилептический приступ, протекающий при сохранном сознании и сопровождаемый субъективными ощущениями пациента, с последующей генерализацией. Данный вид приступов достаточно широко представлен в популяции больных эпилепсией, составляя, по данным разных авторов, от 40 до 60% [21, 42]. В нашем исследовании в большинстве своем (76%) пациенты не

отмечали ауры ($p < 0,05$) перед приступами. Виды эпилептических аур представлены на рис. 15.

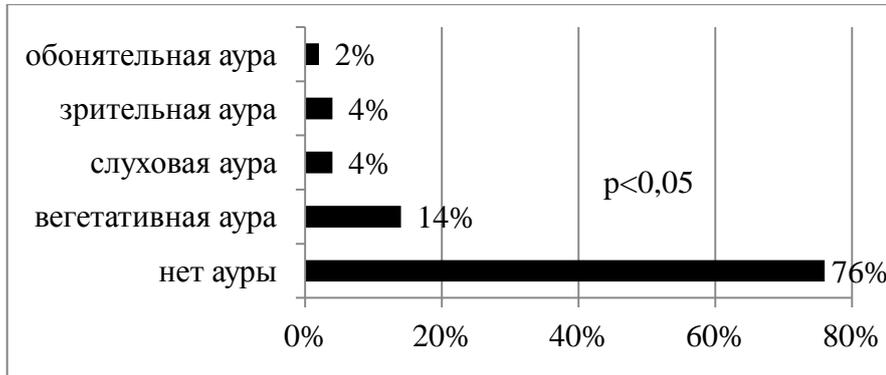


Рис.15. Аура

У части пациентов, имеющих ауру, структура последней выглядит следующим образом: вегетативная аура наблюдалась в 14% случаев, в 4% – слуховая аура, также в 4% случаев зрительная аура, в 2% – обонятельная аура (рис.15). У мужчин и женщин значимых различий выявлено не было (рис 16).

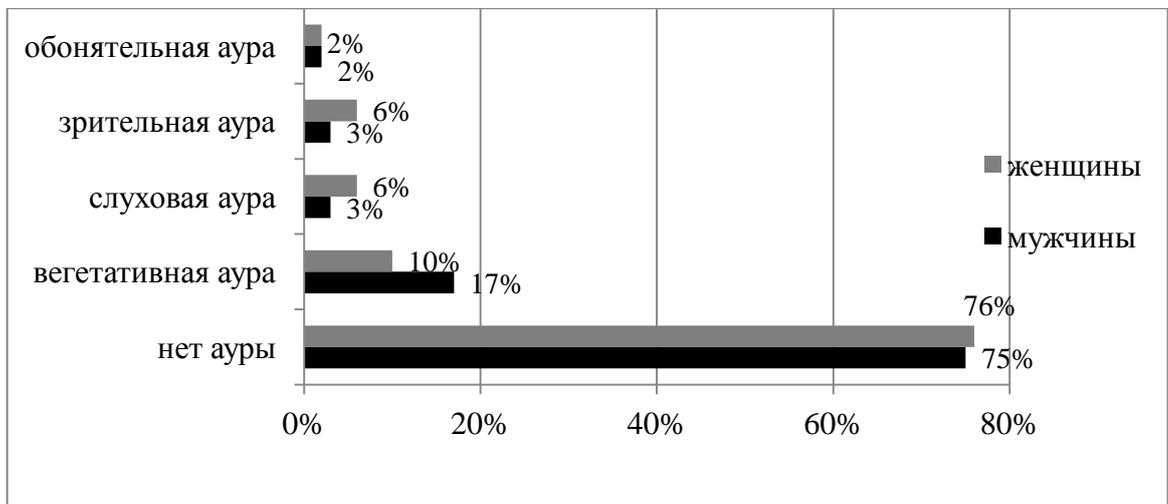


Рис. 16. Аура, гендерные различия

Согласно рисунку 16, у мужчин несколько чаще, но не значимо, выявлялась вегетативная аура – 17% случаев, у женщин слуховая – у 6% пациентов и зрительная – у 6% пациентов. Как показывает наблюдение, в большинстве случаев пациенты не отмечали ауры перед приступами.

Необходимо отметить, что термин «аура» не фигурирует в классификации приступов, а является традиционным названием фокального компонента вторично-генерализованных (сложных парциальных) приступов. Поэтому в графиках распределении приступов «аура» входит в группу фокальных приступов. У большинства исследуемых пациентов наблюдались приступы с фокальным началом (фокальные и вторично-генерализованные приступы), затем тонико-клонические приступы, другие виды приступов были выявлены в небольшом проценте случаев, не имея значимых различий между собой (рис. 17).



Рис.17. Характеристика приступов

У исследуемых пациентов наблюдались следующие виды приступов (рис.17): фокальные приступы в сочетании с тонико-клоническими приступами были выявлены в 2% случаев, атипичные абсансы в сочетании с тонико-клоническими приступами также в 2% случаев. Вторично-генерализованные приступы в сочетании с тонико-клоническими приступами наблюдались у 10% пациентов, фокальные приступы были выявлены у 23% пациентов, а вторично-генерализованные приступы в 29% случаев, тонико-клонические приступы

наблюдались у 34% пациентов. Оценка структуры приступов в зависимости от гендерных характеристик показала, что в группах распределение оказалось следующим: тонико-клонические приступы выявлялись у женщин в 33% случаев, у мужчин в 35% соответственно, вторично-генерализованные приступы у мужчин наблюдались в 23% случаев, у женщин в 39% случаев ($p < 0,05$). Фокальные приступы наблюдались у 23% женщин, у 25% мужчин, вторично-генерализованные приступы в сочетании с тонико-клоническими приступами возникали у 14% мужчин и у 2% женщин ($p < 0,05$). Фокальные приступы в сочетании с тонико-клоническими приступами наблюдались только у мужчин в 3% случаев, атипичные абсансы в сочетании с тонико-клоническими приступами наблюдались только у 3% женщин, (рис.18).

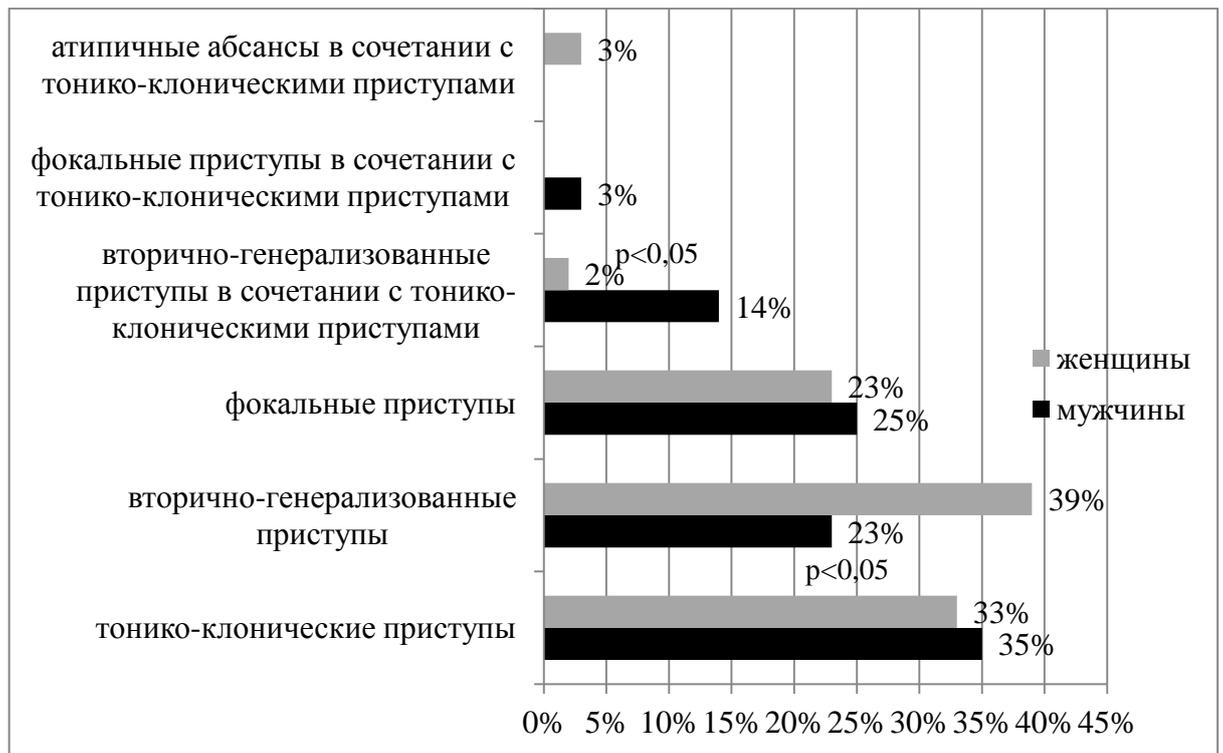


Рис.18. Характеристика приступов у мужчин и женщин

Клинический пример №1

Пациент: мужчина, 30 лет.

Жалобы: на эпизоды «стягивания» в голених, затем в бедрах, руках, на фоне сохраняющегося сознания, длительностью 1-3 минуты, частотой 2-3 раза в

день. Иногда тонико-клонические судороги с мочеиспусканием, длительностью около 1 минуты, с последующей постприступной спутанностью сознания около 20 минут с частотой до двух раз в месяц.

Анамнез: впервые – через 3 месяца после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы, ушиба головного мозга средней степени тяжести, с контузионными очагами в правой височной доле в 25 лет (2010 год). Приступы протекали с чувства стягивания в левой половине тела, иногда внезапно, начинающиеся с падения с последующими тонико-клоническими судорогами до 1 минуты. Через месяц аналогичный генерализованный приступ. Обратились к врачу, назначен карбамазепин 600 мг/сут. В течение последующих трех лет приступы наблюдались с частотой 1 раз в год по типу генерализованных тонико-клонических на фоне эмоционального переутомления. В 28 лет получил повышение на работе, появилось много командировок, длительная работа за компьютером, участились генерализованные тонико-клонические приступы до 2 раз в месяц, появились фокальные приступы по типу «стягивания» в голених, затем в бедрах, руках, на фоне сохраняющегося сознания, длительностью 1-3 минуты, частотой 2-3 раза в день (2013).

Неврологический статус: Зрачки S=D; фотореакция: сохранена. Нистагма нет. Чувствительность на лице в норме. Прозопареза нет. Дизартрии нет. Девиации языка нет. Сила мышц достаточная. Нормотонус. Глубокие рефлексы живые S>D. Патологические рефлексы: есть - кистевые знаки слева (Россолимо); стопные слева (Бабинский). Чувствительность сохранена. Мозжечково-координаторные пробы: Пальценосовая проба: удовлетворительно. Пяточно-коленная проба: удовлетворительно. Поза Ромберга: устойчив. Походка: не изменена. Тазовые функции: контролирует. Менингеальных знаков нет.

МРТ ГМ – кистозно-глиозные изменения правой височной области.

ЭЭГ – фокус эпилептической активности в правой височной области.

Диагноз: Симптоматическая эпилепсия (кистоз-глиоз правой височной доли) с частыми фокальными приступами, генерализованными тонико-клоническими приступами. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы,

ушиба головного мозга средней степени тяжести с контузионными очагами в правой височной доле от 12.10.2010, левосторонняя пирамидная недостаточность.

Лечение: Обратился в эпилептологический центр, проведен лекарственный мониторинг содержания карбамазепина в крови – 3мкг/мл (норма 4-12 мкг/мл). Была увеличена доза карбамазепина до 1200 мг/сутки (на более высокой дозе проявлялись побочные эффекты в виде сонливости, атактических нарушений). На фоне скорректированной терапии уменьшилась частота фокальных приступов до 1 раза в месяц, генерализованных тонико-клонических до 1 раза в 3 месяца, содержание препарата в крови составило 10 мкмоль/л. Пациент ушел с должности начальника, однако приступы сохранялись. Неоднократно лечился в стационарах, куда доставлялся после серии эпилептических приступов. При повторном обращении к эпилептологу (2015) была произведена постепенная замена карбамазепина на вальпроевую кислоту 1500 мг/сутки, содержание препарата в крови 64 мкг/мл (норма 40 до 100 мкг/мл). Приступы стали реже – фокальные до 1 раза в 6 месяцев, генерализованные тонико-клонические до 1 раза в год. К терапии был постепенно добавлен ламотриджин до 150 мг/сут, после чего приступы регрессировали полностью. ЭЭГ – без эпилептической активности. На данной дозе препарата приступы не повторялись, медицинская ремиссия 1 год.

Клинический пример №2

Пациент: женщина, 25 лет.

Жалобы: на ощущение изменения окружающего мира – голоса воспринимаются чрезмерно громкими, отчетливыми, предметы как бы удаляются, чувствуется запах горелого и чувство страха с последующими судорогами в конечностях с последующим прикусом языка и мочеиспусканием.

Анамнез заболевания: В 13 лет во время простудного заболевания (2005 год), протекавшего с высокой температурой, рвотой, менингеальными симптомами неожиданно появилось ощущение изменения окружающего мира – голоса воспринимались чрезмерно громкими, отчетливыми, предметы как бы удалялись, уменьшаясь в размерах при этом в 3-4 раза. Такие состояния наблюдались 2-3 раза в год, не сопровождаясь повышением температуры, и

всякий раз были стереотипно похожи друг на друга. Спустя 5 лет развился генерализованный судорожный приступ с кратковременной аурой, в структуре которой, помимо описанных психосенсорных нарушений, имели место обонятельные галлюцинации (запах горелого) и чувство страха, страха. Частота судорожных приступов с описанной аурой 1 раз в год. Обратилась к эпидемиологу в 2014 году, АЭП на момент лечения не получала.

Неврологический статус: Зрачки S=D; фотореакция: сохранена. Нистагма нет. Чувствительность на лице в норме. Прозопареза нет. Дизартрии нет. Девиации языка нет. Сила мышц достаточная. Нормотонус. Глубокие рефлексы живые S=D. Патологические рефлексы: нет. Чувствительность сохранена. Мозжечково-координаторные пробы: Пальценосовая проба: удовлетворительно. Пяточно-коленная проба: удовлетворительно. Поза Ромберга: устойчива. Тазовые функции: контролирует. Менингеальных знаков нет.

МРТ ГМ – атрофические изменения в коре головного мозга, склероз гиппокампа.

ЭЭГ – эпилептическая активность в медиобазальных отделах правого полушария.

Диагноз: Симптоматическая эпилепсия с редкими фокальными (сенсорными и вторично - генерализованными приступами). Последствия нейроинфекции от 2005 года.

Лечение: Пациентке был назначен препарат вальпроевой кислоты с постепенной титрацией до 2000 мг/сут. Приступы регрессировали и не наблюдаются 3 года.

Таким образом, у пациентов с симптоматической эпилепсией чаще наблюдались приступы с фокальным началом – вторично-генерализованные приступы и фокальные приступы. У мужчин в сравнении с женщинами чаще наблюдались вторично-генерализованные приступы в сочетании с тонико-клоническими приступами, у женщин – вторично-генерализованные приступы.

4.2. Объективная характеристика пациентов с эпилепсией.

Были проанализированы клинические характеристики пациентов (жалобы, неврологический статус, результаты лабораторных показателей), результаты инструментальных исследований (нейрофизиология, КТ/МРТ).

Таблица 3. Жалобы пациентов с эпилепсией

Жалобы	наличие		отсутствие	
	Абсолютное число	Процент %	Абсолютное число	Процент %
Головные боли	98	68,5	45	31,5
Снижение памяти	137	96	6	4
Утомляемость	128	90	15	10
приступы	143	100	0	0

Как видно из таблицы 3, в 100% случаев пациенты жаловались на наличие приступов. В структуре неспецифических жалоб на первом месте – снижение памяти, которое наблюдалось в 96% случаев, в 90% случаев утомляемость, в 68,5% случаев головные боли.

Таблица 4. Неврологический статус пациентов с эпилепсией

	норма		патология	
	Абсолютное число	Процент %	Абсолютное число	Процент %
ЧМН	72	50,3	71	49,7
Чувствительность	122	85	21	15
Двигательная система	120	84	23	16
Координаторные пробы	84	59	59	41
Менингеальные знаки	143	100	0	0

Исходя из таблицы 4 видно, что в неврологическом статусе у пациентов с эпилепсией наблюдались следующие отклонения: симптоматика в виде анизокории у 16% пациентов, нистагм в 12,5% случаев, сглаженность носогубных складок в 21,2% случаев, что соответствовало неврологическому дефициту у пациентов, перенесших инсульт и оперативные вмешательства на головном мозге. В 15% случаев наблюдались изменения чувствительности по гемитипу, чаще у пациентов перенесших оперативное вмешательство по поводу удаления объемных образований головного мозга и последствий перенесенных ОНМК. В 16% случаев наблюдалась анизорефлексия, из них у 5% пациентов легкий гемипарез до 4 баллов, у 41% пациентов отмечались координаторные нарушения: неустойчивость в позе Ромберга с отклонением в пораженную сторону в 23% случаев, интенция при выполнении ПНП и ПКП в 16% случаев, а в 2% случаев наблюдалась атактическая походка.

Таким образом, пациенты с симптоматической эпилепсией жаловались на наличие приступов, снижение памяти, утомляемость, головные боли. Неврологический статус соответствовал заболеванию, приведшему к развитию эпилепсии (ОНМК, удаление объемных образований головного мозга).

В данном исследовании были проанализированы электроэнцефалограммы и данные КТ/МРТ 143 пациентов.

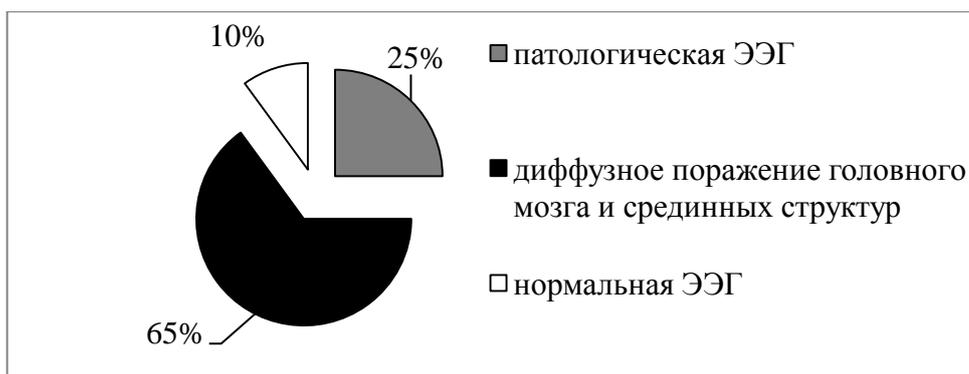


Рис.19. ЭЭГ пациентов с симптоматической эпилепсией

На рисунке 19 видно, что патологическая ЭЭГ зарегистрирована у 25% пациентов, которые не имеют медикаментозной ремиссии. У 65% пациентов на ЭЭГ – диффузное поражение головного мозга и срединных структур, нормальные

заклучения ЭЭГ имели 10% пациентов, в т.ч. один с клинически регистрируемыми приступами. Анализ фоновой ЭЭГ показал, что α -ритм регистрировался у всех пациентов, амплитуда и частота его соответствовала норме, чаще (48%) отмечался в теменной области, реже в лобной без значимых различий по областям. Амплитуда была средней у 55% пациентов, среднее значение амплитуды – $17,2 \pm 7,7$ мкВ, максимальная амплитуда отмечена у 7% ($39,8 \pm 14,4$ мкВ). Средний индекс α -ритма наблюдался у 40,5% пациентов, высокий – у 20,4% обследованных. β -активность зарегистрирована у 90% пациентов, чаще (при $p < 0,15$) низкочастотная – 85,4%, наиболее выраженная в теменной области (у 35%). θ -активность регистрировалась у 20% пациентов, 10% обследованных имели ЭЭГ без патологии, 65% – диффузное поражение головного мозга и срединных структур. Δ -активность наблюдалась у 5% пациентов. При открывании глаз депрессия ритма отмечалась в 65% случаев, экзальтация – в 15%. При закрывании глаз быстрое восстановление ритма наблюдалось у существенно ($p < 0,05$) большей части пациентов – 80%. При гипервентиляции α -ритм сохранялся у 43,5%, появление θ - и Δ -ритмов отмечалось у 20% обследуемых. У 18% пациентов выявлялись также вспышки острых волн, при нагрузке увеличивалось количество комплексов спайк-волна, появлялись единичные вспышки комплексов "острая волна-медленная волна".

Таким образом, типичные эпилептические феномены на ЭЭГ у пациентов с симптоматической эпилепсией фиксируются относительно редко, несмотря на проведение функциональных проб.

Из 143 обследованных пациентов в 40% случаев была проведена КТ, а в 60% случаев МРТ. С учетом рекомендаций Международной Лиги против Эпилепсии КТ выбиралась для пациентов с эпилепсией только при невозможности проведения МРТ по тем или иным причинам. МРТ в 100% подтверждала симптоматический характер эпилепсии, а КТ в 5% не визуализировала патологии (7 клинических случая ЧМТ с четкой связью эпилептических припадков и травмы). В 8% случаев визуализировались кистозные образования головного мозга, достоверно чаще патологический

процесс находился справа ($p < 0,05$). В 32% случаев кистозно-глиозные изменения, у 32% пациентов очаговое поражение вещества головного мозга. В 8% исследований наблюдались единичные очаги, в 24% исследований множественные, причем чаще белого вещества ГМ – 28%. Необходимо отметить, что очаги носили резидуальный характер, в них отсутствовали воспалительные и демиелинизирующие изменения. В среднем, размер очага составлял $10 \pm 6,8$ мм. Гидроцефалия и асимметрия желудочков, как правило, выявлялась с незначимой частотой, желудочки имели следующие размеры: правый – $14,4 \pm 7,3$ мм, левый – $13,8 \pm 7,0$ мм.

