

**САРЖИНА МАРИНА НИКОЛАЕВНА**

**КЛИНИЧЕСКИЕ, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И  
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭПИЛЕПСИИ С  
ДЕБЮТОМ В ПОДРОСТКОВОМ И ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ**

(14.01.11 – нервные болезни)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Сергей Георгиевич Бурд**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Кузенкова Людмила Михайловна**  
Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр детской психоневрологии, начальник центра

доктор медицинских наук, профессор

**Власов Павел Николаевич**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте: <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**А.Н. Боголепова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание головного мозга, характеризуется повторными приступами и психопатологическими расстройствами, требует длительной терапии и постоянного наблюдением за пациентами [Fisher R. S., 2005. 2014]. Эпилепсия является не только медицинской, но также и социально-экономической проблемой [Карлов В.А., 2019]. Лечение эпилепсии у детей и подростков – задача более сложная, чем лечение ее у взрослых, это связано и с большей частотой встречаемости в популяции, и с большим разнообразием форм эпилепсии и эпилептических синдромов [Forsgren L., 2004, Guerrini R., 2006]. Эпилепсия оказывает существенное влияние не только на физический, но и эмоциональный и социальный статус больного, приводя к снижению его качества жизни и адаптации в физической, психологической и социальных сферах (ВОЗ). Частота эпилепсии в популяции у взрослых составляет 0,5–0,8%, у детей и подростков эта цифра достигает 2% [Battino D. et al. 2003г., Berg A.T. et al., 2010 г]. Актуальность проблемы эпилепсии, проведение исследований по изучению и лечению заболевания обусловлены высокой распространенностью и гетерогенностью заболевания, существенной долей пациентов с фармакорезистентным течением, негативным влиянием эпилептических приступов на состояние психического и соматического здоровья детей и подростков, социально-психологической дезадаптацией, инвалидизацией и стигматизацией [Федин А. И., 2003., Taylor J. et al. 2011]. Эпилепсия детского и подросткового возраста – междисциплинарная медицинская проблема, которой должны заниматься не только неврологи, но и педиатры, генетики, кардиологи, психологи, нейрохирурги, психиатры, а в подростковом и юношеском возрасте необходима дополнительная помощь эндокринолога, гинеколога и терапевта [Мухин К. Ю., 2008, Карлов В. А., 2000, Battino D. ,2003].

**Степень разработанности темы исследования.** Физиологические изменения в организме, наблюдающиеся в подростковом и юношеском возрасте, создают необходимость не только четкой диагностики заболевания, но и назначе-

ния терапии с учетом межлекарственного взаимодействия, влияния препаратов на гормональный статус, показатели фертильности и другие процессы [Карлов В.А., 2019., Bourgeois, V. F., 2000., French, J. A. et al., 2004]. Одним из важных вопросов является преемственность оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения подростков с эпилепсией при переходе из педиатрической практики во взрослую амбулаторную сеть. До настоящего времени нет четкой схемы перевода, учитывающего медицинские, социальные и многие другие факторы. Как в мировой, так и в отечественной литературе вопросы профессиональной ориентации подростков с эпилепсией остаются без должного внимания. Таким образом, при эпилепсии у подростков имеется целый спектр вопросов, на которые в настоящее время не получены или имеются спорные ответы. В связи с этим, проблема эпилепсии в подростковом и юношеском возрасте является актуальной и требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования.** Изучить клинико-нейрофизиологические, нейровизуализационные характеристики форм эпилепсии, дебютирующих в подростковом и юношеском возрасте, с учетом эффективности противоэпилептической терапии, а также преемственность оказания медицинской помощи пациентам подросткового возраста при переводе из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту встречаемости различных форм эпилепсии с дебютом в подростковом и юношеском возрасте с учетом клинико-электроэнцефалографических и нейровизуализационных критериев.
2. Провести анализ эффективности противоэпилептической терапии различных форм эпилепсии с дебютом в подростковом и юношеском возрасте в зависимости от длительности приема противоэпилептической терапии.
3. Оценить изменения в эффективности противоэпилептической терапии при переходе подростков с эпилепсией из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть.
4. Провести анализ преемственности оказания медицинской помощи подросткам

с эпилепсией при переходе из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть.

5. Разработать алгоритм перевода пациентов подросткового возраста из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть с учетом необходимости преемственности их лекарственного обеспечения.

**Научная новизна.** На основании полученных данных изучена частота встречаемости различных форм эпилепсии с дебютом в подростковом и юношеском возрасте с учетом клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных показателей. Проведен анализ эффективности противоэпилептической терапии у пациентов с эпилепсией до и после перевода во взрослую сеть. Впервые проведен анализ преемственности оказания медицинской помощи подросткам с эпилепсией при переходе из детской во взрослую амбулаторную сеть. Разработан алгоритм перевода пациентов подросткового возраста с эпилепсией из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть.

**Практическая значимость работы.** Полученные данные позволяют определить наиболее часто встречающиеся формы эпилепсии с дебютом в подростковом и юношеском возрасте, что позволяет своевременно провести необходимый объём исследований и подобрать персонализированную противоэпилептическую терапию у пациентов в данной возрастной группе. На основании полученных данных проведен анализ противоэпилептической терапии до и после перевода подростков во взрослую амбулаторную сеть, позволяющий разработать алгоритм перевода подростков с эпилепсией из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть. Опираясь на результаты данного исследования, предложен механизм снижения рисков замены противоэпилептических препаратов в пределах одного международного непатентованного наименования, позволяющий сохранить эффективность и приверженность принимаемой терапии при переводе из детской практики во взрослую сеть. Разработаны оригинальные анкеты, позволяющие оценивать готовность пациента к переводу из детской во взрослую сеть с учетом индивидуальных особенностей подростков и форм эпилепсии. Разработан оптимальный алгоритм перевода подростков с эпилепсией из детской во взрослую ам-

булаторную сеть, позволяющий снизить дезадаптацию и сложности, возникающие с последующим наблюдением пациентов.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Проведенное исследование пациентов с дебютом эпилепсии в возрасте от 12 до 17 лет показало, что у данной категории пациентов преобладают идиопатические (фокальные и генерализованные) формы эпилепсии (в 53,7% случаев), характеризующиеся доброкачественным течением заболевания. Пациентов с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями в данной категории наблюдалось (44,8%), пациентов с прогрессирующими миоклоническими эпилепсиями (1,5%).

2. Высокая эффективность противоэпилептической терапии в виде достижения медикаментозной ремиссии в исследуемой группе (в 67,5% случаев) возможна при планомерном подборе противоэпилептических препаратов в различных комбинациях в течение двух лет.

3. При переходе из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть следует информировать о маршрутизации пациентов с когнитивными и психическими нарушениями (при таких заболеваниях как детский церебральный паралич, туберозный склероз, органическое поражение центральной нервной системы и др.), которые будут в дальнейшем наблюдаться в условиях психоневрологических диспансеров; пациенты с эпилепсией без когнитивного дефицита и психических нарушений продолжают наблюдение в неврологических кабинетах амбулаторно-поликлинической сети.

4. Для успешного перевода пациентов из детской во взрослую сеть переход должен быть постепенным, спланированным, включающим этапы анкетирования пациентов до и после перевода во взрослую сеть, подготовка полного переводного пакета документов, включающего обоснование эффективной противоэпилептической терапии.

5. Наиболее важным является сохранение приверженности терапии противоэпилептическими препаратами, срывы ремиссии и учащение приступов наступает в значимо большем количестве случаев при переводе пациентов на дженерические

препараты в рамках синонимической замены, а также на противоэпилептические препараты иных групп без учета эффективности ранее принимаемой терапии.

**Степень достоверности результатов исследования** определяется адекватным дизайном работы, строгими критериями включения в исследование, репрезентативностью выборки пациентов, объективными методами исследования, сроками наблюдения и корректными методами статистической обработки. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически обоснованы с помощью системного анализа результатов выполненного исследования.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты проведенного исследования внедрены в работу Городского кабинета эпилепсии и пароксизмальных состояний на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» и используются в процессе лекционного и практического образования студентов, ординаторов и слушателей кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Методология и методы исследования.** Тип исследования – проспективное открытое наблюдательное. Объект исследования – пациенты с дебютом эпилепсии в возрасте с 12 до 17 лет, а также пациенты с эпилепсией в возрасте 18–20 лет. Работа выполнена с использованием клинических, нейрофизиологических исследований (данные продолженного видео-ЭЭГ мониторинга), нейровизуализационных (МРТ головного мозга), данных неврологического исследования, лабораторных, статистических методов исследования и оригинальных разработанных опросников.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на VII и VIII междисциплинарных научно-практических конференциях с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (Москва, 2017, 2018гг.), на первом Национальном междисциплинарном конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации» (Москва, 2018), на VIII Бал-

тийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2018), на XI всероссийском съезде неврологов IV конгрессе национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019), на научно-практической конференции «Персонализированное лечение неврологических заболеваний» (Москва, 2019). Аprobация диссертации состоялась на заседании кафедры неврологии нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, протокол заседания № 49 от 12.11.2019 года.

**Личный вклад автора в получении результатов.** Личный вклад автора заключается в постановке цели и задач исследования, методов исследования, проведении обзора и анализа данных отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, проведении клинических наблюдений, выполнении инструментальных методов исследования, анализе и статистической обработке полученных результатов, в разработке положений, выносимых на защиту, выводов и практических результатов.

**Публикации по теме исследования.** По теме исследования опубликованы 7 печатных работ, 6 публикаций представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий».

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 124 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы и приложений (анкеты, переводной эпикриз, клинические примеры). Текст диссертации иллюстрирован 15 таблицами, 26 рисунками, 5 приложениями. Указатель литературы содержит 185 библиографических источников, в том числе 27 отечественных и 158 иностранных публикаций.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова до начала отбора пациентов (протокол заседания № 566 от 25.01.2017г.). Отбор пациентов осуществлялся в Городском Центре эпилепсии и пароксизмальных состояний на базе ГБУЗ города Москвы «НПЦ детской психоневрологии ДЗМ» в период с 2017 по 2019 год. В исследование включались паци-

енты с дебютом эпилепсии в возрасте от 12 до 17 лет, а также взрослые пациенты с эпилепсией в возрасте 18-20 лет. Все случаи классифицированы по характеру приступов и по форме заболевания. Диагностика эпилепсии согласно критериям международной классификации эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989 г.), а также на основании доклада комиссии ILAE по классификации и терминологии (2001 г.). Диагноз подтвержден клинико-анамнестическими данными, результатами электроэнцефалографических исследований в динамике, результатами магнитно-резонансной томографии головного мозга. В исследование не входили пациенты с грубым когнитивным дефицитом, не позволяющим проведение анкетирования.

### Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы». Клинический материал основан на результатах наблюдения и обследования 421 пациента, из которых 203 (I группа) подростка с дебютом эпилепсии в возрасте от 12 лет до 17 лет, наблюдавшиеся в детской амбулаторной практике и 218 (II группа) молодых людей и девушек в возрасте 18 -20 лет из взрослой амбулаторно-поликлинической службы, но ранее состоящие на учете в Городском Центре эпилепсии и пароксизмальных состояний для детей и подростков на базе ГБУЗ города Москвы «НПЦ детской психоневрологии ДЗМ».

**Таблица 1** - Распределение пациентов, участвующих в исследовании, по гендерному признаку, абсолютное число / %

Группы	Пол	Абсолютное количество	%
I группа (n=203)	муж	95	46,8
	жен	108	53,2
II группа (n=218)	муж	111	50,9
	жен	107	49,1

Распределение по полу в I группе пациентов показало некоторое преобладание девочек-подростков, по сравнению с мальчиками-подростками (53,2% и 46,8% соответственно); во II группе наоборот незначительно преобладали молодые люди по сравнению с девушками (50,9% и 49,1% соответственно).

Методика исследования состояла из нескольких этапов: консультация врача-невролога с оценкой неврологического статуса по общепринятой методике (Л.О.

Бадаляна (1998), нейрофизиологические, нейровизуализационные, клинико-лабораторные методы исследования, а также анкетный метод.