Таким образом, МРТ подтверждала симптоматический характер эпилепсии у всех обследованных пациентов, тогда как КТ – в 95% случаев.

4.3. Интерпретация шкал в зависимости от гендерных характеристик, вида терапии

Исследование когнитивных функций осуществлялось с помощью шкалы оценки психического статуса (MMSE), оценки кратковременной памяти по Лурия, теста Шульте, методики «исключение лишнего». При оценке шкал различий в зависимости от района проживания выявлено не было.

При оценке по MMSE 80% пациентов с симптоматической эпилепсией набрали 28 - 30 баллов ($p < 0,05$), рис. 20. Средний показатель составил $28,4 \pm 2,6$.

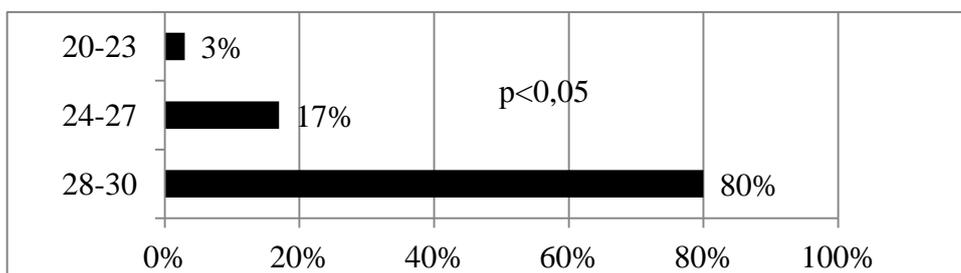


Рис.20. MMSE пациентов с симптоматической эпилепсией

17% пациентов находились в диапазоне 24-27 баллов, 3% – в диапазоне 20 – 23 баллов. Если говорить о когнитивных функциях и гендерных различиях, то по шкале MMSE показатели 76% пациентов мужского и 88% женского пола

находились в диапазоне 28 - 30 баллов. Средний показатель у мужчин составил $28,60 \pm 2,8$; женщин – $29,1 \pm 2,0$.

Пациенты с симптоматической эпилепсией принимали следующие АЭП: монотерапию КБЗ, ВПА, ТПА. В политерапии использовались следующие комбинации: КБЗ + ВПА, КБЗ + ВПА + ЛМА, КБЗ + бензонал, ВПА + ЛМА, КБЗ + ЛМА, ВПА + ТПА. При оценке психического статуса 80% пациентов в группе, получающих АЭП, и 79% пациентов в группе без лечения находились в диапазоне 28 - 30 баллов, что соответствовало норме. 24 - 27 баллов набрали 18% пациентов в группе, получающих АЭП и 16% пациентов в группе без лечения. 20 - 23 балла наблюдалось у 2% пациентов в группе, получающих АЭП и у 1% пациентов без терапии (без значимых различий). Средний показатель по шкале MMSE у пациентов на лечении составил $28,6 \pm 2,3$, на монотерапии $28,9 \pm 2,1$, на политерапии $27,6 \pm 2,5$, без лечения $27,6 \pm 3,7$.

Таким образом, у большинства пациентов с симптоматической эпилепсией скрининговое исследование не выявляет нарушения когнитивных функций, без значимых различий по гендерному признаку, наличию терапии.

Уровень кратковременной памяти был низким у 88% пациентов с симптоматической эпилепсией ($p < 0,05$), рис. 21. Количество слов, воспроизведенных через час, составило $3,0 \pm 1,7$.

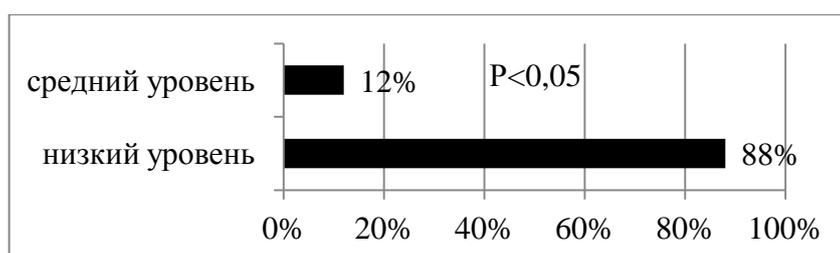


Рис.21. Оценка кратковременной памяти по Лурия у пациентов с симптоматической эпилепсией

При оценке когнитивных функций выяснилось, что уровень кратковременной памяти был низким у 89% мужчин и 86% женщин. Количество слов, воспроизведенных через час, составило у мужчин $3,1 \pm 1,6$; женщин $2,8 \pm 1,8$.

89% пациентов, находящихся на терапии и 81% пациентов, не получающих лечение, набрали менее 6 слов из 10, имея, таким образом, низкий уровень оперативной памяти, без статистических различий в обеих группах (рис.22).

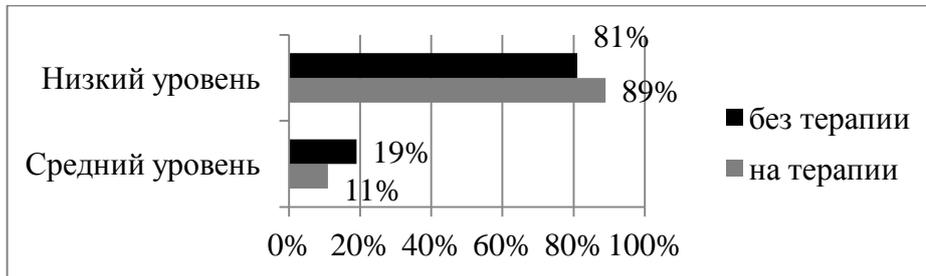


Рис.22. Уровень кратковременной памяти у пациентов с симптоматической эпилепсией в зависимости от наличия терапии

Количество слов, воспроизведенных через час, составило в группе пациентов, получающих АЭП $3,0 \pm 1,6$, не получающих АЭП – $2,6 \pm 2,1$.

В целом, уровень кратковременной памяти был низким у большинства пациентов с симптоматической эпилепсией без значимых различий по гендерному признаку, наличию терапии.

При оценке теста Шульте, было выявлено, что хорошая психическая устойчивость наблюдалась у 52% испытуемых (показатели менее 1,0 считаются хорошими, при более высоких показателях пациент имеет недостаточную устойчивость внимания), (рис.23). Психическая устойчивость у пациентов с симптоматической эпилепсией составила $0,9 \pm 0,2$. Хорошая психическая устойчивость внимания у мужчин составляла 49%, у женщин 57%. Показатели психической устойчивости внимания у мужчин – $1,0 \pm 0,2$; у женщин – $0,9 \pm 0,2$.

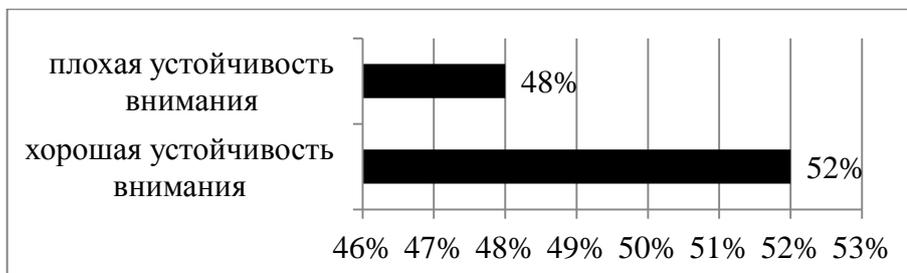


Рис.23. Психическая устойчивость

Хорошая вработываемость (показатели менее 1,0 считаются хорошими, более высокие значения свидетельствуют о необходимости подготовки к основной работе), наблюдалась у 43% пациентов (рис. 24). Вработываемость у пациентов с симптоматической эпилепсией составила $1,01 \pm 0,2$.



Рис.24. Вработываемость

Тест Шульте показал, что мужчинам требовалась подготовка к выполнению основной работы в 62% случаев, женщинам в 49% случаев, без гендерных различий в группах. Средние показатели вработываемости у мужчин составили $1,0 \pm 0,1$; у женщин составили $1,0 \pm 0,2$. Хорошая устойчивость внимания наблюдалась у 54% пациентов, получающих АЭП, – $1,03 \pm 0,2$ и у 38% пациентов без терапии – $0,8 \pm 0,3$, без статистической разницы в группах, (рис.25). Хорошая вработываемость наблюдалась у 47% пациентов в группе, получающих АЭП, и у 19% пациентов в группе без терапии.

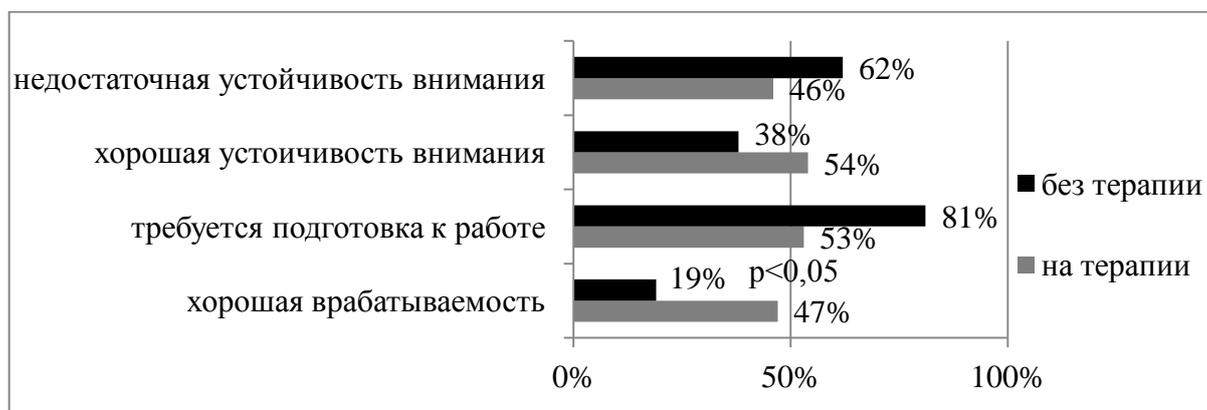


Рис.25. Тест Шульте у пациентов с симптоматической эпилепсией в зависимости от наличия терапии АЭП

Средние значения в группах распределились следующим образом: пациенты на терапии набрали $1,02 \pm 0,5$, без терапии $1,01 \pm 0,3$.

Как показывает анализ, при оценке теста Шульте, было выявлено, что у пациентов с симптоматической эпилепсией в большинстве случаев наблюдалась хорошая психическая устойчивость, однако требовалась подготовка к работе, без гендерных различий в группах. У пациентов, получающих АЭП, значимо чаще наблюдалась хорошая вработываемость.

При использовании методики «исключение лишнего» наблюдалось: 40 - 99 балла набрали 12% пациентов, 100 - 159 баллов – 36% пациентов, 160 - 199 баллов – 40% пациентов, а 200 баллов – 12% пациентов (рис.26).

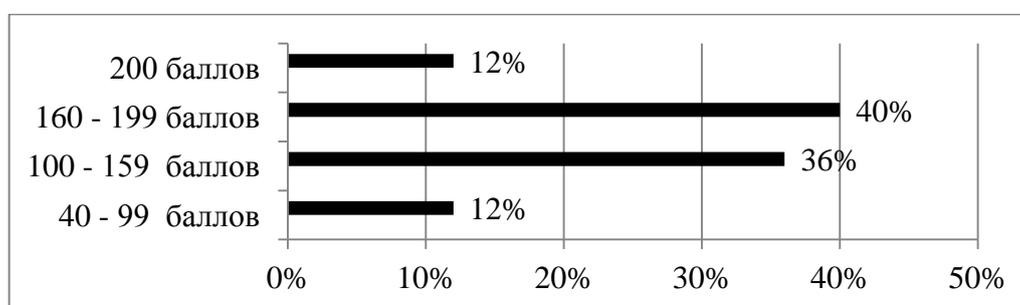


Рис.26.Методика «исключение лишнего» у пациентов с симптоматической эпилепсией

При использовании методики «исключение лишнего» было выявлено, что 40 - 99 баллов набрали 16% мужчин и 3% женщин, 100 – 159 баллов 38% мужчин и 31% женщин, 160 – 199 баллов набрали 40% мужчин и 43% женщин, 200 баллов 6% мужчин и 23% женщин ($p < 0,05$), рис 27.

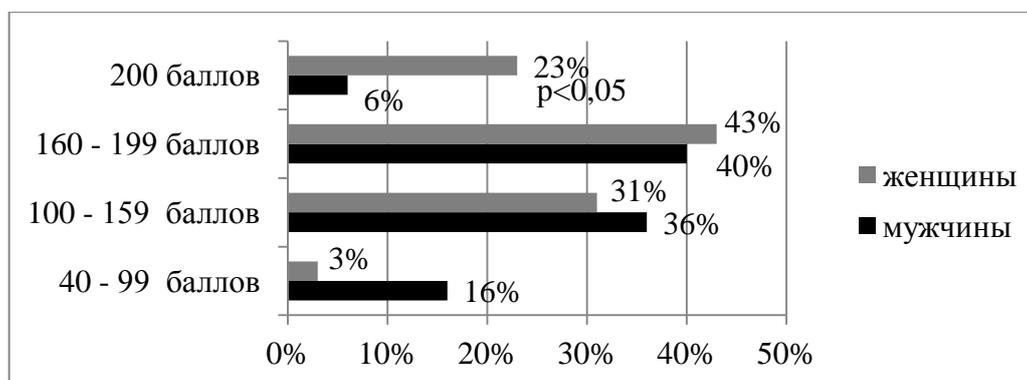


Рис.27. Методика «исключение лишнего» у мужчин и женщин

Способность к обобщению и абстрагированию находилась на приемлемом уровне более чем у 50% пациентов (без значимых различий). При сравнении когнитивных показателей в зависимости от терапии, результаты по методике «исключение лишнего» распределились следующим образом: 40 - 99 баллов набрали 6% пациентов в группе, получающих АЭП (48% группа без лечения при $p < 0,05$), 100 – 159 баллов – 39% пациентов (19%), 160 – 199 баллов – 42% пациента (28%), а 200 баллов – 13% пациентов (5%), (рис.28).

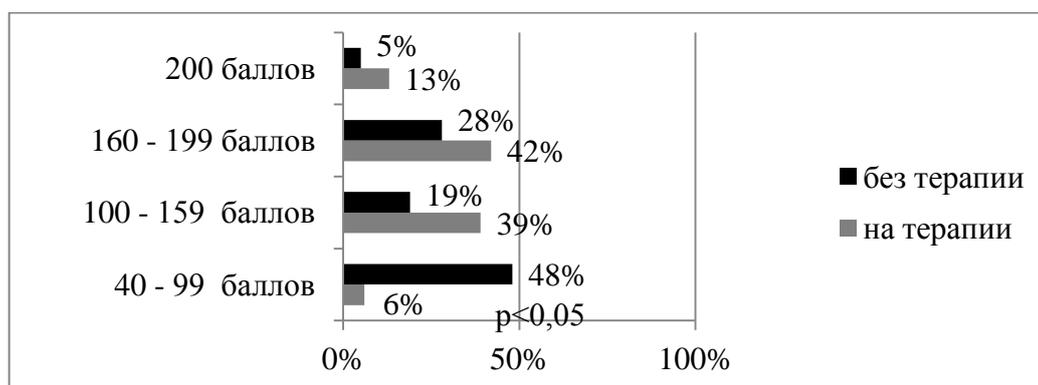


Рис.28. Методика «Исключение лишнего» у пациентов с симптоматической эпилепсией в зависимости от наличия терапии АЭП

Таким образом, способность к обобщению и абстрагированию находилась на достаточном уровне у большинства пациентов, женщины в отличие от мужчин, значительно чаще набирали максимальный балл при использовании методики «Исключение лишнего», существенно лучшие результаты показывала группа пациентов, находящаяся на АЭП.

Исследование эмоциональных нарушений осуществлялось с помощью шкалы депрессии CES-D, шкалы тревоги J.Taylor, шкалы открыто проявляемой агрессии Юдовского. Говоря об эмоциональных нарушениях, следует отметить, что по шкале депрессии CES-D показатель депрессии на уровне легкого депрессивного расстройства отмечался у 18% пациентов, еще у 20% пациентов наблюдались признаки выраженной депрессии, норма определялась в 62%

случаев ($p < 0,05$), рис.29. Показатель депрессии у пациентов с симптоматической эпилепсией составил, в среднем, $16,9 \pm 10,3$.

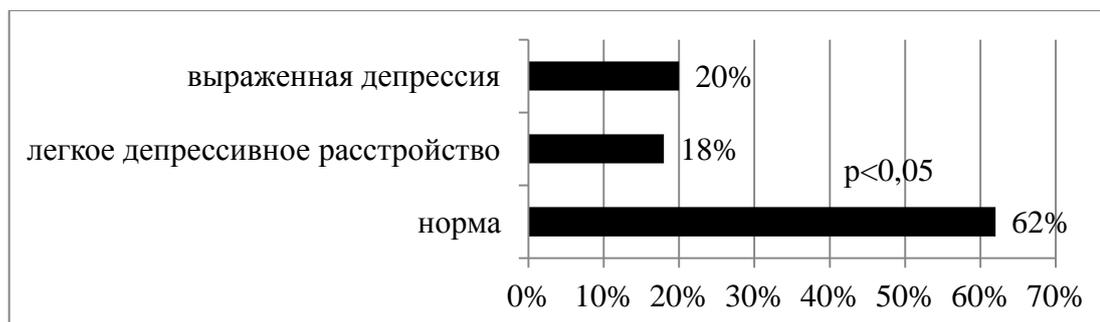


Рис.29. Показатели депрессии CES-D у пациентов с симптоматической эпилепсией

При сравнении мужчин и женщин, следует отметить, что по данным шкалы депрессии CES-D у 65% опрошенных мужчин определялась норма, в 13% случаев наблюдались признаки легкого депрессивного расстройства и в 22% случаев отмечались признаки выраженной депрессии. У женщин норма определялась в 54% случаев, в 27% случаев отмечались признаки легкого депрессивного расстройства, а в 18% случаев были выявлены признаки выраженной депрессии без значимых различий в группе и без гендерных различий. По данным шкалы депрессии CES-D, значительно чаще имели признаки депрессии пациенты на терапии АЭП – в 20% случаев наблюдались признаки легкой депрессии, в 23% случаев признаки выраженной депрессии, ($p < 0,05$), в отличие от группы без лечения, где признаки депрессии наблюдались лишь у 10% пациентов, и это были признаки легкой депрессии (рис.30). Показатели депрессии у мужчин составили $15,3 \pm 9,8$; у женщин $19,2 \pm 10,9$.

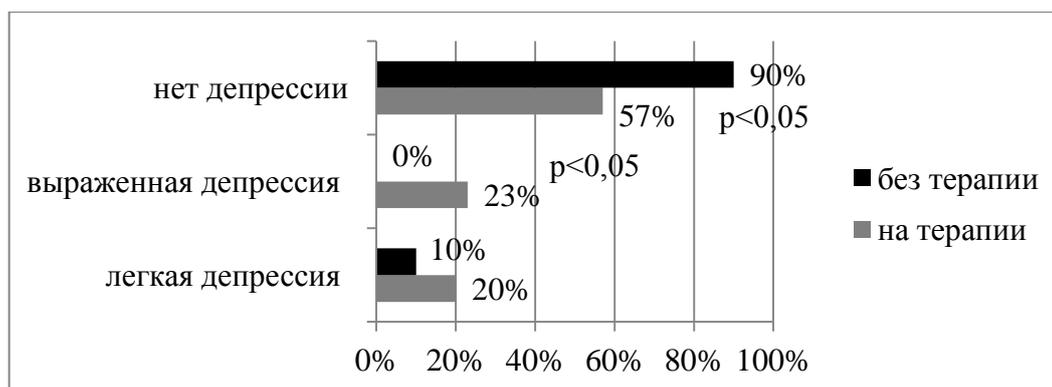


Рис.30. Показатели депрессии у пациентов с симптоматической эпилепсией в зависимости от наличия терапии АЭП

В 90% случаев пациенты, не получающие лечения, не имели признаков депрессии ($p < 0,05$), (рис.30). Показатели депрессии в группе, получающих АЭП, составили $17,7 \pm 11,0$; в группе без лечения – $13,7 \pm 6,4$.

Видим, что значимо чаще пациенты с симптоматической эпилепсией не имели депрессивных расстройств, без гендерных различий. Значимо чаще имели признаки депрессии пациенты на терапии АЭП.

Шкала тревоги J.Teulog показала, что очень высокий уровень тревожности наблюдался у 3% пациентов, высокий – в 31% случаев, средний с тенденцией к высокому уровню – также у 31% пациентов; средняя тревожность с тенденцией к низкому уровню наблюдалась в 31% случаев, низкий уровень тревожности был выявлен у 4% обследуемых пациентов (рис.31). Уровень тревожности по шкале тревоги J.Teulog у пациентов с симптоматической эпилепсией составил $20,7 \pm 10,6$.



Рис.31. Шкала тревоги J.Teulog

Шкала тревоги J.Teulor выявила следующие градации у мужчин: очень высокая тревожность наблюдалась в 2% случаев, высокая тревожность в 28% случаев, средняя тревожность (с тенденцией к высокому) в 30% случаев, средняя (с тенденцией к низкому уровню) в 33% случаев, низкая тревожность в 7% случаев. У женщин: очень высокая тревожность наблюдалась у 3% пациенток, высокая тревожность у 38% пациенток, средняя тревожность (с тенденцией к высокому) в 32% случаев, средняя (с тенденцией к низкому уровню) в 27% случаев. Значимых различий по гендерному признаку выявлено не было. Уровень тревожности у мужчин составил $19,8 \pm 9,9$; у женщин $23,2 \pm 10,8$. Пациенты, не получающие лечение, значимо чаще имели низкие показатели тревожности – 23%, а пациенты на терапии АЭП в 35% случаев показывали средний уровень тревожности с тенденцией к высокому уровню ($p < 0,05$), (рис.32).

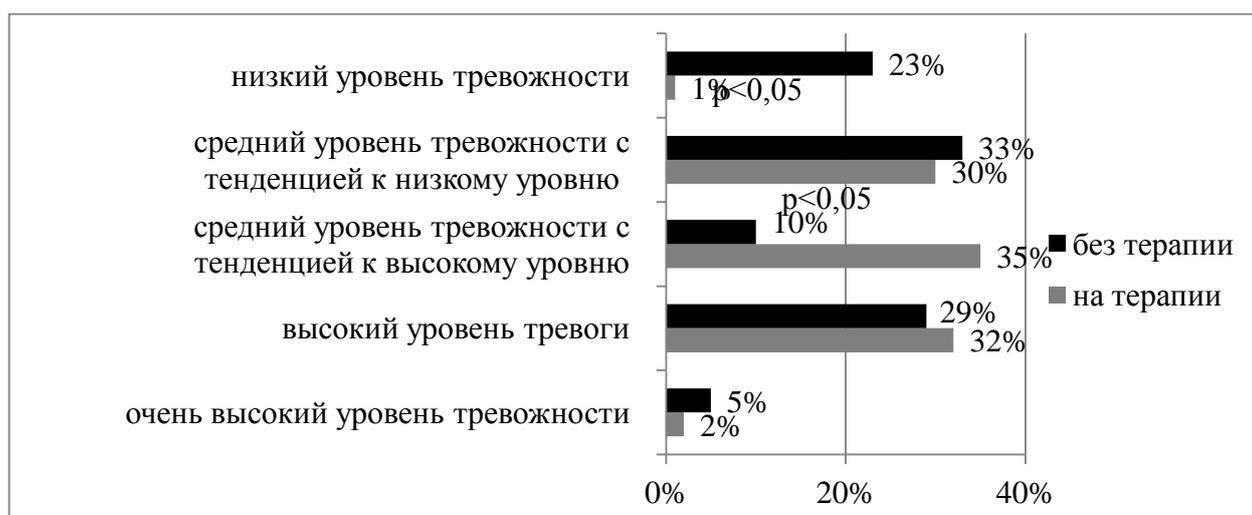


Рис.32. Показатели тревоги у пациентов с симптоматической эпилепсией в зависимости от наличия терапии АЭП

Уровень тревожности по шкале тревоги J.Teulor у пациентов, получающих АЭП, составил $22,4 \pm 10,6$; пациенты без лечения имели уровень тревоги $15,7 \pm 7,2$. Таким образом, не испытывая тревоги по отношению к приступам, пациенты не имели приверженности к лечению (рис.32).

Таким образом, у пациентов с одинаковой частотой встречалась высокая тревожность, средняя тревожность с тенденцией к высокому уровню, средняя тревожность с тенденцией к низкому уровню, крайние значения, такие как очень высокая тревожность и низкий уровень тревоги отмечались у незначительного количества пациентов, без значимых различий по гендерному признаку. Пациенты, получающие АЭП, чаще, чем пациенты без терапии имели показатели тревожности такие как: средняя тревожность с тенденцией к высокому уровню, а пациенты, не получающие лечение, значимо чаще имели низкие показатели тревожности.

Результат тестирования по шкале агрессии Юдовского (OASCL) в 65% случаев оказался отрицательным, рис.33. Средний уровень по шкале агрессии у пациентов с симптоматической эпилепсией составил $1,1 \pm 2,1$ при максимально возможном результате 16 баллов (отсутствие признаков агрессии – 0 баллов).

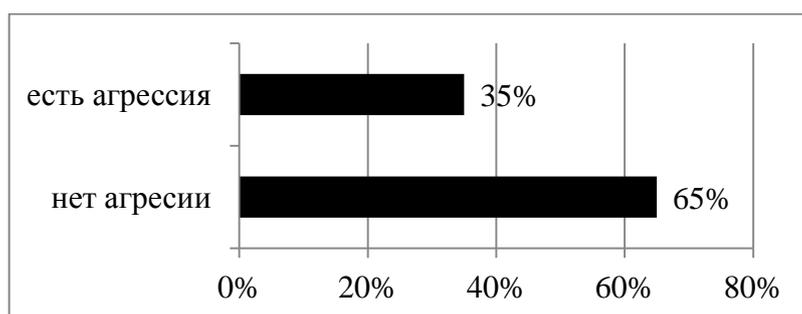


Рис.33. Оценка агрессии по шкале открыто проявляемой агрессии Юдовского у пациентов с симптоматической эпилепсией

Оценка по шкале открыто проявляемой агрессии Юдовского (OASCL) в 36% случаев дала положительный результат у мужчин и в 33% случаев у женщин. Результат тестирования мужчин составил $1,4 \pm 2,5$; женщин – $0,8 \pm 1,5$. Оценка по шкале открыто проявляемой агрессии Юдовского была положительной в 32% случаев у пациентов, находящихся на терапии АЭП и в 52% у пациентов, не получающих АЭП, без значимых различий. Результат тестирования по шкале агрессии Юдовского составил $1,0 \pm 2,1$ у пациентов, получающих АЭП, без лечения $1,6 \pm 2,0$.

Очевидно, большинство пациентов с симптоматической эпилепсией не имели проявлений агрессии, без значимых различий по гендерному признаку и наличию терапии.

Нарушения сна выявлялись у пациентов в 62% случаев ($p < 0,05$), (рис.34).

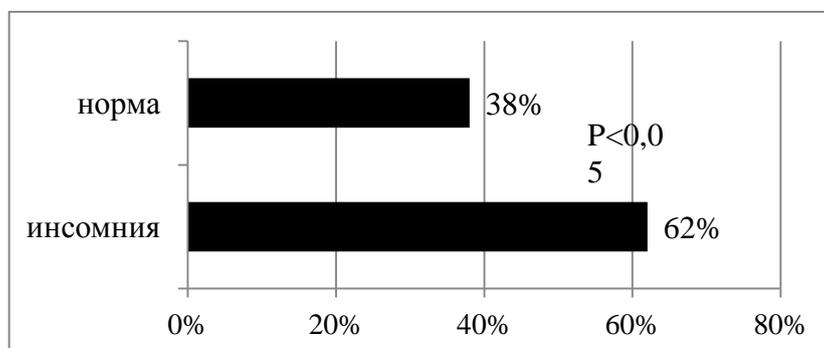


Рис.34. Шкала сна (SQS) у пациентов с симптоматической эпилепсией

По шкале SQS обследованные пациенты набрали, в среднем, $12,2 \pm 6,7$ баллов. По шкале SQS в обеих группах – у мужчин и женщин – регистрировалась инсомния: среди мужчин в 62% случаев, среди женщин – в 63% случаев. Оценка в баллах у мужчин составила $12,1 \pm 6,7$; у женщин – $12,8 \pm 7,2$. Вместе с тем, в 57% случаев в группе, получающих АЭП, наблюдалась инсомния, у 43% пациентов была выявлена норма. В группе без лечения нарушение сна наблюдалось у 90% пациентов, а у 10% – норма. Показатели инсомнии у пациентов, получающих АЭП, составили $12,6 \pm 7,1$, у пациентов, не получающих АЭП – $11,4 \pm 6,3$.

Таким образом, нарушение сна наблюдалось у большинства пациентов с симптоматической эпилепсией, без значимых различий по гендерному признаку. В группе без лечения значительно чаще наблюдалось нарушение сна по сравнению с группой на терапии АЭП.

ГЛАВА 5. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ И ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППАХ

5.1. Качество жизни пациентов с симптоматической эпилепсией

В исследуемой группе до начала тестирования по шкале QOLIE-31 только 44% пациентов отмечали качество жизни выше 5 баллов, учитывая заболевание. После окончания тестирования количество пациентов, оценивающих качество жизни больше 5 баллов равнялось 46%. 54% пациентов в течение последнего месяца достаточно редко испытывали нервное напряжение ($p < 0,05$), 30% пациентов часто испытывали нервное напряжение, связанное с болезнью, лишь 16% пациентов никогда не отмечали данного состояния, связанного с болезнью. 38% пациентов отмечали хорошее самочувствие, 14% пациентов отмечали плохое самочувствие, 48% пациентов отмечали с равной частотой хорошее и плохое самочувствие. Проблемы с памятью возникали у 68% обследованных ($p < 0,05$), 15% пациентов редко испытывали проблемы с памятью, а 17% пациентов не испытывали их вовсе. Частые проблемы с концентрацией внимания беспокоили пациентов в 37% случаев, умеренные проблемы с концентрацией внимания возникали в 28% случаев; в 23% случаев приступы значительное количество времени мешали полноценному отдыху и хобби. Обеспокоенность в отношении предстоящих приступов проявили 80% ($p < 0,05$) больных из группы, причем в 16% пациентов высокую степень обеспокоенности. Пациенты в 24% случаев были крайне обеспокоены развитием возможных побочных эффектов АЭП, 54% пациентов не отмечали волнений по этому поводу ($p < 0,05$), остальные считали, что польза АЭП перевешивает их вред (рис.35).

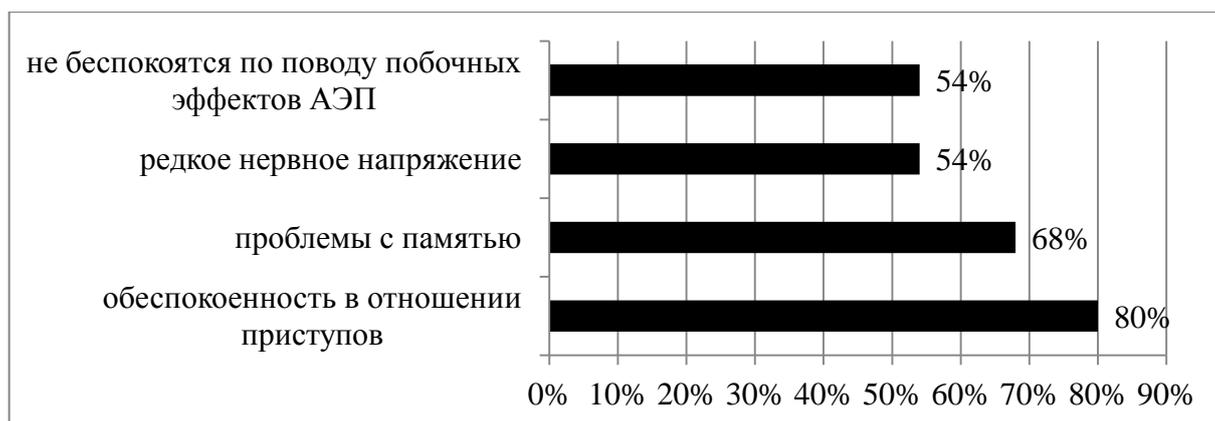


Рис.35. Качество жизни по шкале QOLIE-31 у пациентов с симптоматической эпилепсией, значимые различия ($p < 0,05$)

Таким образом, исходя из шкалы оценки качества жизни пациентов с эпилепсией, можно сказать, что значимо чаще пациенты беспокоятся в отношении предстоящих приступов, имеют проблемы с памятью, испытывают редкое нервное напряжение и не очень беспокоятся в отношении побочных эффектов АЭП (рис. 35).

5.2. Сравнительная оценка качества жизни пациентов в зависимости от гендерных характеристик

Если сравнивать между собой качество жизни мужчин и женщин, то до тестирования мужчины, ниже оценивали уровень жизни (50%) по сравнению с женщинами (33,4%), хотя и без статистически значимых различий. Чаще, но не значимо по сравнению с женщинами, в течение последнего месяца мужчины испытывали длительное нервное напряжение (66,4%): только 25% пациентов из 100% мужчин не отмечали данных проблем. Большая часть женщин (66,7%) в течение последнего месяца достаточно редко испытывала нервное напряжение, в 33,3% – часто. Общее самочувствие женщин было лучше, хотя и без значимых различий с мужчинами. Проблемы с памятью наблюдались у женщин в 100% случаев, мужчины же данные проблемы отмечали в 66% случаев (без статистической значимости). Проблемы с концентрацией внимания наблюдались

у 58% мужчин и у 67% женщин, причем в данном случае нужно говорить о редких жалобах; достаточно частые проблемы с концентрацией возникали у 25% мужчин и 33% женщин. Очень частые проблемы в концентрации внимания отмечались только у мужчин в 17% случаев, без значимых различий по гендерному признаку. 50% исследуемых пациенток с уверенностью утверждали, что приступы мешают полноценному отдыху и хобби ($p < 0,05$), в отличие от мужчин, которые только в 8,3% случаев соглашались с данным утверждением. Обеспокоенность в отношении предстоящих приступов проявили 100% женщин, а 66% мужчин никогда не задумывались над этим ранее ($p < 0,05$). Пациентки, принимающие АЭП, в 67% случаев были крайне обеспокоены развитием возможных побочных эффектов; 75% мужчин вообще не отмечали волнений по этому поводу ($p < 0,05$). После тестирования качества жизни эпилепсии по шкале QOLIE-31, 66% испытуемых мужского пола отметили достаточно хорошее качество жизни, несмотря на проблемы со здоровьем; показатели женщин по окончании тестирования остались прежними (рис.36).

Исходя из данных исследования, можно утверждать, что при оценке качества жизни у пациентов с симптоматической эпилепсией наблюдались следующие значимые гендерные различия: женщины проявляли обеспокоенность в отношении предстоящих приступов, оценивали негативное влияние ожидания приступа или случившегося приступа на хобби и также отмечали негативное действие побочных эффектов АЭП (рис.36).

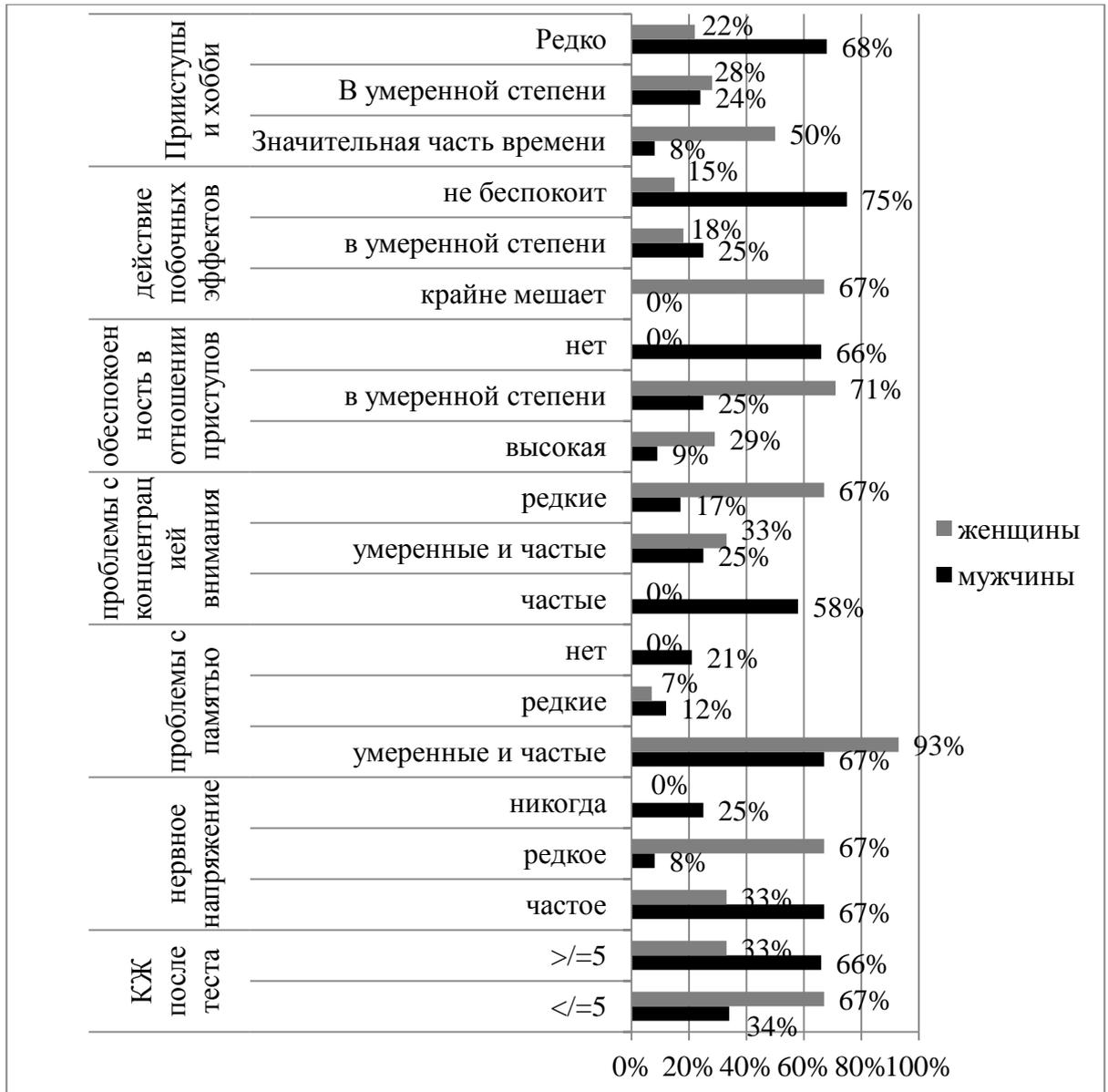


Рис.36. Качество жизни у мужчин и женщин по шкале QOLIE-31

Мужчины чаще, но без значимых различий, чем женщины испытывали нервное напряжение, проблемы с концентрацией внимания и после окончания теста мужчины чаще оценивали качество жизни больше 5 баллов.

5.3. Эпилепсия и черепно-мозговая травма

Изучение 76 пациентов с ЧМТ показало, что из 76 обследованных пациентов 48 человек поступили с известным ранее диагнозом симптоматическая эпилепсия, когда во время судорожного приступа получили вторичную ЧМТ. При

сборе анамнеза было выявлено, что в 100% этиологическим фактором послужила ЧМТ (рис.37).



Рис.37. Степень тяжести ЧМТ, вызвавшей симптоматическую эпилепсию (из анамнеза)

В 85% случаев симптоматическая эпилепсия дебютировала после тяжелой ($p < 0,05$) ЧМТ (в 47% случаев ушиб головного мозга (УГМ) средней степени тяжести, в 38% случаев УГМ тяжелой степени тяжести), в 7% случаев УГМ легкой степени тяжести, в 8% случаев сотрясение головного мозга (СГМ), (рис.37).



Рис.38. Степень тяжести ЧМТ, вызванной эпилепсией при поступлении

Из 48 пациентов на момент поступления в отделение 86% пациентов ($p < 0,05$) имели СГМ, 10% – УГМ легкой степени, 3% пациентов УГМ – средней степени тяжести и 1% – УГМ тяжелой степени (рис.38). Оставшиеся 28 человек

не имели установленного диагноза эпилепсии при поступлении, однако в прошествии шести месяцев после травмы у них наблюдалось развитие приступов (рис.39).



Рис.39. Степень тяжести ЧМТ, вызвавшая дебют симптоматической эпилепсии через 6 месяцев после выписки

Из 28 пациентов, у которых в отчетный период возникли эпилептические приступы, в 76% случаев отмечен УГМ средней степени тяжести ($p < 0,05$), в 14% случаев УГМ тяжелой степени тяжести. В 6% случаев наблюдались УГМ легкой степени тяжести, в 4% – СГМ, (рис.39).

Закономерно, что симптоматическая эпилепсия чаще развивалась после тяжелых ЧМТ ($p < 0,05$). Повторная травматизация была обусловлена эпилептическим приступом и относилась чаще к легкой ЧМТ ($p < 0,05$).

5.4. Сравнительная характеристика когнитивных функций у пациентов с симптоматической эпилепсией, где этиологическим фактором выступила ЧМТ с пациентами с криптогенной эпилепсией

Нам показался интересным сравнительный анализ 48 пациентов с симптоматической эпилепсией, у которых этиологическим фактором являлась ЧМТ, с 27 пациентами с криптогенной эпилепсией. Мы проанализировали эпидемиологические показатели, когнитивные функции, эмоциональный статус.

Пациенты с симптоматической эпилепсией в 71% случаев были представлены мужчинами, в 29% женщинами. В группе криптогенной эпилепсии чаще наблюдались женщины – в 72% случаев, мужчины в 28% ($p < 0,05$), рис. 40.

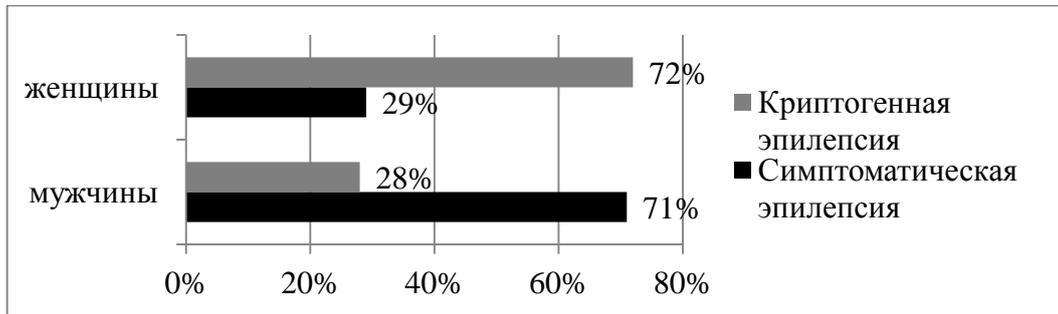


Рис.40. Гендерная характеристика пациентов с симптоматической эпилепсией и криптогенной эпилепсией

В обеих группах пациенты чаще проживали в городских условиях – в 89% случаев в группе с симптоматической эпилепсией и в 76% случаев в группе с криптогенной эпилепсией. Возраст на момент осмотра составил $35,4 \pm 10,9$ в группе пациентов с симптоматической эпилепсией, причем 47% пациентов были в возрасте до 35 лет, 53% пациента в возрасте старше 35 лет. В группе пациентов с криптогенной эпилепсией средний возраст составил $31,8 \pm 10,8$. 64% пациентов составили возраст до 35 лет, 36% пациентов старше 35 лет, без значимых различий в группах. Дебют эпилепсии в обеих группах произошел преимущественно до 35 лет: в 87% случаев в первой группе ($25,3 \pm 12,7$), в 92% случаев в группе пациентов с криптогенной эпилепсией ($23,6 \pm 12,6$). Аура наблюдалась в 31% случаев у пациентов с симптоматической эпилепсией, в 28% у пациентов с криптогенной эпилепсией. У пациентов с симптоматической эпилепсией наблюдались следующие типы приступов: вторично-генерализованные приступы в 35%, тонико-клонические приступы 31%, фокальные приступы 23%, сочетание вторично-генерализованных приступов с тонико-клоническими приступами 11%. У пациентов с криптогенной эпилепсией наблюдались: вторично-генерализованные приступы в 64%, тонико-клонические

приступы 28%, фокальные приступы 4%, сочетание вторично-генерализованных приступов с тонико-клоническими приступами 4%, (рис 41).