**Нейрофизиологические методы.** Всем пациентам проводилось электроэнцефалографическое исследование в динамике, видео -ЭЭГ-мониторирование (ВЭМ). ВЭМ проводился по стандартной международной системе «10-20» (Jasper Н.Н., 1958) в состоянии активного, пассивного бодрствования перед засыпанием и после пробуждения с проведением функциональных проб, в течение сна. Исследование проводили с использованием электроэнцефалографа «Энцефалан–ЭЭГР–19/26» научно-производственно-конструкторской фирмы МЕДИКОМ МТД, Россия, Таганрог.

**Нейровизуализационные методы.** Для выявления структурных изменений в головном мозге всем пациентам была проведена магнитно-резонансная томография на аппарате фирмы PHILIPS Panorama HFO 1,0 Тл в режимах T1, T2.

**Клинико-лабораторное исследование.** Для контроля лечения противоэпилептическими препаратами проводились лабораторные исследования: биохимический анализ крови, общий анализ крови. Определение концентрации противоэпилептических препаратов в крови проводилось по показаниям.

Эффективность противоэпилептической терапии оценивалась по общепринятым критериям: медикаментозная ремиссия, уменьшение частоты приступов более чем на 50%, отсутствие эффекта (или незначительное улучшение). Оценивались побочные эффекты на противоэпилептические препараты.

**Анкетирование** проводилось по оригинальным опросникам отдельно для подростков и их законных представителей.

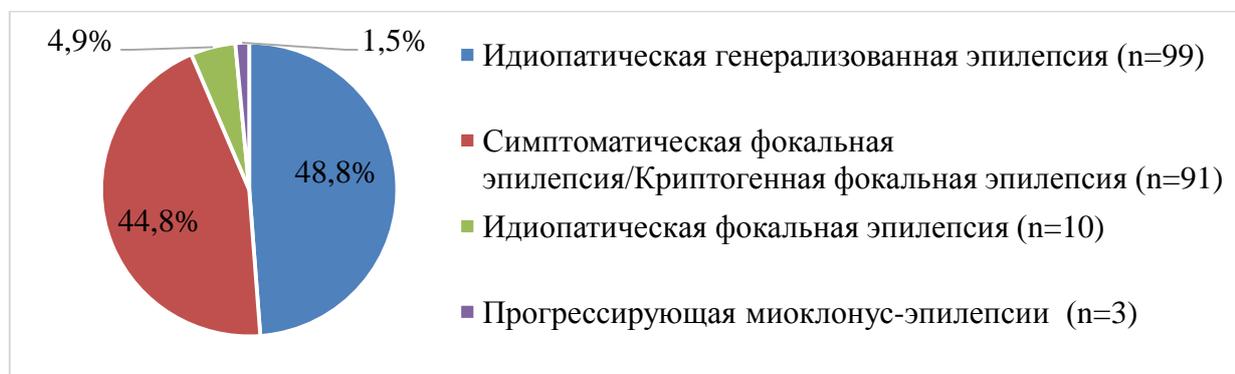
**Статистическая обработка полученных данных.** Статистический анализ был выполнен с использованием MedCalc (version 11.2, 2011 MedCalc Software, Ostend, Belgium), MS Excel 2016, Jamovi V. 1.1.6. Количественные переменные представляли в виде медианы, среднего значения и интерквартильного размаха, качественные в виде доли (%). Тип распределения количественных переменных оценивали тестом Шапиро - Уилка. Выявление отличий между группами по указанным выше параметрам производилось с помощью многопольных таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$ . Увеличение статистической мощности используемо-

го критерия проводилось с помощью метода Бонферони-Холма. При оценке значимости результатов анализа использовали значения точной двусторонней значимости. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Графическое представление количественных переменных было реализовано с помощью графиков типа «box-and-whiskers plot». Качественные переменные были представлены в виде круговых диаграмм с отраженными процентами категорий для каждой из качественных переменных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Клиническая характеристика пациентов.** При неврологическом осмотре пациентов I группы были выявлены различные неврологические нарушения. У пациентов с симптоматическими формами эпилепсии спастический тетрапарез выявлен у 11 пациентов (5,4%), спастический гемипарез у 8 пациентов (3,9%), атаксия у 3 пациентов (1,5%) по отношению ко всей группе исследуемых ( $n=203$ ). У пациентов с идиопатическими формами эпилепсии очаговой неврологической симптоматики и признаков снижения интеллекта не отмечалось. В некоторых случаях отмечалась рассеянная неврологическая микросимптоматика без неврологического дефицита, такие как мышечная гипотония, анизорефлексия, легкая моторная неловкость, легкая недостаточность VII и XII пар черепных нервов. При исследовании неврологического статуса у 157 пациентов (77,3%) не выявлено очаговой неврологической симптоматики.