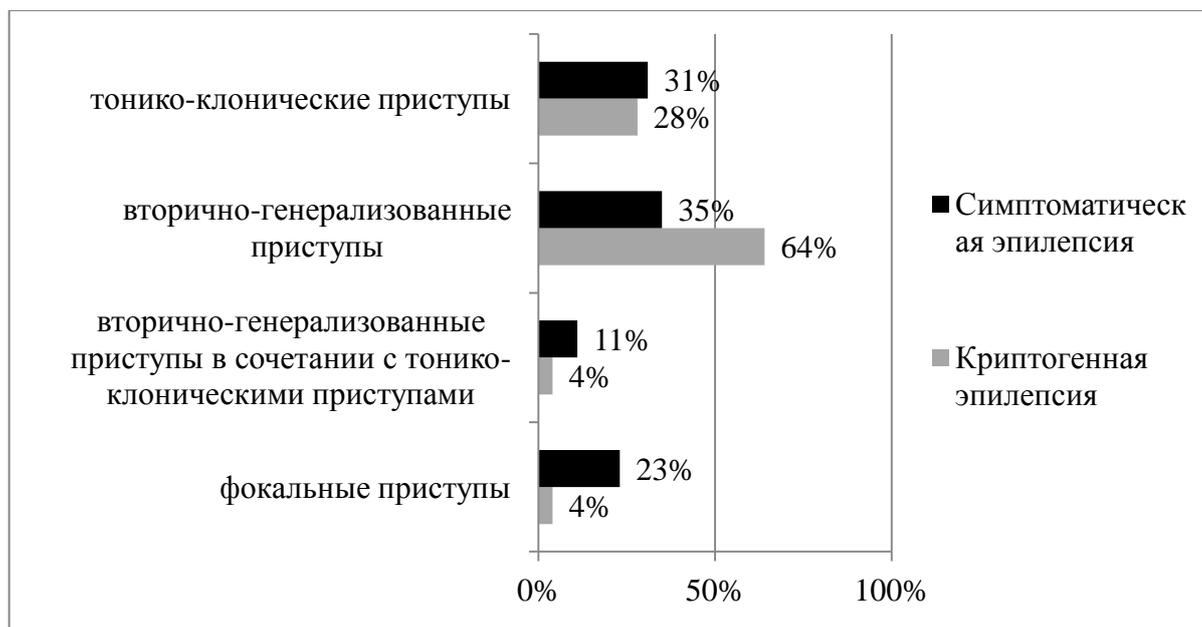


Рис.41. Типы приступов у пациентов с симптоматической эпилепсией и криптогенной эпилепсией

Не получали лечение АЭП в группе с симптоматической эпилепсией в 18% случаев, в группе пациентов с криптогенной эпилепсией в 16% случаев. На монотерапии находились 60% пациентов с ЧМТ, 68% пациентов с криптогенной эпилепсией. Политерапию получали 22% пациентов с симптоматической эпилепсией, 16% пациентов с криптогенной эпилепсией, без значимых различий в группах. В монотерапии у пациентов с симптоматической эпилепсией использовались в 88% случаев карбамазепин ($218 \pm 54,4$), кратность $2,4 \pm 0,9$; препараты вальпроевой кислоты в 12% случаев ($581 \pm 401,7$), кратность $2,3 \pm 0,7$. У пациентов с криптогенной эпилепсией в монотерапии карбамазепин использовался в 70% случаев ($225 \pm 67,2$), кратность $2,5 \pm 0,8$; препараты вальпроевой кислоты в 12% случаев ($327 \pm 271,0$), кратность $1,8 \pm 0,5$; топирамат в 6% случаев (150), кратность 2.

Краткая шкала оценки психического статуса у пациентов с симптоматическим типом эпилепсии, где этиологическим фактором явилась ЧМТ,

выявила, что 94% пациентов не имели нарушений когнитивных функций, 6% пациентов имели показатели на уровне преддементных когнитивных нарушений по MMSE, средние значения у пациентов с симптоматической эпилепсией составили $28,7 \pm 2,3$. В группе пациентов с криптогенной эпилепсией 96% пациентов не имели нарушений когнитивных функций, 4% пациентов имели преддементные когнитивные нарушения, средние значения у пациентов с криптогенной эпилепсией составили $29,3 \pm 0,7$, без значимых различий в группах. Пациенты с ЧМТ имели низкий уровень оперативной памяти в 80% случаев, 20% пациентов имели средние значения (6-7 слов), рис.42. Показатели кратковременной памяти в данной группе составили $3,5 \pm 2,1$.

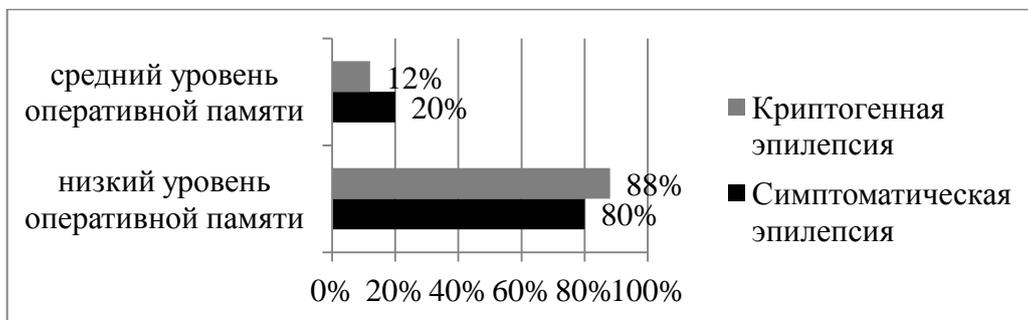


Рис.42. Уровень оперативной памяти у пациентов с симптоматической эпилепсией и криптогенной эпилепсией

В группе пациентов с криптогенной эпилепсией низкий уровень оперативной памяти наблюдался у 88% пациентов, средний уровень у 12% пациентов – $2,8 \pm 1,1$ (значимых различий в группах также не было выявлено, рис 42).

Исследование устойчивости внимания и динамики работоспособности по тесту Шульте показало, что в группе пациентов с симптоматической эпилепсией хорошая вработываемость была несколько выше – 42% пациентов, ($1,0 \pm 0,2$), чем в группе с криптогенной эпилепсией – 36% пациентов, ($1,0 \pm 0,3$), (без значимых различий в группах), рис 46. Соответственно требовалась подготовка к работе у пациентов с симптоматической эпилепсией в 58% случаев, у пациентов с криптогенной эпилепсией в 64% случаев.

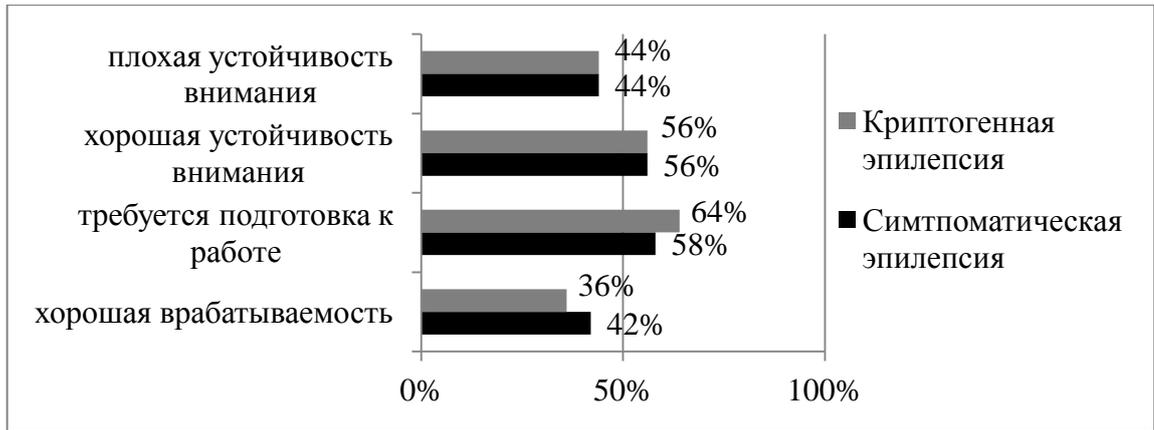


Рис.43. Тест Шульте у пациентов с симптоматической эпилепсией и криптогенной эпилепсией

Хорошая устойчивость внимания наблюдалась в 56% случаев в обеих группах, а плохая устойчивость внимания в 44% случаев, ($0,9 \pm 0,2$), рис. 43.

Способность к обобщению и абстрагированию была в норме у пациентов с симптоматической эпилепсией в 16% случаев, а 84% пациентов не могли строить обобщения по существенным признакам. Пациенты с криптогенной эпилепсией: 8% пациентов полностью справились с заданием, показав адекватную способность к обобщению и абстрагированию, 92% пациента не могли строить обобщения по существенным признакам (без значимых различий в группах).

Исследуя эмоциональный статус, можно сказать, что у пациентов с симптоматической эпилепсией реже выявлялись признаки депрессии: в 16% случаев по шкале CES-D были выявлены признаки легкой депрессии, также в 16% случаев признаки выраженной депрессии ($15,3 \pm 10,1$), рис 44.

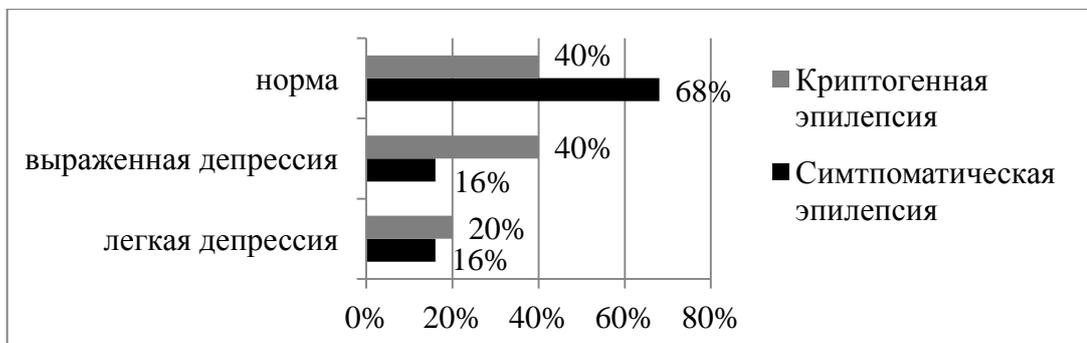


Рис.44. Показатели депрессии у пациентов с симптоматической эпилепсией и криптогенной эпилепсией

У пациентов с криптогенной эпилепсией в 20% случаев наблюдались признаки легкой депрессии, в 40% случаев признаки выраженной депрессии ($24,3 \pm 13,8$), рис. 44.

Таким образом, у пациентов с симптоматической эпилепсией чаще, чем в группе пациентов с криптогенной эпилепсией наблюдалась норма ($p < 0,05$), а признаки выраженной депрессии чаще наблюдалась у пациентов с криптогенной эпилепсией ($p < 0,05$).

Очень высокий уровень тревожности наблюдался у 4% пациентов в обеих группах, высокая тревожность была выявлена в 20% случаев у пациентов с симптоматической эпилепсией, в 48% ($p < 0,05$) – в группе пациентов с криптогенной эпилепсией, средняя тревожность с тенденцией к высокому уровню в группе пациентов с симптоматической эпилепсией наблюдалась в 31% случаев, в группе с криптогенной эпилепсией в 28% случаев, рис. 45.

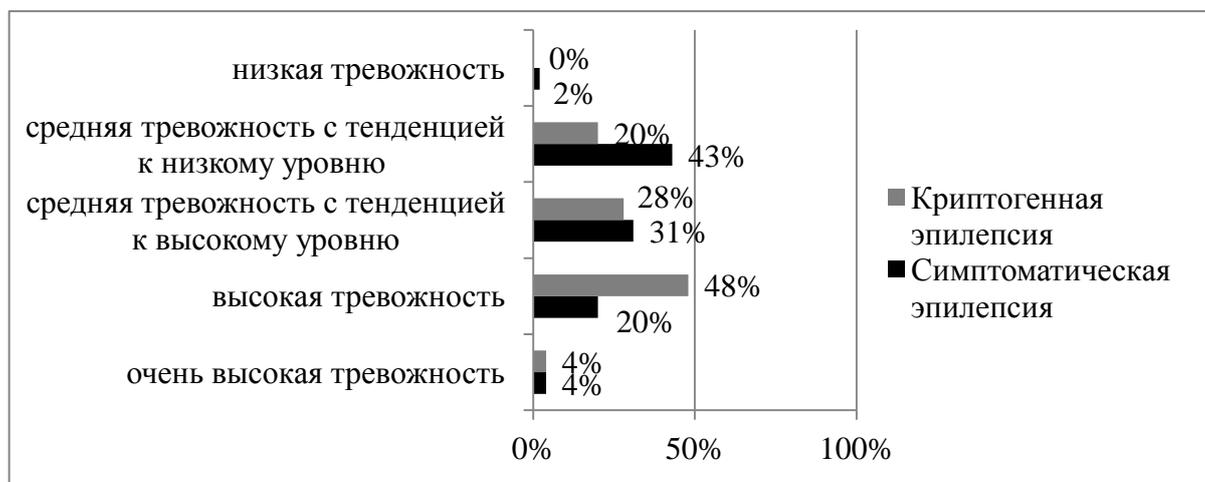


Рис.45. Показатель депрессии у пациентов с симптоматической эпилепсией и криптогенной эпилепсией

Средний уровень тревожности с тенденцией к низкому уровню наблюдался в группе пациентов с симптоматической эпилепсией в 43% случаев, в группе пациентов с криптогенной эпилепсией в 20% случаев. Низкий уровень тревоги был выявлен у 2% пациентов в группе с симптоматической эпилепсией и не наблюдался в группе пациентов с криптогенной эпилепсией, рис.45. Средние

значения по шкале тревоги в группе пациентов с симптоматической эпилепсией оказались значимо ниже ($p < 0,05$) и составили $19,7 \pm 10,4$, чем у пациентов с криптогенной эпилепсией – $28,4 \pm 10,2$.

Агрессии не наблюдалось в обеих группах в 35% случаев. Показатели у пациентов с симптоматической эпилепсией составили $1,3 \pm 2,5$; с криптогенной эпилепсией $0,9 \pm 1,4$. Инсомния была выявлена в обеих группах в 60% случаев, у пациентов с симптоматической эпилепсией показатели составили $11,4 \pm 6,7$; у пациентов с криптогенной эпилепсией $13,8 \pm 7,1$.

Таким образом, в группе пациентов с симптоматической эпилепсией, где этиологическим фактором выступала ЧМТ, чаще наблюдались мужчины. В месте проживания, дебюте заболевания, возрасте обследуемых пациентов, типах приступов, наличии ауры, терапии значимых различий между группами выявлено не было. При оценке когнитивных функций значимых различий в группах выявлено не было. При анализе эмоционального статуса было выявлено, что пациенты с симптоматической эпилепсией чаще, чем пациенты с криптогенной эпилепсией, имели нормальные показатели депрессии, а выраженная депрессия чаще наблюдалась у пациентов с криптогенной эпилепсией. Показатели тревожности также были выше у пациентов с криптогенной эпилепсией. При оценке агрессии, сна значимых различий в группах не наблюдалось.

Глава 6. ТЕРАПИЯ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КОМИ

6.1. Характеристика больных с симптоматической эпилепсией, получающих терапию АЭП

Из обследованных 143 пациентов 85% больных получали терапию АЭП, причем только в 39% случаев наблюдался постоянный прием, ($p < 0,05$). На политерапии находились 25% пациентов, на монотерапии 75% пациентов ($p < 0,05$). Пациенты, находящиеся на монотерапии, получали КБЗ в 60% случаев ($p < 0,05$), ВПА в 12,75% случаев, в 2,25% случаев ТПА. В политерапии использовались следующие комбинации: КБЗ + ВПА – 11%, КБЗ + ВПА + ЛМА – 1,5%, КБЗ + бензонал – 1,5%, ВПА + ЛМА – 3%, КБЗ + ЛМА – 5%, ВПА + ТПА – 3%.

У мужчин монотерапия назначалась в 47% случаев ($p < 0,05$), политерапия в 14% случаев. У мужчин в монотерапии в 37% использовался КБЗ ($p < 0,05$), препараты ВПА у 10% пациентов. В политерапии у мужчин использовались комбинации: ВПА + КБЗ в 5% случаев, ВПА + ЛМА в 3% случаев, КБЗ + ЛМА + ВПА в 1% случаев, ВПА + ТПА в 3% случаев, КБЗ + бензонал в 2% случаев.

У женщин монотерапия использовалась в 32% случаев ($p < 0,05$), политерапия в 11% случаев. У женщин в монотерапии в 24% случаев ($p < 0,05$) использовался КБЗ, ВПА в 6% случаев, ТПА в 2% случаев. В политерапии использовались комбинации: ВПА + КБЗ у 6% пациентов, КБЗ + ЛМА + ВПА у 1% пациентов, КБЗ + ЛМА у 4% пациентов.

Таким образом, большинство пациентов получали АЭП, чаще за счет монотерапии КБЗ. Значимых различий по лечению у мужчин и женщин не наблюдалось.

Регулярный прием препаратов осуществлялся в 39% случаев. Постоянный прием препаратов осуществлялся в 57% случаев женщинами и лишь в 31% случаев мужчинами ($p < 0,05$). Из 143 пациентов в клинической ремиссии находились 24% пациентов, не имели таковой 76% ($p < 0,05$), рис.46.

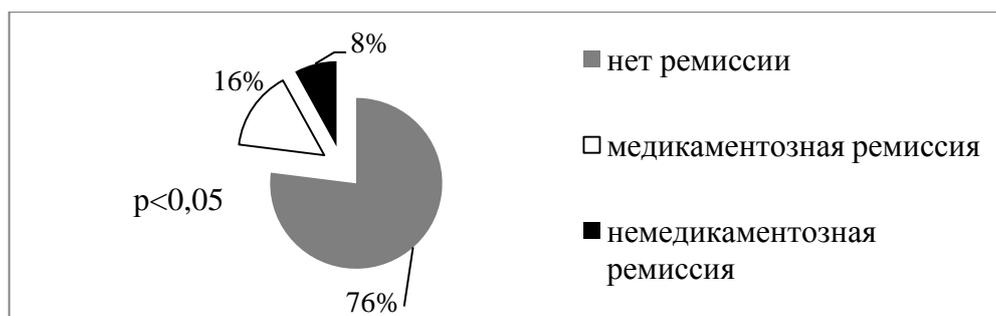


Рис.46. Ремиссии у пациентов с симптоматической эпилепсией

Из 122 пациентов, принимающих препараты, лишь 16% пациентов имели медикаментозную ремиссию (рис.46). Почти 8% пациентов, не получавших препараты, находились в ремиссии по приступам. Из 92 мужчин в ремиссии находились 23% пациента, причем в 16% случаев это была медикаментозная ремиссия, в 7% случаев немедикаментозная ремиссия. Из 51 женщины ремиссию имели 17% пациенток, причем, только медикаментозную, без значимых гендерных различий.

Пациенты с тонико-клоническими приступами имели медикаментозную ремиссию в 15% случаев, немедикаментозную в 3% случаев, не имели ремиссии 83% пациента. У пациентов с вторично-генерализованными приступами медикаментозная ремиссия наблюдалась в 18% случаев, немедикаментозная ремиссия в 10% случаев, отсутствовала ремиссия в 72% случаев (рис.47).



Рис.47. Вид приступов и ремиссия у пациентов с симптоматической эпилепсией

Согласно рис. 47, у пациентов с вторично-генерализованными приступами в сочетании с тонико-клоническими приступами медикаментозная ремиссия была выявлена у 30% пациентов, немедикаментозная ремиссия отсутствовала, а отсутствие ремиссии наблюдалось в 70% случаев. У пациентов с фокальными приступами не отмечалась медикаментозная ремиссия, немедикаментозная ремиссия наблюдалась в 12% случаев, а отсутствие ремиссии было выявлено у 88% пациентов. Исследуемые пациенты с тонико-клоническими приступами в сочетании с атипичными абсансами не имели ремиссии вовсе, также как пациенты с сочетанием фокальных приступов и тонико-клонических.

Таким образом, приверженность к лечению чаще наблюдалась в женской группе. Чаще пациенты с симптоматической эпилепсией не имели ремиссии. Значимых различий между типом приступа и наличием ремиссии выявлено не было.

6.2. Эпидемиологическая характеристика больных с эпилепсией, имеющих инвалидность и получающих терапию препаратами вальпроевой кислоты

В структуре эпилептологического приема за последние три года около половины пациентов с эпилепсией имели группу инвалидности: в 2013 году 45% пациентов, в 2014 – 48,2% пациентов, в 2015 – 48% пациентов.

Нами проведен анализ состояния взрослых пациентов с эпилепсией, проживающих в Республике Коми и получающих терапию ВПА, которым установлена группа инвалидности. Методом сплошного исследования изучены данные за период с 2006 по 2009 год у пациентов из Республики Коми, находящихся на монотерапии ВПА и политерапии, где одним из препаратов являлась ВПА. На момент исследования в Регистр эпилептологического центра было внесено 2700 взрослых пациентов с эпилепсией, из которых 872 получали терапию ВПА. В этой изучаемой группе инвалидность была установлена 312 пациентам.

Анализ данных регистра показал, что пациенты с инвалидностью составляют 36% от общего числа пациентов, получающих ВПА. Из 312 пациентов с установленной группой инвалидности первая группа была определена у 1,3%, вторая у 56,1% ($p < 0,05$), третья у 42,6%. Большая часть пациентов с первой группой инвалидности – 50% пациентов – проживали в г. Сыктывкар ($p < 0,05$). Примерно в равных долях – по 25% пациентов – в Койгородском районе, и Эжвинском районе г. Сыктывкар, при этом во всех случаях эти пациенты имели симптоматическую форму эпилепсии (рис.48).

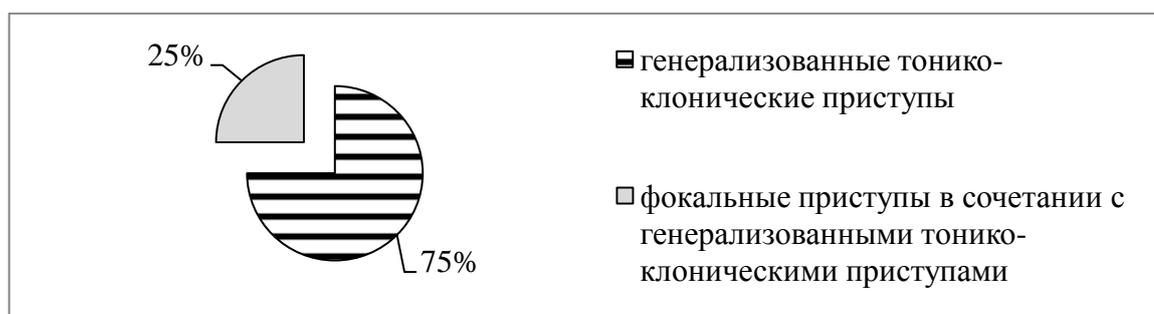


Рис.48. Характеристика приступов у пациентов с первой группой инвалидности и симптоматической эпилепсией

6.3. Пациенты с эпилепсией и первой группой инвалидности

Большинство пациентов с первой группой инвалидности и симптоматической эпилепсией (рис.48) имели генерализованные тонико-клонические приступы ($p<0,05$). У пациентов с первой группой инвалидности и симптоматической эпилепсией с фокальными приступами и генерализованными тонико-клоническими приступами в терапии использовались комбинация, состоящая из препаратов ВПА (900мг/сут) и КБЗ. При генерализованных тонико-клонических приступах в 25% случаев использовалась монотерапия ВПА (1200мг/сут), в 25% случаев – ВПА (1000мг/сут) и КБЗ, еще у 25% пациентов – комбинация ФБ с ВПА (1200мг/сут) и КБЗ. В среднем, пациенты с эпилепсией и первой группой инвалидности получали 1075 мг/сутки препаратов ВПА.

6.4. Пациенты с эпилепсией и второй группой инвалидности

Пациенты со второй группой инвалидности, в большинстве своем ($p<0,05$), были из г. Сыктывкар (25%). Вторую по численности группу составили пациенты со второй группой инвалидности из Корткеросского района – 7,6% пациентов, на третьем месте по числу пациентов – Сыктывдинский район – 7% пациентов, затем Прилузский (6,4%) и Удорский районы (6,4%). На пятом месте по числу пациентов, которым определена вторая группа инвалидности в связи с эпилепсией, находились следующие районы с примерно равным количеством инвалидов: Сосногорский – 6% пациентов, Ижемский – 6% пациентов, Эжвинский район г. Сыктывкар (6%). Далее, в порядке убывания расположились Сысольский (4%) и Троицко-Печорский (4%) районы, Усть-Куломский район (5%), Усть-Вымский район (3%). В числе территорий с наименьшим количеством этих пациентов находится Печорский район – 2,5% случаев, Ухтинский район – в 2,4% случаев и г. Инта – 2,4% случаев. Меньше всего пациентов со второй группой инвалидности наблюдалось в г. Ухта (1,3%), г. Воркута (1,3%), в Вуктыльском районе (1,3%), г. Усинск (0,8%), Усть-Цилемском районе (0,8%), г. Печора (0,7%). У пациентов со второй группой инвалидности в 52% случаев (91 пациент) была отмечена симптоматическая эпилепсия ($p<0,05$), (рис.49).

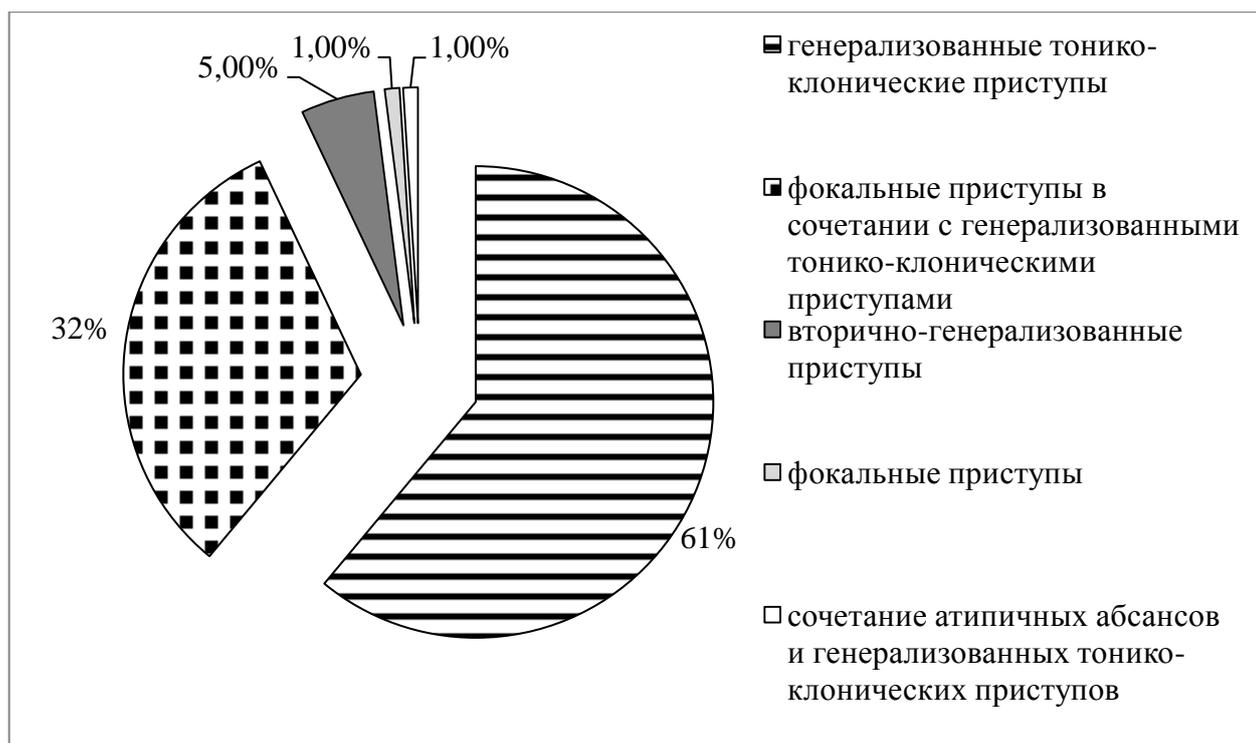


Рис.49. Характеристика приступов у пациентов с второй группой инвалидности и симптоматической эпилепсией

Как видно на диаграмме, у пациентов с симптоматической эпилепсией и второй группой инвалидности значительно чаще встречаются генерализованные тонико-клонические приступы ($p < 0,05$), реже всего фокальные приступы и сочетание атипичных абсансов и генерализованных тонико-клонических приступов.

В 10,8% случаев встречалась идиопатическая эпилепсия (рис.50).



Рис.50. Характеристика приступов у пациентов с второй группой инвалидности и идиопатической эпилепсией

По нашим данным, у пациентов с идиопатической эпилепсией и второй группой инвалидности чаще ($p < 0,05$) наблюдались генерализованные тонико-клонические приступы.

37,2% исследуемых пациентов имели криптогенную эпилепсию (рис. 51).



Рис.51. Характеристика приступов у пациентов с второй группой инвалидности и криптогенной эпилепсией

Таким образом, у пациентов с криптогенной эпилепсией и второй группой инвалидности чаще ($p < 0,05$) наблюдались генерализованные тонико-клонические приступы. Из 175 пациентов со второй группой инвалидности 66% пациентов ($p < 0,05$) получали монотерапию препаратами ВПА. Были изучены особенности терапии в зависимости от формы эпилепсии. Так, при симптоматической эпилепсии наиболее часто – в 70% случаев ($p < 0,05$) – использовалась монотерапия препаратами ВПА, комбинация препаратов ВПА и КБЗ использовалась в 25% случаев, в 2% случаев применялись ВПА и ЛМА, у 1% пациентов ВПА в сочетании с КБЗ и ТПА, в 2% случаев – ВПА и ТПА. В случае криптогенной эпилепсии препараты вальпроевой кислоты в монотерапии использовались также достоверно чаще – у 62,5% пациентов ($p < 0,05$), комбинация ВПА и КБЗ в 25% случаев, этосуксимид в сочетании с ВПА – в 1,6% случаев, в 7,7% случаев – ВПА и ЛМА, у 1,6% пациентов – ВПА и клонозепам, также в 1,6% случаев использовалась комбинация ВПА и ФБ. В терапии идиопатической эпилепсии монотерапия ВПА использовалась в 55% случаев, ВПА и КБЗ использовались у 17% обследованных, ВПА и ЛМА – в 28% случаев. У пациентов

с абсансами в 100% случаев использовалась монотерапия ВПА. Таким образом, можно сказать, что большая доля пациентов, получавших ВПА, отмечена среди пациентов с симптоматической эпилепсией. Пациенты с эпилепсией и второй группой инвалидности получали $964,0 \pm 323,7$ мг/сутки препаратов ВПА. В монотерапии $947,9 \pm 306,2$ мг/сутки, в политерапии $981,6 \pm 358,4$ мг/сутки.

6.5. Пациенты с эпилепсией и третьей группой инвалидности

Пациенты с третьей группой инвалидности были в 25,9% случаев из г. Сыктывкар. Вторую по численности группу составили пациенты из Усть-Куломского района – в 11,5% случаев и Эжвинского района г. Сыктывкар – 11,5% пациентов. На третьем месте наблюдались пациенты из Усть-Вымского района – 6% пациентов, на четвертом – пациенты из Сосногорского района в 5,5% случаев, на пятом месте в 4,5% случаев встречались пациенты из г. Воркута и Сысольского района. Далее, в порядке убывания расположились пациенты Ижемского района (3,6%), также г.Инта (3,6%), Корткеросского района (3,6%), Ухтинского района (3,6%). В числе территорий с наименьшим количеством этих пациентов находится Сыктывдинский район – 3,3% пациентов, далее Печорский район – 2,3% пациентов, Прилузский район – 2,3% пациентов, г. Ухта – 2,3% пациентов, Троицко-Печорский район – 2,3% пациентов, Койгородский район – 1,5% пациентов, Удорский район – 0,75% пациентов, Усинский район – 0,75% пациентов, Усть-Цилемский район – 0,75% пациентов.

Пациенты с третьей группой инвалидности в 53% случаев имели симптоматический тип эпилепсии ($p < 0,05$), в 8% случаев встречалась идиопатическая эпилепсия, а 39% исследуемых имели криптогенную эпилепсию. У пациентов с третьей группой инвалидности и симптоматической эпилепсией наблюдались следующие виды пароксизмов (рис. 52).



Рис.52. Характеристика приступов у пациентов с третьей группой инвалидности и симптоматической эпилепсией

У пациентов с симптоматической эпилепсией и третьей группой инвалидности чаще всего встречаются генерализованные тонико-клонические приступы ($p < 0,05$), реже вторично-генерализованные приступы.

В 8% случаев встречалась идиопатическая эпилепсия, варианты приступов представлены на диаграмме (рис.53).

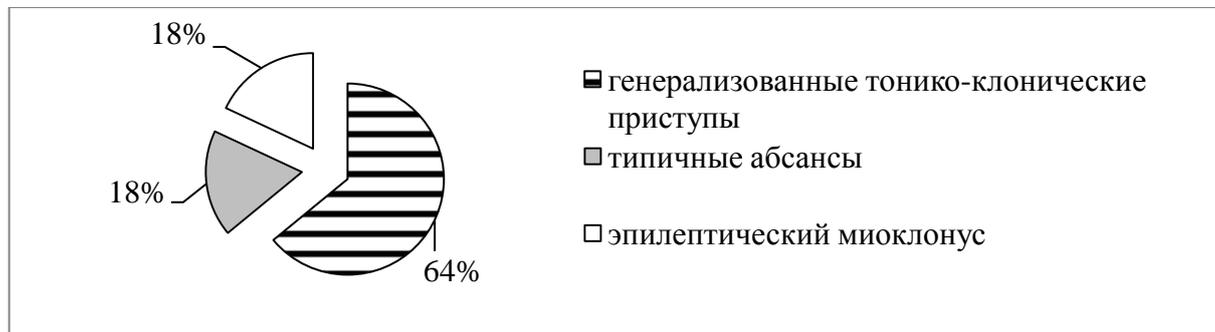


Рис.53. Характеристика приступов у пациентов с третьей группой инвалидности и идиопатической эпилепсией

Значимо чаще ($p < 0,05$) у пациентов с идиопатической эпилепсией и третьей группой инвалидности наблюдались тонико-клонические приступы.

У 39% пациентов с третьей группой инвалидности отмечена криптогенная эпилепсия с различными вариантами приступов (рис 54).

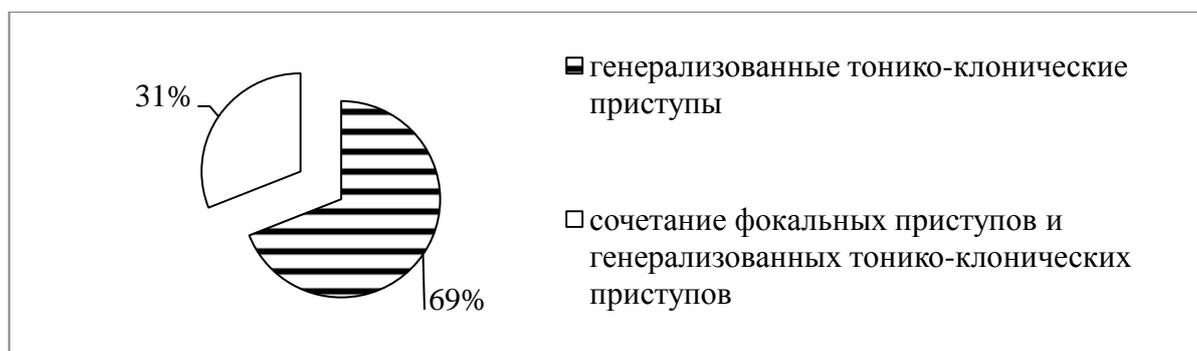


Рис.54. Характеристика приступов у пациентов с третьей группой инвалидности и криптогенной эпилепсией

У данной группы пациентов также значительно чаще наблюдались тонико-клонические приступы ($p < 0,05$). Из 133 пациентов с третьей группой инвалидности 71% пациентов получали монотерапию препаратами ВПА ($p < 0,05$). При симптоматической эпилепсии в 65% случаев использовалась монотерапия ВПА ($p < 0,05$), комбинация ВПА и КБЗ использовалась в 21% случаев, в 11% – препараты ВПА и ЛМА, в 3% случаев – препараты ВПА и ТПА. При криптогенной эпилепсии препараты ВПА использовались у 75% пациентов ($p < 0,05$), комбинация ВПА и КБЗ в 17% случаев, в 6% случаев препараты ВПА и ЛМА, в 2% случаев ВПА и ТПА. Идиопатическая эпилепсия: монотерапия препаратами ВПА использовалась у 75% пациентов ($p < 0,05$), ВПА и КБЗ использовались в 17% случаев, в 8% случаев ВПА и ТПА. При юношеской абсанс-эпилепсии в 100% случаев использовалась монотерапия ВПА. Пациенты с эпилепсией и третьей группой инвалидности получали $1003,2 \pm 409,4$ мг/сутки препаратов ВПА. В монотерапии $994,9 \pm 368,3$ мг/сутки, в политерапии $1066,2 \pm 504,0$ мг/сутки.

Таким образом, из 872 человек инвалидность была определена 36% пациентов. Первая группа была установлена 1,3% пациентов, вторая – у 56,1% пациентов ($p < 0,05$); третья – у 42,6% пациентов. В 66% случаев пациенты находились на монотерапии ВПА ($p < 0,05$): пациенты I группы в 25% случаев, пациенты II группы инвалидности в 66% случаев ($p < 0,05$), пациенты III группы инвалидности в 71% случаев ($p < 0,05$). У пациентов с инвалидностью чаще

отмечалась симптоматическая эпилепсия – в 52,4% случаев ($p < 0,05$). Значимо чаще других районов проживания встречались пациенты из г. Сыктывкар – в 23,6% случаев. В 68,4% встречались генерализованные тонико-клонические приступы ($p < 0,05$): в 75% у пациентов с I группой инвалидности, в 65% у пациентов со II группой инвалидности, в 73% у пациентов с III группой инвалидности. Несмотря на то, что возможность реабилитации пациентов с эпилепсией, имеющих инвалидность, ограничена, необходимо отметить, что сохраняются резервы терапии: будь то увеличение дозы препарата в монотерапии либо рациональная политерапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема эпилепсии – это одна из наиболее актуальных в современной неврологии [7, 12, 17, 18, 28, 29, 91, 93, 119, 148, 170]. Информационный дефицит эпидемиологических характеристик эпилепсии в регионах РФ приводит к возникающим недостаткам организации медицинской помощи на местах [28, 65]. До настоящего времени не было данных о распространенности, заболеваемости, клинической картине и течении эпилепсии в Республике Коми, не рассматриваются вопросы сопутствующих нарушений (эмоциональных, когнитивных расстройств, качества жизни, нарушений сна) в доступных литературных источниках. Это и определило цель и задачи исследования.

С целью изучения эпидемиологических аспектов эпилепсии в Республики Коми мы проводили исследование на основании данных Эпилептологического центра. На учете в Эпилептологическом центре на 2015 год состоит 3343 пациента с эпилепсией.

Методом сплошного исследования изучены данные за период с 2006 по 2009 год у пациентов из Республики Коми, имеющих группу инвалидности и находящихся на монотерапии ВПА и политерапии, где одним из препаратов являлась ВПА.

Также были изучены данные всех пациентов с симптоматической эпилепсией (143 случая), госпитализированных в отделения неврологии и нейрохирургии ГБУЗ РК «Коми республиканская больница», отделения неотложной неврологии и нейрохирургии ГБУЗ РК «Городской больницы Эжвинского района г. Сыктывкара», терапевтическое отделение ГБУЗ РК «Сыктывдинская ЦРБ» в течение года. Статистическая оценка подтвердила репрезентативность выборки для планируемых обследований. В ходе обследования больные были разделены на группы в зависимости от пола, района и места проживания, наличия приема АЭП, этиологических факторов, вида приступа. Изучение состояния нервной системы пациентов проведено при помощи комплекса клинических и инструментальных методов исследования.

Проанализированы жалобы и анамнез каждого обследованного. Для оценки тяжести когнитивных нарушений и оценки простейших психических функций применялись методики: тест MMSE, исключение лишнего, тест Шульте, методики исследования кратковременной памяти по Лурия. Для оценки тяжести эмоциональных нарушений использовались опросник депрессии CES-D, шкала тревоги J.Teulor, шкала открыто проявляемой агрессии Юдовского (OASCL). Также оценивалось качество жизни пациентов с эпилепсией при помощи шкалы QOLIE-31 и оценивался сон с помощью шкалы оценки качества сна – SQS.

Всем больным проводили инструментальные обследования (ЭЭГ, КТ ГМ или МРТ ГМ). Полученные результаты исследования были статистически обработаны с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, проведением дисперсионного и корреляционного анализа.

Заболеваемость эпилепсией среди взрослых в Республике Коми составила 24,7 на 100 тыс. взрослого населения, распространенность эпилепсией среди взрослых в Республике Коми составила 3,87 на 1000 населения, занимая в структуре неврологической заболеваемости одно из первых мест, превышая аналогичные показатели РФ (16; 1,95). За последние три года наблюдается тенденция к росту распространенности болезней нервной системы на 1000 населения, в том числе эпилепсией и эпилептическим статусом: в 2013 – 64,06 (3,57); в 2014 – 70,07 (3,69); в 2015 – 77,55 (3,87). Первичная заболеваемость и диспансерный учет пациентов с болезнями нервной системы на 1000 населения увеличился от 2013 к 2015 году: 2013 – 7,99; 2014 – 8,1; 2015 – 9,65. Первичная заболеваемость и диспансерный учет пациентов с эпилепсией среди взрослых Республики Коми на 1000 населения от 2013 к 2015 году снизился: 2013 – 0,28; 2014– 0,27; 2015 – 0,25. Приоритет обращаемости к эпилептологу за медицинской помощью остается за первичными пациентами: за три года посещения первичных пациентов составили 58% обратившихся, 53% обратившихся, 63% обратившихся. В структуре эпилепсии в Республике Коми преобладает симптоматическая эпилепсия, которая была подтверждена в 2013 у 46% пациентов, в 2014 – у 45% пациентов, в 2015 – у 50% пациентов.

Значимых гендерных различий у пациентов с эпилепсией не наблюдалось, однако в преобладающем большинстве год от года наблюдались неработающие пациенты: в 2013 году количество неработающих пациентов составило 72,6% пациентов, в 2014 году – 71% пациентов, в 2015 – 67,3% пациентов. Большинство пациентов с эпилепсией в Республике Коми являются городскими жителями. Большинство обследованных пациентов проживало в южных районах Коми. Значимо чаще пациенты являлись городскими жителями. Данное распределение примерно соответствует распределению жителей по территории Республики Коми, так как она имеет большую протяженность и, как следствие, заселена неравномерно, самыми малонаселенными являются центральные районы и районы Крайнего Севера. Также необходимо иметь в виду, что г. Сыктывкар находится на юге республики, там, где плотность населения максимальна и сосредоточена в городах.

В клинической части было обследовано 143 пациентов с симптоматической эпилепсией – жителей Республики Коми. Характер распространения данной патологии наблюдался неравномерный: большинство обследованных пациентов – 85% пациентов проживало в Южных районах Коми, 7% пациентов в Центральных районах, 8% пациентов были жителями Северных территорий. 83% больных являлись городскими жителями, а 17% пациентов – жителями сельской местности. Возраст всех обследованных больных на момент осмотра составил от 15 до 74 лет (средний возраст $34,6 \pm 12,3$ года). В качестве этиологического фактора у данной категории пациентов чаще отмечалась ЧМТ – в 53% случаев. Также в качестве этиологического фактора в 25% случаев наблюдалось последствие оперативного вмешательства по поводу объемного образования головного мозга (более 6 месяцев после операции), в 16% случаев последствия перенесенных ОНМК, в 5% последствия нейроинфекций, в 1% другие причины (последствия токсических поражений головного мозга, последствия клинической смерти). Гендерных различий по этиологическому фактору не наблюдалось. Симптоматическая эпилепсия в 87% случаев развилась после перенесенных тяжелых ЧМТ. Повторная травматизация была обусловлена эпилепсией и

приводила чаще к легкой ЧМТ. У пациентов с симптоматической эпилепсией чаще наблюдались приступы с фокальным началом – вторично-генерализованные приступы и фокальные приступы. У мужчин в сравнении с женской группой чаще наблюдались вторично-генерализованные приступы в сочетании с тонико-клоническими приступами, у женщин – вторично-генерализованные приступы. В 76% случаев пациенты не имели ауры перед приступами.

Неврологический статус соответствовал заболеванию, приведшему к развитию эпилепсии (ОНМК, удаление объемных образований головного мозга). Типичные эпилептические феномены на ЭЭГ у пациентов с симптоматической эпилепсией фиксировались относительно редко, несмотря на проведение функциональных проб. В исследовании МРТ в 100% случаев подтверждала симптоматический характер эпилепсии, КТ в 95% случаев. У 5% пациентов четко прослеживалась связь с тяжелой ЧМТ, после дообследования на МРТ подтверждались структурные изменения.

У пациентов с симптоматической эпилепсией психический статус по шкале MMSE находился в пределах нормы, без значимых различий по гендерному признаку, наличию терапии. Уровень кратковременной памяти был низким у 88% пациентов с симптоматической эпилепсией, без значимых различий по гендерному признаку, наличию терапии. При оценке теста Шульте, было выявлено, что у пациентов с симптоматической эпилепсией хорошая психическая устойчивость наблюдалась у 52% испытуемых, требовалась подготовка к работе 57% пациентов, без гендерных различий в группах. У пациентов, получающих АЭП, значимо чаще наблюдалась хорошая вработываемость – 47% пациентов, не получающих АЭП – 19% пациентов.

Способность к обобщению и абстрагированию находилась на приемлемом уровне у большинства пациентов с симптоматической эпилепсией, лучшие результаты значимо чаще показывали женщины, набрав в 23% случаев максимальный балл (мужчины – 6%). Без терапии АЭП пациенты с симптоматической эпилепсией крайне плохо справлялись с заданием, набрав минимальное количество баллов в 48% случаев (на терапии АЭП – 6%).

Говоря об эмоциональных нарушениях, следует отметить, что по шкале депрессии CES-D признаки легкого депрессивного расстройства отмечалось у 18% пациентов, еще у 20% пациентов наблюдались признаки выраженной депрессии, норма определялась в 62% случаев, без гендерных различий. По данным шкалы депрессии CES-D, значимо чаще имели признаки депрессии пациенты на терапии – в 20% случаев наблюдались признаки легкой депрессии, в 23% случаев признаки выраженной депрессии, в отличие от группы без лечения АЭП, где признаки депрессии наблюдались лишь у 10% пациентов, и это были признаки легкой депрессии.

Шкала тревоги J.Taylor показала, что очень высокая тревожность наблюдалась у 3% пациентов, высокая тревожность в 31% случаев, средняя тревожность с тенденцией к высокому уровню наблюдалась также в 31% случаев. Средняя тревожность с тенденцией к низкому уровню наблюдалась в 31% случаев, низкий уровень тревожности был выявлен у 4% обследуемых пациентов, без значимых различий по полу. Пациенты, не получающие лечение, значимо чаще имели низкие показатели тревожности – 23%, а пациенты на терапии АЭП в 35% случаев показывали средний уровень тревожности с тенденцией к высокому уровню (10% без терапии АЭП).

Результат тестирования по шкале агрессии Юдовского (OASCL) в 65% случаев оказался отрицательным, без значимых различий по гендерному признаку и наличию терапии. Нарушения сна выявлялись в 62% случаев, без значимых различий по гендерному признаку. Кроме того, в 57% случаев в группе, получающих АЭП, наблюдалась инсомния, у 43% пациентов была выявлена норма. В группе без лечения нарушение сна наблюдалось у 90% пациентов, а у 10% пациентов – норма.

В исследуемой группе по шкале QOLIE-31 были выявленные следующие значимые моменты у пациентов с симптоматической эпилепсией: проблемы с памятью возникали у большинства пациентов – 76% пациентов. Обеспокоенность в отношении предстоящих приступов проявили 80% пациентов. Пациенты в большинстве случаев (54%) не были обеспокоены развитием возможных

побочных эффектов АЭП, в 54% случаев редко испытывали нервное напряжение. Гендерные различия были выявлены в следующем: женщины чаще отмечали проблемы с памятью, проявляли обеспокоенность в отношении предстоящих приступов в 100% случаев (мужчины 44%). Также женщины оценивали негативное влияние ожидания приступа или сам приступ на хобби в 50% случаев (мужчины – 8,3%) и отмечали негативное действие побочных эффектов АЭП в 67% случаев (мужчины – 25%).

Для выявления особенностей течения симптоматической эпилепсии было проведено сравнение двух групп, где одна группа – это пациенты с симптоматической эпилепсией после перенесенной ЧМТ, вторая группа – это пациенты с криптогенной эпилепсией. В обеих группах пациенты чаще проживали в городских условиях – в 89% пациенты с симптоматической эпилепсией и в 76% пациенты с криптогенной эпилепсией. Возраст на момент осмотра составил $35,4 \pm 10,9$ в группе пациентов, с симптоматической эпилепсией после перенесенной ЧМТ. В группе пациентов с криптогенной эпилепсией средний возраст составил $31,8 \pm 10,8$. Дебют эпилепсии в обеих группах произошел преимущественно до 35 лет: в 87% случаев в первой группе ($25,3 \pm 12,7$), в 92% случаев в группе с криптогенной эпилепсией ($23,6 \pm 12,6$). У пациентов с симптоматической эпилепсией наблюдались следующие типы приступов: вторично-генерализованные приступы в 35% случаев, тонико-клонические приступы в 31% случаев, фокальные приступы в 23% случаев, сочетание вторично-генерализованных приступов с тонико-клоническими приступами в 11% случаев. У пациентов с криптогенной эпилепсией наблюдались: вторично-генерализованные приступы в 64% случаев, тонико-клонические приступы в 28% случаев, фокальные приступы в 4% случаев, сочетание вторично-генерализованных приступов с тонико-клоническими приступами в 4% случаев.

Не получали лечение в группе с симптоматической эпилепсией после перенесенной ЧМТ в 18% случаев, в группе с криптогенной эпилепсией в 16% случаев. На монотерапии находились 60% пациентов с симптоматической эпилепсией, 68% в группе пациентов с криптогенной эпилепсией. Политерапию

получали 22% пациентов с симптоматической эпилепсией после перенесенной ЧМТ, 16% в группе пациентов с криптогенной эпилепсией, без значимых различий в группах. В монотерапии у пациентов с симптоматической эпилепсией после перенесенной ЧМТ использовались в 88% случаев КБЗ, ВПА в 12% случаев. В пациентов с криптогенной эпилепсией в монотерапии КБЗ использовался у 70% пациентов, ВПА в 12% случаев, ТПА в 6% случаев. Краткая шкала оценки психического статуса у пациентов с симптоматическим типом эпилепсии, где этиологическим фактором явилась ЧМТ, выявила, что 94% пациентов не имели нарушений когнитивных функций, 6% пациентов имели преддементные когнитивные нарушения ($28,7 \pm 2,3$). В группе пациентов с криптогенной эпилепсией 96% пациентов не имели нарушений когнитивных функций, 4% пациентов имели преддементные когнитивные нарушения ($29,3 \pm 0,7$), без значимых различий в группах. По методике заучивания десяти слов пациенты с симптоматической эпилепсией после перенесенной ЧМТ имели низкий уровень оперативной памяти в 80% случаев, 20% пациентов имели средние значения. В группе пациентов с криптогенной эпилепсией низкий уровень оперативной памяти наблюдался у 88% пациентов, средний уровень у 12% пациентов. Исследование устойчивости внимания и динамики работоспособности по тесту Шульте показало, что в группе пациентов, с симптоматической эпилепсией после перенесенной ЧМТ хорошая вработываемость была несколько выше – 42% пациентов, чем в группе с криптогенной эпилепсией – 36% пациентов, (без значимых различий в группах). Соответственно требовалась подготовка к работе у пациентов с симптоматической эпилепсией после перенесенной ЧМТ в 58% случаев, в группе пациентов с криптогенной эпилепсией в 64% случаев. Хорошая устойчивость внимания наблюдалась в 56% случаев в обеих группах, а плохая устойчивость внимания в 44% случаев.

Способность к обобщению и абстрагированию не была нарушена у пациентов с симптоматической эпилепсией после перенесенной ЧМТ 16% случаев, 84% пациентов не могли строить обобщения по существенным

признакам. У пациентов с криптогенной эпилепсией 8% пациентов полностью справились с заданием, показав адекватную способность к обобщению и абстрагированию, 92% пациента не могли строить обобщения по существенным признакам (без значимых различий в группах). Таким образом, у пациентов с симптоматической эпилепсией после перенесенной ЧМТ (68%) чаще, чем у пациентов с криптогенной эпилепсией (40%) наблюдалась норма по шкале депрессии, а признаки выраженной депрессии чаще наблюдалась у пациентов с криптогенной эпилепсией (40%), чем в группе пациентов, с симптоматической эпилепсией после перенесенной ЧМТ (16%). Очень высокий уровень тревожности наблюдался у 4% пациентов в обеих группах, высокая тревожность была выявлена в 20% случаев у пациентов с симптоматической эпилепсией, в 48% случаев у пациентов с криптогенной эпилепсией. Средняя тревожность с тенденцией к высокому уровню в группе пациентов с симптоматической эпилепсией наблюдалась в 31% случаев, у пациентов с криптогенной эпилепсией в 28% случаев. Средний уровень тревожности с тенденцией к низкому уровню наблюдался в группе пациентов с симптоматической эпилепсией в 43% случаев, в группе пациентов с криптогенной эпилепсией в 20% случаев, низкий уровень тревоги был выявлен у 2% пациентов в группе с ЧМТ, не наблюдался в группе контроля. Средние значения тревожности в группе с ЧМТ оказались значимо меньше и составили $19,7 \pm 10,4$, чем в группе контроля – $28,4 \pm 10,2$. Агрессии не наблюдалось в обеих группах в 35% случаев. Таким образом, при оценке когнитивных функций значимых различий в группах выявлено не было. При анализе эмоционального статуса было выявлено, что пациенты с симптоматической эпилепсией чаще, чем пациенты с криптогенной эпилепсией имели нормальные показатели депрессии, а выраженная депрессия чаще наблюдалась у пациентов с криптогенной эпилепсией. Показатели высокой тревожности также были выше у пациентов с криптогенной эпилепсией. При оценке агрессии, сна значимых различий в группах не наблюдалось.

В работе мы проследили терапию АЭП пациентов с симптоматической эпилепсией и выяснили, что регулярный прием препаратов осуществлялся только

в 39% случаев, и отсутствие ремиссии наблюдалось у 76% пациентов. Монотерапии была использована в 75% случаев, политерапия была назначена 25% пациентов. В монотерапии применялся КБЗ в 60% случаев, ВПА в 12,75% случаев, ТПА в 2,25% случаев. Значимых различий по лечению у мужчин и женщин не наблюдалось.

Также в исследовании мы рассмотрели эпидемиологические показатели и характеристику взрослых пациентов с эпилепсией в Республике Коми, получающих терапию препаратами ВПА и имеющих группу инвалидности. Были изучены данные за период с 2006 по 2009 год у пациентов из Республики Коми, находящихся на монотерапии препаратами ВПА и политерапии, где одним из препаратов являлась ВПА. На момент исследования в Регистр эпилептологического центра внесено 2700 взрослых пациентов с эпилепсией, из которых 872 получали терапию препаратами ВПА. В этой изучаемой группе инвалидность была установлена 312 пациентам. Инвалидность была определена 36% пациентов. Первая группа была установлена 1,3% пациентов, вторая 56,1% пациентов; третья 42,6% пациентов. В 66% случаев пациенты находились на монотерапии препаратами ВПА: пациенты I группы в 25% случаев, пациенты II группы инвалидности в 66% случаев, пациенты III группы инвалидности в 71% случаев. У пациентов с инвалидностью чаще отмечалась симптоматическая эпилепсия – у 52,4% пациентов. Значимо чаще других районов проживания встречались пациенты из г. Сыктывкар – в 23,6% случаев. У 68,4% пациентов встречались генерализованные тонико-клонические приступы: в 75% случаев у пациентов с I группой инвалидности, в 65% случаев у пациентов со II группой инвалидности, в 73% случаев у пациентов с III группой инвалидности. Несмотря на то, что возможность реабилитации пациентов с эпилепсией, имеющих инвалидность, ограничена, необходимо отметить, что сохраняются резервы терапии: будь то увеличение дозы препарата в монотерапии, замена монотерапии другим препаратом, либо рациональная политерапия.

Таким образом, проведенное сравнительное клиническое исследование расширяет представления об особенностях течения симптоматической эпилепсии

у северян. Учитывая высокую распространенность эпилепсии в Республике Коми, необходимо продолжать ведение регистра больных с эпилепсией. Можно предположить, что высокая распространенность эпилепсии у жителей Крайнего Севера связано с географическими особенностями, большой удаленностью населенных пунктов друг от друга, низкой доступностью высокоспециализированной медицинской помощи (прием эпилептолога), труднодоступностью АЭП в отдаленных населенных пунктах, а также особенностями обменных процессов и степенью адаптации к погодноклиматическим условиям Севера. Учет подобных моментов может иметь определенное значение для эффективного лечения эпилепсии. Также можно утверждать, что адекватная коррекция имеющихся эмоциональных и когнитивных расстройств может способствовать эффективности проводимого лечения. Для снижения факторов риска развития симптоматической эпилепсии необходима профилактика травматизации в Республике Коми. Данные оценки эпидемиологических характеристик симптоматической эпилепсии в Республике Коми, возрастных характеристик могут служить основой для планирования и проведения лечебных и организационных мероприятий с целью улучшения выявляемости, диагностики и профилактики данных заболеваний. В обследование больных с эпилепсией целесообразно включать оценку качества жизни с целью выявления дополнительных характеристик состояния, необходимых для определения сфер жизни пациента, требующих дополнительных вмешательств, проведения эффективных лечебных и реабилитационных мероприятий. В обследование больных с симптоматической эпилепсией необходимо включать методики выявления когнитивных и эмоциональных нарушений.

ВЫВОДЫ:

1. Распространенность эпилепсии среди взрослых в Республике Коми составляет 3,87 на 1000 населения, первичная заболеваемость эпилепсией взрослых в Республике Коми составляет 24,7 на 100 тысяч населения и в структуре неврологической заболеваемости занимают одно из первых мест, превышая аналогичные показатели РФ (1,95 и 16). В структуре эпилепсии в Республике Коми преобладают симптоматические формы – 63% ($p < 0,05$).

2. Самой частой причиной симптоматической эпилепсии в республике является ЧМТ – в 53% случаев ($p < 0,05$). Значимо преобладают пациенты с приступами с фокальным началом (фокальные, вторичногенерализованные).

3. У пациентов с симптоматической эпилепсией редко наблюдаются признаки депрессии, а показатели тревожности повышены в 65% случаев. При оценке когнитивных функций у пациентов отмечен низкий уровень оперативной памяти в 88% случаев. Качество жизни пациентов с эпилепсией страдает в виду беспокойности в отношении предстоящих приступов, наличия проблем с памятью.

4. В межприступном периоде у пациентов с симптоматической эпилепсией на ЭЭГ в 65% случаев наблюдается диффузное поражение головного мозга ($p < 0,05$), в 25% патологическая ЭЭГ. Нейровизуализация была проведена в 100% случаев: в 40% КТ, в 60% МРТ, причем в 5% случаев на КТ изменения выявить не удалось.

5. АЭП применялись у 85% пациентов изучаемой группы, монотерапия использовалась в 64% случаев, преимущественно проводилась терапия карбамазепином. Пациенты, которые получают АЭП, значимо чаще находятся в ремиссии. При применении АЭП когнитивные функции пациентов с симптоматической эпилепсией существенно улучшаются, однако достоверно увеличивается число пациентов с признаками выраженной депрессии, повышенными показателями тревоги.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Полученные результаты представляют значительный вклад в систематизацию эпидемиологических и клинических характеристик эпилепсии в Республике Коми. Мероприятия в системе здравоохранения республики, направленные на профилактику цереброваскулярных заболеваний, уменьшения травматизма, алкоголизма, могут существенно снизить распространенность и заболеваемость эпилепсии.

2. За носителями факторов риска эпилепсии необходимо осуществлять регулярное планомерное наблюдение с целью своевременного выявления как минимум двух неспровоцированных приступов и подбора адекватной терапии. При рациональном использовании, препаратами первой линии для большинства пациентов могут быть доступные АЭП – карбамазепины и вальпроаты.

3. Рекомендовано использовать опросники, направленные на оценку когнитивных функций, для стратификации лечения больных с эпилепсией с целью оптимизации терапии этих больных с учетом индивидуального течения заболевания. Необходимо включать в алгоритм обследования больных с эпилепсией диагностику тревоги, депрессии и нарушений сна, которые являются коморбидными состояниями, снижающих повседневную активность и качество жизни данных пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CES-D – Center of Epidemiological studies of USA-Depression (шкала депрессии)

MMSE – Mini-Mental State

Examination (шкала психического статуса)

QOLIE-31 – Quality of life in epilepsy 31 (шкала качества жизни пациентов с эпилепсией)

SQS – SLEEP QUALITY SCALE (шкала сна)

АЭП – антиэпилептический препарат

ВПА – вальпроевая кислота

ГАУЗ РК – Государственное автономное учреждение здравоохранения Республики Коми

ГБУЗ РК – Государственное бюджетное учреждение

здравоохранения Республики Коми

ГСП – генерализованный судорожный пароксизм

КБЗ – карбамазепин

КТ – компьютерная томография

ЛВТЦ – леветирацетам

ЛМА – ламотриджин

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОКБЗ – окскарбазепин

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

РК – Республика Коми

РФ – Российская Федерация

СГМ – сотрясение головного мозга

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТПА – топиромат

УГМ – ушиб головного мозга

ФБ – фенобарбитал

ФТ– фенитоин

ФЭЭГ – фармако-энцефалография

ЦНС – центральная нервная система

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭЭГ – электроэнцефалография

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Артемова И.Ю., Бадалян О.Л., Богомазова М.А. и др. Опыт применения лакосамида при различных формах эпилепсии / И.Ю. Артемова, О.Л. Бадалян, М.А. Богомазова, И.И. и др. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – № 3. – С. 15-20.
2. Асташева Е.В., Кичигина В.Ф. Нарушения осцилляторной активности и межструктурных взаимодействий в мозге при фармакологическом киндлинге медиальной септальной области / Е.В. Асташева, В.Ф. Кичигина // Фундаментальные исследования. – 2013. – №4-5. – С.1114-1119.
3. Асташева Е.В., Кичигина В.Ф. Нарушения осцилляторной активности и межструктурных взаимодействий в мозге при фармакологическом киндлинге медиальной септальной области / Е.В. Асташева, В.Ф. Кичигина // Фундаментальные исследования.- эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией / Е.Д.Белоусова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №S1.– С.4-8.
4. Базилевич С.Н., Литвиненко И.В., Перстнев С.В. Эпилептическая псевдодеменция / С.Н. Базилевич, И.В. Литвиненко, С.В. Перстнев// Неврологический журнал №3. – 2014. – с.50-56
5. Белоусова Е.Д. Зонисамид как дополнительный препарат в лечении парциальной эпилепсии у детей: эффективность и переносимость в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы / Е.Д. Белоусова// Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – №5. – С46-51
6. Бирюкбаева Г.Н., Николаева Т.Я., Лукачевская Р. П. и др. Эпидемиологические аспекты изучения эпилепсии. / Г.Н. Бирюкбаева, Т.Я. Николаева, Р.П. Лукачевская и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 120-123.
7. Блинов Д.В., Сандуковская С.И. Статистико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского

стационара / Д.В. Блинов, С.И. Сандуковская // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – 2(4). – С.12-22.

8. Бурд С.Г., Рублева Ю.В., Сердюк С.Е. Современные возможности терапии генерализованных судорожных приступов /С.Г. Бурд, Ю.В. Рублева, С.Е. Сердюк // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. –№10. – С29-32.

9. Вагина М.А., Волкова Л.И. Анализ причин низкой приверженности противосудорожной терапии у больных симптоматической эпилепсией / М.А. Вагина, Л.И. Волкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №3. – С.17-20.

10. Воробьева О.В. Фармакотерапия депрессии, ассоциированной с эпилепсией / О.В. Воробьева // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2013. – №3 (32). – С. 56-62

11. Власов П.Н., Орехова Н.В., Филатова Н.В. Терапия эпилепсии у женщин – дополнительный саногенетический эффект, обусловленный приемом топирамата / П.Н. Власов, В.А. Н.В. Орехова, Н.В. Филатова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – №3 (Т7). – С.21-27.

12. Вольф П. Эпилепсия в литературе. Эпилептология в медицине XXI века. Под ред. Е.И. Гусева. А.Б. Гехт. М: ЗАО «Светлица» 2009; С.9-14.

13. Воронкова К.В., Петрухин А.С. Проблемы в лечении пациентов с эпилепсией и их решение /К.В. Воронкова, А.С. Петрухин // Эпилепсия. – 2015. – №2(17). – С2-7

14. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и др. Современные представления о молекулярной генетике и генетике аутизма /С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров, А.П. Сильванович и др.//Фундаментальные исследования. – 2013. – №4(2). – С.356-367.

15. Габова А.В., Кузнецова Г.Д., Самотаева И.С. и др. Одновременное существование двух типов разрядов неконвульсивной эпилепсии у пациентов и генетической модели животных (крысы WAG/Rij) / А.В. Габова, Г.Д. Кузнецова,

И.С. Самотаева и др. // Фундаментальные исследования. Нейрофизиология. – 2012. – №13. – С. 291—308.

16. Генералов В.О, Садыков Т.Р., Казакова Ю.В. Варианты эпилептических приступов при эпилепсии с паттерном вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у взрослых /В.О.Генералов, Т.Р.Садыков, Ю.В.Казакова// Здоровье-основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2011. – Т6 (№1). – С.138-140.

17. Гехт А.Б. Эпидемиология и течение эпилепсии. Эпилептология в медицине XXI века. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М: Светлица 2009; С.45-50.

18. Гехт, В.А. Хаузер, Л.Е. Мильчакова и др. // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием: материалы съезда. Нижний Новгород. – 2012. – С. 277

19. Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М. и др. Сравнительная оценка показателей электроэнцефалографии в период сна и бодрствования у пациентов с резистентной локально-обусловленной эпилепсией / О.В. Гребенюк, М.В. Светлик, В.М. Алифирова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – №1. – С. 9-12

20. Громов С. А., Коляда А. А., Хроленков Е. Н. Клинико-диагностические особенности эпилепсии, отягощенной сопутствующей (неактивной) органической энцефалопатией / С.А.Громов, А.А. Коляда, Е.Н. Хроленков // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – № 34(Т4). – С.49-53

21. Громов С.А., Липатова Л.В., Незнанов Н.Г. Эпилепсия. Реабилитация больных, лечение. – СПб., 2008. – 392 с.

22. Громов С.А., Незнанов Н.Г. Биопсихосоциальные аспекты реабилитации больных эпилепсией. Эпилепсия. Под общ. ред. Н.Г. Незнанова. Ст-Петербург 2010; С.857-891.

23. Громов С.А., Якунина О.Н. Непсихотические психические расстройства и изменения личности на начальных стадиях эпилепсии (клинико-

психологическое исследование) / С.А. Громов, О.Н. Якунина // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – №1(Т7). – С. 18-24

24. Громов С.А.// Пароксизмальный мозг: периоды эпилептизации, контроля припадков и компенсации болезненного процесса /С.А. Громов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – Т4 (№1). – С.18-22.

25. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. – М.: МИА, 2007. – 568 с

26. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. и др. Диагностика и коррекция когнитивных нарушений у детей дошкольного возраста с эпилепсией / В.И. Гузева, В.В. Гузева, О.В. Гузева и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – №10. – С.51-55.

27. Гуменюк Л.Н., Кожина А.М. Программа психотерапевтической коррекции непсихотических аффективных расстройств у больных эпилепсией в межприступном периоде. Таврический медико - биологический вестник. – 2012. – №3. – С. 84-88.

28. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Е.Ю. Эпидемиология эпилепсии С. 51-64 / В: Эпилепсия под ред. Н.Г. Незнанова. – СПб НИПНИ им М.В. Бехтерева, 2010. – 960 с

29. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Хаузер В.И. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации // Современная эпилептология. Материалы Международной конференции Санкт–Петербург, 23–25 мая 2011. – С. 77-92.;

30. Густов А.В., Антипенко Е.А. Когнитивные расстройства в неврологии: методы диагностики, пути коррекции. Нижний Новгород: «Нижгма», 2013. – 190 с.

31. Данилова Т.В., Хасанова Д.Р., Камалов И.Р. Постинсультная эпилепсия: предикторы, факторы риска, клинические варианты, лечение / Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, И.Р. Камалов //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.– 2012.– №1.– С.82-87.

32. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Тератогенез противоэпилептических препаратов: обзор литературы и собственные наблюдения / Д.В.Дмитренко, Н.А. Шнайдер // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т6(№2). – С.61-70.

33. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 320 с.

34. Евстигнеев В.В., Кистень О.В. Качество жизни – индикатор эффективности сочетанной терапии эпилепсии низкими дозами антиконвульсантов и транскраниальной магнитной стимуляции / В.В. Евстигнеев, О.В. Кистень // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – №3 (Т4). – С.41-47.

Жидкова И.А., Карлов В.А., Адамян Л.В. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. М.: Palmarium Academic Publishing, 2012.-278 с.

35. Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 386 с.

36. Зинченко А.В. Жизнестойкость как механизм социальной адаптации больных эпилепсией. Личность и общество: актуальные проблемы педагогики и психологии: материалы международной заочной научно-практической конференции. Ч. I. Новосибирск. 2012; – 88 с.

37. Зырянов С.К., Петрухин А.С., Воронкова К.В. и др. Клинико-экономическая оценка замены оригинального топирамата в противоэпилептической терапии на его генериковые аналоги / С.К. Зырянов, А.С. Петрухин, К.В. Воронкова и др // Мед. Технологии. – 2011. – № 4. – С. 25-31.

38. Казенных Т.В. Психотерапевтические и образовательные программы для пациентов, страдающих эпилепсией, и членов их семей / Т.В. Казенных // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – №10-1. – С.91-96.

39. Казенных Т.В. Семейные контексты больных эпилепсией: организационные и реабилитационные модели [Электронный ресурс]. Медицинская психология в России: электронный научный журнал 2013; – 1 (18).

40. Карлов В. А., Авакян Г. Н., Калинин В. В. «Псевдофармакорезистентность эпилепсии - современное состояние. Проблемы и пути решения». Проект заключения совета экспертов Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т4№6. – С. 29-30

41. Карлов В.А. Фотосенситивность, эпилепсия, затылочная и лобная кора / В.А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – №4. – С. 4-8

42. Карлов В.А. Эпилепсия как комплексная, многоликая проблема. Современная эпилептология. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М.: 2011. – С. 219

43. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. – М.: ОАО «Медицина», 2010. – 720 с.

44. Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А. Предварительные результаты эффективности генерического леветирацетама (эпитера) в монотерапии у взрослых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. – №7 (специальный выпуск 1). – С. 36-40.

45. Карлов В.А., Гнездицкий В.В., Гейбатова Л.Г. Латерализация эпилептических очагов и компонентов спайк-волнового комплекса у пациентов с префронтальной эпилепсией и проблема функциональной асимметрии больших полушарий головного мозга / В.А.Карлов, В.В.Гнездицкий, Л.Г.Гейбатова //Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – Т4 (№4). – С. 32-39.

46. Карлов В.А., Гнездицкий, Деряга И.Н., Глейзер М.А. Эпилепсия и функциональная организация вегетативной нервной системы/ В.А. Карлов, В.В. Гнездицкий, И.Н. Деряга , М.А. Глейзер // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2013. – №8. – С.4-9.

47. Карлов В.А., Рокотянская Е.М., Коваленко Г.А. К вопросу о рецидивах у взрослых больных с эпилепсией / В.А.Карлов В.А., Е.М. Рокотянская, Г.А.Коваленко // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – №2. – С.22-27.

48. Кваскова Н.Е., Мухин К.Ю. Фокальный эпилептический миоклонус при синдроме Кожевникова–Расмуссена /Н.Е. Кваскова, К.Ю. Мухин// Русский журнал детской неврологии. – 2014. – №4. – С. 14-22.
49. Кириченко А.Г. Социально-эпидемиологические аспекты заболеваемости и первичной инвалидности вследствие неврологических заболеваний (эпилепсии)/ А.Г. Кириченко // Проблемы экологии и медицины. 2012 Том: 16. – № 1-2 – С. 34-37
50. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011 – 256 с.
51. Кистень О.В., Евстигнеев В.В., Дубовик Б.В. Экспериментальное обоснование сочетанного применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и антиконвульсантов / О.В.Кистень, В.В. Евстигнеев, Б.В. Дубовик // Медицинские новости. – 2012. – №1. – С. 83-88
52. Климаш А.В. Совершенствование системы диагностики, лечения и прогнозирования исходов у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой: Диссертация канд. мед. наук. СПб; 2011.
53. Котов А.С. Противозэпилептические препараты и аггравация приступов /А.С. Котов// Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 11. Вып. 2. – С. 32-36
54. Котов А.С. Течение и прогноз симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий у взрослых: Автореферат диссертации докт. мед. наук. М. 2010; 48 с.
55. Коцюбинский А.П. Непсихотические расстройства в контексте биопсихосоциальной концепции психических заболеваний. / А.П. Коцюбинский // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2014. – №3. – С. 3-7
56. Кравцова Е.Ю., Шулакова К.В., Кравцов Ю.И., Кулеш А.А. Результаты спектрального анализа электроэнцефалограммы пациентов с фокальными эпилептическими приступами в межприступном периоде / Е.Ю.

Кравцова, К.В. Шулакова, Ю.И. Кравцов, А.А. Кулеш // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – №2. – С.34-36.

57. Крицкая Ю.А., Шнайдер Н.А., Ширшов Ю.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в забайкалье. / Ю.А. Крицкая, Н.А. Шнайдер, Ю.А. Ширшов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – № 1 (Т4). – С. 23-28

58. Лебедева А.В., Ковалева И.Ю., Хомутов В.Е. и др. Основные факторы, определяющие выбор противоэпилептических препаратов в режиме политерапии у взрослых пациентов, и особенности лечения фокальной эпилепсии некоторыми новыми препаратами. / А.В. Лебедева, И.Ю. Ковалева, В.Е. Хомутов и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – №10(2). – С. 35—43.

59. Липатова Л.В. Клинико-нейроиммунные нарушения, их патогенетическая роль и значение для диагностики и лечения эпилепсии, осложненной энцефалопатией. Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб. 2009; 42 с.

60. Липатова Л.В., Рудакова И.Г., Сивакова Н.А, Капустина Т.В. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы и эпилептический статус/ Л.В. Липатова, И.Г. Рудакова, Н.А. Сивакова, Т.В. Капустина // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – №4. – С. 24-29

61. Магомедова А. Х. Сравнительный анализ клинико-эпидемиологических характеристик эпилепсии в регионах центральной России и северного Кавказа: Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. – ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации». – Москва, 2012. – 26 с.

62. Магомедова А.Х., Мильчакова Л.Е., Магомаев М.Ф. и др. Результаты клинико-эпидемиологического исследования эпилепсии в городском и сельском районах Республики Дагестан / А.Х. Магомедова, Л.Е. Мильчакова, М.Ф.

Магомаев и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. – 2012. – Эпилепсия, вып.2. – С. 40-44.

63. Меликян Э.Г., Гехт А.Б. Качество жизни больных эпилепсией / Э.Г. Меликян, А.Б. Гехт // Лечебное дело. – 2011. – №1. – С4-9.

64. Меликян Э.Г., Мильчакова Л.Е., Лебедева А.В. и др. Возрастные аспекты исследования качества жизни больных эпилепсией / Э.Г. Меликян, Л.Е. Мильчакова, А.В. Лебедева и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – №6, вып.2. – С. 78-82.

65. Мильчакова Л.Е. Эпилепсия в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии: Автореф. дис. на соиск. учен. степ. доктора мед. наук. - Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова. – Москва, 2008. – 26 с.

66. Михайлов В.А. Качество жизни, стигматизация и восстановительная терапия больных эпилепсией: клинический и психосоциальный аспекты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб 2008; 1–52.

67. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. – Москва: ООО «Системные решения», 2014. – 367 с.

68. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. – С. 390-426

69. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Глухова Л.Ю. и др. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов/ К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, Л.Ю. Глухова и др. // Русский журнал детской неврологии. – 2014. – №4. – С. 34-39.

70. Никитина М.А., Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Чадаев В.А., Барлетова Е.И. Клинические латерализационные признаки при симптоматической височной

эпилепсии / М.А.Никитина, К.Ю. Мухин, Л.Ю.Глухова, В.А.Чадаев, Е.И. Барлетова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. –Т7(№2). – С.59-64.

71. Новик А. А. Исследование качества жизни в медицине: учеб. пособие для вузов / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. Ю. Л. Шевченко. 2-е изд. – М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с.

72. Особенности медико-социальной реабилитации больных эпилепсией/ Н.Г. Токарева, Е.В. Железнова// Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т17 (№5). – С. 50-54.

73. Прокудин М.Ю. Сравнение частоты встречаемости различных типов ауры при медиальной и латеральной височной эпилепсии / М.Ю. Прокудин // Вестник Российской Военно - Медицинской Академии. – 2013. – 4: 90. – С.31.

74. Расулова Х.А., Азизова Р.Б. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией /Х.А. Расулова, Р.Б. Азизова// Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т69 (№5-6). – С.111-116.

75. Рекомендации экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Педиатрия 2011; –90(3). – С. 75-6.

76. Рудакова И.Г. Отдаленные результаты переключения на генериковые аналоги топирамата у больных эпилепсией / И.Г. Рудакова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – №2. – С.6-10.

77. Рудакова И.Г. Стартовая терапия эпилепсии у взрослых. Стратегия и тактика / И.Г. Рудакова // Русский медицинский журнал. – 2014. – №18. – С.147-51.

78. Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения / И.Г. Рудакова, Ю.А. Белова // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2015. – №3 (Т7). – С. 10-14

79. Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата / И.Г. Рудакова, А.С. Котов, Ю.А. Белова // Журнал неврологии психиатрии. – 2011. – № 3. – С. 38-43
80. Семакина Н.В., Багаев В.И. Актуальные вопросы качества жизни в семьях больных эпилепсией детей и подростков / Н.В. Семакина, В.И. Багаев // Вятский медицинский вестник. –2012. – №1. – С24-28.
81. Сидоренко К.В., Даренская Е.Ю. Распространенность эпилепсии в мире / К.В. Сидоренко, Е.Ю. Даренская // Материалы конференций успехи современного естествознания. – 2014. – №6. – С.128-130.
82. Современная эпилептология: проблемы и решения / Под ред. И.Е. Гусева, А.Б. Гехт.-М.: ООО «Буки-Веди», 2015. 520 с.
83. Соколова И.В., Карпов С.М. Травматическая эпилепсия при ЧМТ / И.В.Соколова, С.М.Карпов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1.– С. 44-45.
84. Трекин С. В., Береснева О. В. Предложения по проведению медико-социальной экспертизы при эпилепсии / С.В. Трекин, О.В. Береснева //Медико социальная экспертиза и реабилитация.- 2014.-№3.-С. 29-32
85. Трекин С.В., Береснева О.В. Предложения по проведению медико-социальной экспертизы при эпилепсии / С.В. Трекин, О.В. Береснева // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. – №3. – С.29-32
86. Хачатрян С.Г., Тунян Ю.С. дифференциальная диагностика ночных эпилептических и неэпилептических пароксизмальных феноменов у взрослых / С.Г. Хачатрян, Ю.С. Тунян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – Т5(№3). – С.59-64.
87. Христофорандо Д.Ю., Карпов С.М., Батурич В.А., Гандылян К.С. Особенности течения сочетанной челюстно-лицевой травмы / Д.Ю. Христофорандо, С.М. Карпов, В.А. Батурич, К.С. Гандылян. // Клиническая стоматология. – 2013. – № 2. – С. 31.
88. Челябинина М.В., Шарова Е.В., Зайцев О.С. Клинико-энцефалографический синдром дофаминергической недостаточности у пациентов

с угнетением сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы / М.В. Челяпина, Е.В. Шарова, О.С. Зайцев // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – №4. – С. 9-15

89. Шарова Е.В., Зайцев О.С., Куликов М.А. и др. Функциональные и структурные предпосылки угнетения сознания при тяжелой черепно-мозговой травме./ Е.В. Шарова, О.С. Зайцев, М.А. Куликов // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты (Украина). – 2011. – №7(1-2). – С.68-75.

90. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. и др. Частота встречаемости фармакорезистентной эпилепсии в красноярском крае (по данным неврологического центра университетской клиники) / Н.А. Шнайдер, М.С. Пилюгина, Д.В. Дмитренко и др. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – №2(4). – С.32-36.

91. Alvarez V, Januel J, Burnard B, Rosseti A.O. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam / V. Alvarez, J. Januel, B. Burnard, A.O. Rosseti // Epilepsia. – 2011. – №52(7). – P.1292-1296

92. Arts W.F. et al Newly diagnosed epilepsies: clinically relevant conclusions from global studies on outcome / W.F. Arts et al. // Outcome of childhood epilepsies. – 2013. – P. 33-44.

93. Babiloni C., De Pandis M.F., Vecchio F., Buffo P., Sorpresi F., Frisoni G.B., Rossini P.M. Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease / C. Babiloni, M.F. De Pandis, F. Vecchio, P. Buffo, F. Sorpresi, G.B. Frisoni, P.M. Rossini // Clin Neurophysiol. – 2011. – №122(12). – P.2355-2364.

94. Bainbridge J., Cooper H., Egeberg M., Spitz M., Benbadis S., Maa E. A multicenter retrospective study of Lacosamide in the Elderly (≥ 60 years of age). // Epilepsy Curr. – 2012. – Suppl 1. – P. 115-116, AES Meetings, Baltimore, USA, abstract 1.292

95. Bardai A. et al. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications / A. Bardai et al. // Heart. – 2014. – P. 1–6.

96. Bardai A., Blom M.T., van Noord C., Verhamme K.M., Sturkenboom MC J.M., Tan H.L. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications / A. Bardai, M.T. Blom, C.van Noord, K.M. Verhamme, MC J. M. Sturkenboom MC ., H.L. Tan // *Heart*. – 2015. – №101(1). P.17-22.

97. Baulac M., Brodie M.J., Patten A. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, doubleblind, non-inferiority trial / M. Baulac, M.J. Brodie, A. Patten et al.// *Lancet Neurol*. – 2012. – № 11. – P. 579-588.

98. Beaumont T.L. et al. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma / T.L. Beaumont et al. // *Childs Nerv Syst*. – 2012. – № 28 P.963-968.

99. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy--practical treatment with novel antiepileptic drugs / E. Ben-Menachem // *Epilepsia*. – 2014. – №55(suppl 1). – P.3-8.

100. Berning S., Boesebeck F., Van Baalen A. et al. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus / S. Berning, F. Boesebeck, A. Van Baalen et al. // *J Neurol*. –2009. – №256. – P. 1634-1642.

101. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / J.J. Bissler, J.C. Kingswood, E. Radzikowska et al. // *Lancet* 2013. – №9(381, 9869). – P. 817-824.

102. Brodie M.J., Barry S.J., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy/ M.J. Brodie, S.J. Barry, G.A. Bamagous et al. // *Neurology*. – 2012. – №78(20). – P.1548-54.

103. Cardoza B., Clarke A., Wilcox J. et al. Epilepsy in Rett syndrome: Association between phenotype and genotype, and implications for practice / B. Cardoza, A. Clarke, J. Wilcox et al. // *Seizure*. – 2011. – №20(8). – P.646-649.

104. Caviness J.N. Treatment of myoclonus / J.N. Caviness // *Neurotherapeutics*. – 2014. – №11(1). – P.188-200.

105. Cawello W., Bonn R. Pharmacokinetic Interaction Between Lacosamide and Valproic Acid in Healthy Volunteers / W. Cawello, R. Bonn // *J Clin Pharmacol.* – 2012. – №52(11). – P. 1739-1748.
106. Chen W.J., Lin Y., Xiong Z.Q. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia / W.J. Chen, Y. Lin, Z.Q. Xiong // *Nat Genet.* – 2011. – № 43 (12). – P.1252-5
107. Chouette I., Giorgi L. Long-term tolerability of zonisamid in paediatric patients with epilepsy: results of a Phase II, openextension study / I. Chouette, L. Giorgi // *Epilepsia.* – 2012. – №53 (suppl. 5). – P.178.
108. Christensen J., Gronborg T.K., Sorensen M.J. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism / J. Christensen, T.K. Gronborg, M.J. Sorensen et al.// *JAMA.* – 2013. – №309(16). – P.1696-1703
109. Cohen M.J., Meador K.J., Browning N. et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional. Behavioural Functioning at age 3 years / M.J. Cohen, K.J. Meador, N. Browning et al. // *Epilepsy Behav.* – 2011. – №22(2). P. 240-246.
110. Cohen M.J., Meador K.J., Browning N. et al. NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years / M.J. Cohen, K.J. Meador, N. Browning et al. // *Epilepsy Behav.* – 2013. – №29(2). – P. 308-315.
111. Coppola G., Ingrosso D., Operto F.F. et al. Role of folic acid depletion on homocysteine serum level in children and adolescents with epilepsy and different MTHFR C677T genotypes / G. Coppola, D. Ingrosso, F.F. Operto, et al. // *Seizure.* – 2012. – №21 (5). – P. 340-343
112. Curatolo P. et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC). Clinical recommendations / P. Curatolo // *Paediatric Neurology.* – 2012. – №16. – P. 582-586.
113. Curatolo P., Moavero R. Can we change the course of epilepsy in tuberous sclerosis complex? /P. Curatolo, R. Moavero // *Epilepsia.* – 2012. – № 51. – P. 1330-1331.

114. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis / R. Cusmai, R. Moavero, R. Bombardieri et al. // *Epilepsy Behav.* – 2011. – №22(4). – P. 735-739
115. Deonna T., Roulet S., Perez E. Epilepsy and autistic disorders / T. Deonna, S. Roulet, E. Perez // *The neuropsychiatry of epilepsy.* Cambridge University Press. – 2011. – P. 24-38.
116. Dolce A., Ben-Zeev B., Naidu S. et al. Rett syndrome and epilepsy: An update for child neurologists / A. Dolce, B. Ben-Zeev, S. Naidu et al. // *Pediatr Neurol.* 2013. – №48(5). – P. 337-345.
117. Duncan S. Epilepsy services: man up/ S. Duncan // *Epilepsy professional.* – 2011. – V. 22. – P. 11-15.
118. Elaine C., Wirrell C., Brandon R. et al. A Population-Based Study of Long-term Outcomes of Cryptogenic Focal Epilepsy in Childhood: Cryptogenic Epilepsy is NOT Probably Symptomatic Epilepsy / C. Elaine, C. Wirrell, R. Brandon et al. // *Epilepsia.* – 2011. – №52(4). – P.738-745.
119. EURAP. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry. Interim Report, May 2014: 14. www.eurapinternational.org
120. Evans L.T. et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review. *Neurosurgical Focus* 2012; 32: E5.32, E5.
121. Fallah A. et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery: An Individual Participant Data Meta-Analysis / A. Fallah et al. // *PLOS ONE.* – 2013. – № 8(2)
122. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy / R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou et al. // *Epilepsia.* – 2014. – №55. – P. 475-482
123. Franco V., Crema F., Iudice A. et al. Novel treatment options for epilepsy: Focus on perampanel / V. Franco, F. Crema, A. Iudice et al. // *Pharmacological Research.* – 2013. – №70(1). – P.35-40.

124. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial / D.N. Franz, E. Belousova, S. Sparagana et al. // *Lancet* 2013.-№381 (9861). – P.125-132

125. French J., Krauss G., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: Randomized phase III study 304 / J. French, G. Krauss, V. Biton et al. // *Neurology*. – 2012. – №79(6). – P. 589-596.

126. French J., Krauss G., Steinhoff B. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305 / J. French, G. Krauss, B. Steinhoff et al. // *Epilepsia*. – 2012. –№54(1). – P.117-125.

127. French J., Krauss G., Wechsler R. et al. Adjunctive perampanel for treatment of drug-resistant primary generalized tonic-clonic seizures in patients with idiopathic generalized epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial // J. French, G. Krauss, R. Wechsler // *Neurology*. – 2015. – №84(14) (suppl 31). – P.7-12.

128. Gaily E., Anttonen A.K., Valanne L. et al. Dravet syndrome: new potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings / E. Gaily, A.K. Anttonen, L. Valanne et al. // *Epilepsia*.—2013. – №54(9). – P.1577-1585.

129. Gardiner A., Kailash P.B., Stamelou M. et al. PRRT2 gene mutations: from paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine / A. Gardiner, P.B. Kailash, M. Stamelou et al. // *Neurology*. – 2012. – №79 (21). – P. 2115.

130. Geithner J., Schneider F., Wang Z. et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up / J. Geithner, F. Schneider, Z. Wang et al. // *Epilepsia*. – 2012. – №53. – P.1379-1386.

131. GeneDx DNA diagnostic experts. Available from: <http://www.genedx.com>

132. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes / T. Glauser, E. Ben-Menachem, B. Bourgeois et al. // *Epilepsia*. – 2013. – №54(3). – P. 551-563.

133. Goldberg-Stern H., Yaacobi E., Phillip M. et al. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study / H. Goldberg-Stern, E. Yaacobi, M. Phillip et al. // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2014. – №18(6). – P.759-765
134. Granata T., Andermann F. Rasmussen encephalitis / T. Granata, F. Andermann // *Handb Clin Neurol.* – 2013. – №111. – P. 511-519.
135. Granata T., Cross H., Theodore W. et al. Immune-mediated epilepsies / T. Granata, H. Cross, W. Theodore et al. // *Epilepsia.* – 2011. – №52(Suppl 3). – P.5-11.
136. Guerrini R., Rosati A., Bradshaw K., Giorgi L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R. Guerrini, A. Rosati, K. Bradshaw, L. Giorgi // *Epilepsia.* – 2014. – №55(4). – P.568-578.
137. Guerrini R., Rosati A., Segieth J. et al. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy / R. Guerrini, A. Rosati, J. Segieth // *Epilepsia.* – 2013. – 54(8). – P.1473-1480.
138. Guerrini R., Takahashi T. Myoclonus and epilepsy / R. Guerrini, T. Takahashi // *Handb Clin Neurol.* – 2013. – №111. – P.667- 679.
139. Haberlandt E., Bast T., Ebner A. et al. Limbic encephalitis in children and adolescents / E. Haberlandt, T. Bast, A. Ebner et al. // *Arch Dis Child.* – 2011. – № 96(2). – P.186-191.
140. Hanada T. et al. Perampanel: A novel, orally active, non-competitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy / T. Hanada et al. // *Epilepsia.* – 2011. – № 52. –P.1331-1340.
141. Hanada T. The discovery and development of perampanel for the treatment of epilepsy / T. Hanada // *Expert Opinion on Drug Discovery.* – 2014. – №9(4). – P. 449-458.
142. Helmstaedter C., Stefan H., Witt J.A. Quality of life in patients with partial-onset seizures under adjunctive therapy with zonisamide: results from a prospective noninterventional surveillance study / C. Helmstaedter, H.Stefan, J.A. Witt // *Epileptic Disord.* – 2011. – №13. – P.263-76.

143. Hofler J., Trinkka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus / J. Hofler, E. Trinkka // *Epilepsia*. – 2013. – №54(3). – P. 393-404.
144. Holder J.L., Wilfong A.A. Zonisamide in the treatment of epilepsy / J.L. Holder, A.A. Wilfong // *Expert Opin Pharmacoter*. – 2011. – №12(16). – P. 2573-2581.
145. Howell K.B., Katanyuwong K., Mackay M.T. et al. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome / K.B. Howell, K. Katanyuwong, M.T. Mackay et al. // *Epilepsia*. – 2012. – №53(1). – P. 101-110.
146. Ibrahim G.M. et al. Changing global trends in seizure outcome following resective surgery for tuberous sclerosis in children with medically intractable epilepsy / *Epilepsy research and treatment*. – 2012. – Article ID 135364. – 5 pages.
147. ILAE Commission on Epidemiology; Subcommittee on Definitions of Acute Symptomatic Seizures. *Epilepsia*. – 2010. – 51(4). – P.671-675.
148. Illingworth M.A., Hanrahan D., Anderson C.E. et al. Elevated VGKC-complex antibodies in a boy with fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children (FIRES) / M.A. Illingworth, D. Hanrahan, C.E. Anderson et al. // *Dev Med Child Neurol*. – 2011. – №53(11). – P.1053-1057.
149. Ismail F.Y., Kossoff E.H. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? / F.Y. Ismail, E.H. Kossoff // *Epilepsia*. – 2011. – №52(11). – P.185-189.
150. Karlov V.A., Gleizer M.A. State of autonomic nervous system (ANS) in temporal mezial epilepsy. 29th International Epilepsy Congress Rome 2011, abstract CD-Rom 112.
151. Kerling F., Kasper B.S. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data / F. Kerling, B. S. Kasper // *Acta Neurol Scand*. – 2013. – № 127(Suppl 197). – P.25-29.
152. Kim W., Stramotas S., Choy W. et al. Prognostic factors for postoperative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *J. Clin. Neurosci*. / W. Kim, S. Stramotas, W. Choy et al. // *Neurosci* – 2011. – №18. – P. 877-880.
153. Kramer U., Chi C.S., Lin K.L. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77

children / U. Kramer, C.S. Chi, K.L. Lin et al. // *Epilepsia*. – 2011. – №52(11). – P. 1956-1965.

154. Krauss G., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307 / G. Krauss, E. Perucca, E. Ben-Menachem et al. // *Epilepsia*. – 2014. – №55(7). – P. 1058-1068.

155. Krauss G., Serratos J., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures / G. Krauss, J. Serratos, V. Villanueva et al. // *Neurology*. – 2012. – №78(18). – P.1408-1415

156. Kumari R., Lakhan R., Garg R.K. et al. Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population / R. Kumari, R. Lakhan, R.K. Garg et al. // *Indian J. Human. Gen.* – 2011. – №17 (4). – P. 32-40.

157. Kwong A.K., Fung C.W., Chan S.Y. et al. Identification of SCN1A and PCDH19 mutations in Chinese children with Dravet syndrome / A.K. Kwong, C.W. Fung, S.Y. Chan et al. // *PLoS One*. – 2012. – 7(7)e41802. DOI: 10.1371/journal.pone.0041802.

158. Lagae L., Giorgi L., Patten A. The influence of additional therapy with zonisamide on body mass index in children with partial epilepsy. Poster presented at 11th ECE, Stockholm, Sweden; 2014.

159. Lemke J.R., Buerki S.E. Genetik der infantilen epileptischen Enzephalopathien / J.R. Lemke, S.E. Buerki // *Epileptologie*. – 2013. – №30. – P.5-13.

160. Lemke J.R., Lal D., Reinthaler E.M., et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes / J.R. Lemke, D. Lal, E.M. Reinthaler et al. // *Nat Genet*. – 2013. – №45(9). – P.1067-72.

161. Lesca G., Rudolf G., Bruneau N. et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction / G. Lesca, G. Rudolf, N. Bruneau et al. // *Nat Genet*. – 2013. – №45(9). – P. 1061-1066.

162. Linnebank M., Moskau S., Semmler A. et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels / M. Linnebank, S. Moskau, A. Semmler et al. // *Annals of Neurology*. – 2011. – №69 (2). – P.352-359.
163. Lotte J., Bast T., Borusiak P. et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations / J. Lotte, T. Bast, P. Borusiak et al. // *Seizure*.- 2016. – №35. – P.106-10.
164. Lotufo P.A., Valiengo L., Bensenor I.M. et al. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs / P.A. Lotufo, L. Valiengo, I.M. Bensenor et al. // *Epilepsia*. – 2012. – №53(2). – P.272-282.
165. Lund C., Brodtkorb E., Rösby O. et al. Copy number variants in adult patients with Lennox–Gastaut syndrome features / C. Lund, E. Brodtkorb, O. Rösby et al. // *Epilepsy Res*. – 2013. – №105(1–2). – P.110-117.
166. Meador K.J., Baker G.A., Browning N. et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study / K.J.Meador, G.A. Baker, N. Browning et al. // *Lancet Neurol*.-2013.-№12(3).-P.244-252.
167. Mefford H.C., Yendle S.C., Hsu C. et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies / H.C. Mefford, S.C. Yendle, C. Hsu et al. // *Ann Neurol*. – 2011. – №70(6). – P. 974-985.
168. Michael R. et al. Efficacy and safety of conversion to monotherapy with eslicarbazepine acetate in adults with uncontrolled partial-onset seizures: A randomized historical-control phase III study based in North America / R. Michael // *Epilepsia*. 2015. – №4(T.56). – P. 546-555
169. Monthly report on safety concerns, guidelines and general matters. European medicines Agency. 2012. – 1205 p.
170. Mukhin K.Y., Mameniskienė R., Mironov M.B. et al. Epilepsia partialis continua in tick-borne Russian spring-summer encephalitis / K.Y. Mukhin, R. Mameniskienė, M.B. Mironov et al. // *Acta Neurol Scand* 2012. – №125(5). – P.345-52.

171. Mulley J.C., Mefford H.C. Epilepsy and the new cytogenetics / J.C. Mulley, H.C. Mefford // *Epilepsia*. – 2011. – №52(3). – P.423-432.
172. Nabbout R., Vezzani A., Dulac O. et al. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus / R. Nabbout, A. Vezzani, O. Dulac et al. // *Lancet Neurol*. – 2011. – №10(1). – P. 99-108.
173. Neligan A., Hauser W.A., Sander J.W. The epidemiology of the epilepsies / A. Neligan, W.A. Hauser, J.W. Sander // *Handb. Clin. Neurol*. – 2012. – №107. – P.113-133
174. Nicita F., De Liso P., Danti F.R. et al. The genetics of monogenic idiopathic epilepsies and epileptic encephalopathies / F. Nicita, P. De Liso, F.R. Danti et al. // *Seizure*. – 2012. – №21(1). –P. 3-11.
175. O'Brien T.J., Steinhoff B.J., Yang H., Laurenza A., Patten A., Bibbiani F. Efficacy of adjunctive perampanel in idiopathic generalised epilepsy: subgroup analysis of patients with absence and myoclonic seizures in a double-blind placebo-controlled Phase III trial. Poster presented at the First Congress of the European Ac
176. Ottman R., Hirose S., Jain S., et al. Genetic testing in the epilepsies – Report of the ILAE Genetics Commission / R. Ottman, S. Hirose, S. Jain et al. // *Epilepsia*. – 2010. – 51(4). – P.655-70.
177. Paciorkowski A.R., Thio L.I., Dobyns W.B. A genetic and biologic classification of infantile spasms / A.R. Paciorkowski, L.I. Thio, W.B. Dobyns // *Pediatr Neurol*. – 2011. – №45(6). – P. 355-67.
178. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd ed. London: Springer, 2010. Pp. 45–49; 325–335.
179. Patsalos P.N., Bourgeois B.D. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. 2nd ed. N. Y.: Cambridge University Press, 2014. 339 p.
180. Perucca E., Tompson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults / E. Perucca, T. Tompson T. // *Lancet Neurol*. – 2011. – №10(5). – P. 446-56
181. Poehler V.L. Mutationsanalyse des PCDH19-Gens bei fruehkindlichen epileptischen Enzephalopathien. Dissertation. Giessen, 2013. 89 s. <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2014/11112/>.

182. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell et al. // *Ann. Neurol.* – 2011. – №69. – P.292-302.

183. Ponnusamy A., Marques J.L., Reuber M. Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures / A. Ponnusamy, J.L. Marques, M. Reuber // *Epilepsia.* – 2012. – №53(8). – P.1314-1321.

184. Rajna P., Solyom A. Oligoepilepsy: a real entity or the benign form of epileptic disorder? / P. Rajna, A. Solyom // *Ideggogy. Sz.* – 2011. – № 64. – P. 344-349

185. Rheims S, Ryvlin P. Pharmacotherapy for tonic-clonic seizures / S. Rheims, P. Ryvlin // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2014. – №15(10). – P.1417-1426.

186. Roche Martínez A., Alonso Colmenero M.I., Gomes Pereira A. et al. Reflex seizures in Rett syndrome / A. Roche Martínez, M.I. Alonso Colmenero, A. Gomes Pereira et al. // *Epileptic Disord.* – 2011. – №13(4). – P.389-93.

187. Rogawski M.A. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy / M.A. Rogawski // *Acta Neurol Scand.* – 2013. – №127(Suppl 197). –P. 9-18

188. Rosenfeld W., McShea C., Doty P. Evaluation of Long-Term Treatment with Lacosamide for Partial-Onset Seizures in the Elderly. 66th Annual Meeting of the American Epilepsy Society. San Diego, CA 2012.

189. Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: A review of pooled data / F. Rugg-Gunn. // *Epilepsia.* – 2014. – №55: Suppl 1. – P. 13-15.

190. Satlin A., Kramer L. D., Laurenza A. Development of perampanel in epilepsy Version of Record online / A. Satlin, L. D. Kramer, A. Laurenza // *Acta Neurologica Scandinavica.* –2013. – Vol.127, №4. – P. 3-8

191. Scheffer I.E., Zhang Y.H., Gecz Z. et al. Genetics of the Genetic twists in the channels and other tales / I.E. Scheffer, Y.H. Zhang, Z. Gecz et al. // *Epilepsia.* – 2010. – №51(Suppl 1). – P. 33-36.

192. Serratosa J.M., Villanueva V., Kerling F. et al. Safety and tolerability of perampanel: a review of clinical trial data / J.M. Serratosa, V. Villanueva, F. Kerling et al. // *Acta Neurol Scand.* – 2013. – №127(Suppl 197). – P.30-35.
193. Shih J.J., Tatum W.O., Rudzinski L.A. New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: focus on perampanel / J.J. Shih, W.O.Tatum, L.A. Rudzinski // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2013. – №9. –P.285-293.
194. Shinnar S. Prognostic factors for recurrence after a first unprovoked seizure in childhood. In: *Outcome of childhood epilepsies.* W.F. Arts et al. (eds.). Paris: J.L., 2013. P. 25-31.
195. Silveira-Moriyama L., Gardiner A.R., Meyer E. et al. Clinical features of childhood-onset paroxysmal kinesigenic dyskinesia with PRRT2 gene mutations / L. Silveira-Moriyama, A.R. Gardiner, E. Meyer et al. // *Dev Med Child Neurol.* 2013. – № 55 (4). – P.327-34.
196. Smyk M.K., Coenen A., Lewandowski M.H. et al. Endogenous rhythm of absence epilepsy: Relationship with general motor activity and sleep—wake states / M.K. Smyk, A. Coenen, M.H. Lewandowski et al. // *Epilepsy Research.* – 2011. – №93(2-3). – P. 120-127.
197. Specchio N., Fusco L., Vigeveno F. Acute-onset epilepsy triggered by fever mimicking FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome): the role of protocadherin 19 (PCDH19) gene mutation / N. Specchio, L. Fusco, F. Vigeveno // *Epilepsia.* – 2011. – №52(11). – P. 172-175.
198. Steinhoff B. Efficacy of perampanel: A review of pooled data / B. Steinhoff // *Epilepsia.* – 2014. – №55. – P.9-12.
199. Steinhoff B., Ben-Menachem E., Ryvlin P. et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies / B. Steinhoff, E. Ben-Menachem, P. Ryvlin et al. // *Epilepsia.* 2013. – №54(8). – P.1481-1489.
200. Steinhoff B., Ben-Menachem E., Ryvlin P. et al. Efficacy of perampanel: A review of pooled data / B. Steinhoff, E. Ben-Menachem, P. Ryvlin et al. // *Epilepsia.* – 2014. – №55(Suppl 1). – P. 9-12.

201. Steinhoff B., O'Brien TJ., Yang H. et al. Efficacy of adjunctive perampanel in idiopathic generalised epilepsy patients with drug-resistant primary generalised tonic-clonic seizures by age, sex and race: Double-blind placebo-controlled Phase III trial. Poster presented at the First Congress of the European Academy of Neurology (EAN), Berlin, Germany, 20—23 June, 2015.

202. Suleiman J., Brenner T., Gill D. et al. Immune-mediated steroid-responsive epileptic spasms and epileptic encephalopathy associated with VGKC-complex antibodies / J. Suleiman, T. Brenner, D. Gill et al. // *Dev Med Child Neurol.* – 2011. – №53(11). – P.1058-1060.

203. Terra V.C., Cysneiros R., Cavalheiro E.A. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: From the lab to the clinic setting / V.C. Terra, R. Cysneiros, E.A. Cavalheiro et al. // *Epilepsy Behavior.* – 2013. – №26 (3). – P. 415-420.

204. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: December 2013. NICE clinical guideline 137.

205. Tontodonati M., Fasdelli N., Repeto P. et al. Characterisation of rodent dobutamine echocardiography for preclinical safety pharmacology assessment / M. Tontodonati, N. Fasdelli, P. Repeto et al. // *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods.* – 2011. – №64(2). – P.129-133.

206. Trinca E., Giorgi L., Patten A. et al. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients with epilepsy. 2013. *Acta Neurol Scand* DOI: 10.1111/ ane. 12162

207. Trivisano M., Specchio N., Vigeveno F. Extending the use of stiripentol to other epileptic syndromes: a case of PCDH19-related epilepsy / M. Trivisano, N. Specchio, F. Vigeveno // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2015. – №19(2). – P.248-250.

208. Tufenkjian K., Lüders H.O. Seizure Semiology: Its Value and Limitations in Localizing the Epileptogenic Zone / K. Tufenkjian, H.O. Lüders // *J. Clin. Neurol.* – 2012. – №8 (4). – P. 243-250.

209. Verotti A, Beccaria F, Flori F. et al. Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestation, assessment, and management / A. Verotti, F. Beccaria, F. Flori et al. // *Epileptic Disord.* – 2012. – №14. – P.149-162.

210. Vincent A., Crino P.B. Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy / A. Vincent, P.B. Crino // *Epilepsia*. – 2011. – №52(Suppl 3). – P.12-17.
211. Walker M.C., Schorge S., Kullmann D.M. et al. Gene therapy in status epilepticus / M.C. Walker, S. Schorge, D.M. Kullmann et al. // *Epilepsia*. – 2013. – №54 (Suppl 6). – P.43-5.
212. Wallace A., Wirrell E., Kenney-Jung D.L. Pharmacotherapy for Dravet syndrome / A. Wallace, E. Wirrell, D.L. Kenney-Jung // *Paediatr Drugs*. – 2016. – №18(3). – P.197-208.
213. Weissberg I., Reichert A., Heinemann U., Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction in epileptogenesis of the temporal lobe. *Epilepsy Res. Treat.* 2011; 143908: doi: 10.1155/2011/143908.
214. Wilmshurst J.M., Gaillard W.D., Vinayan K.P. et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics / J.M. Wilmshurst, W.D. Gaillard, K.P. Vinayan et al // *Epilepsia*. – 2015. – №56(8). – P.1185-1197.