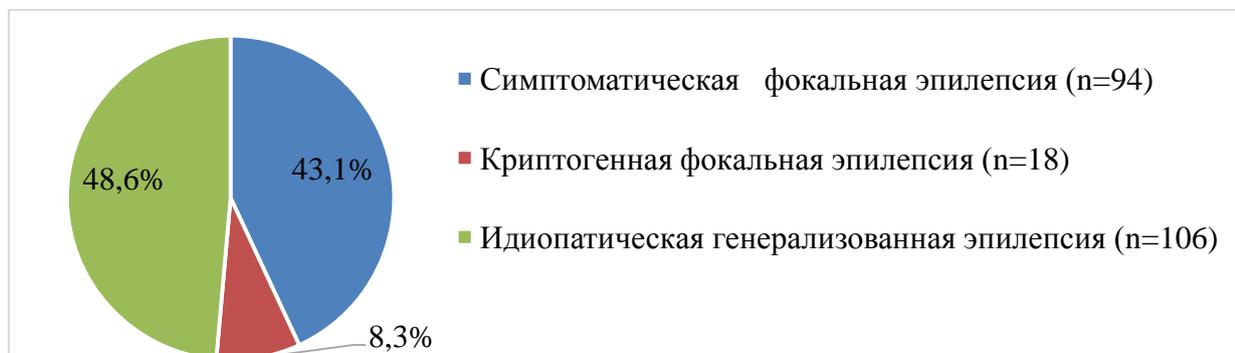
Характеристика I группы пациентов с дебютом эпилепсии в возрасте с 12 до 17 лет по формам заболевания представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1** - Спектр форм эпилепсии I группы пациентов с дебютом в возрастном интервале с 12 до 17 лет, в % ( $n = 203$ )

В структуре данной группы преобладали пациенты с идиопатическими формами эпилепсии (фокальные и генерализованные) - 109 пациентов (53,7%).

Характеристика II группы пациентов с эпилепсией по формам заболевания, переведенных во взрослую амбулаторную сеть представлен на рисунке 2.



**Рисунок 2** - Спектр форм эпилепсии II группы пациентов, переведенных во взрослую амбулаторную сеть, в % (n = 218)

В структуре II группы молодых людей с эпилепсией, переведенных во взрослую амбулаторную сеть, с небольшим преимуществом преобладали пациенты с симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии, всего 112 (51,4%) пациентов. С идиопатическими генерализованными формами эпилепсии наблюдалось 106 (48,6%) пациентов. Пациенты с идиопатическими фокальными эпилепсиями имели после перевода во взрослую сеть клиническую ремиссию и на диспансерный учет не вставали. Пациенты с туберозным склерозом, детским церебральным параличом и другими грубыми органическими заболеваниями, сопровождающиеся когнитивными и психическими нарушениями, после перевода во взрослую сеть были поставлены на диспансерный учет в психоневрологические диспансеры.

### **Характеристика эпилептических приступов**

В ходе сбора анамнеза особое внимание было уделено характеристике и анализу типа приступов, зарегистрированных у пациентов, а также наступлению ремиссии. Динамика приступов у пациентов на принимаемой терапии отслеживалась по анкетам урежения/учащения приступов. У включенных в исследование пациентов отмечались все основные типы приступов характерные для их формы эпилепсии. Пациенты с медикаментозной ремиссией были выделены в отдельную группу.

В данной группе оценивался период наступления ремиссии, определялась наиболее эффективная тактика медикаментозной терапии. Нами было проведено математическое моделирование достижения эффекта от проводимой терапии с учетом

форм эпилепсии, приступах, встречающихся при данной эпилепсии с оценкой эффективности по реперным точкам: 6 месяцев, 1 год и 1,5 года, 2 года наблюдения за пациентами. Приступы, зарегистрированные при различных формах эпилепсии в дебюте заболевания представлены на рисунке 3.



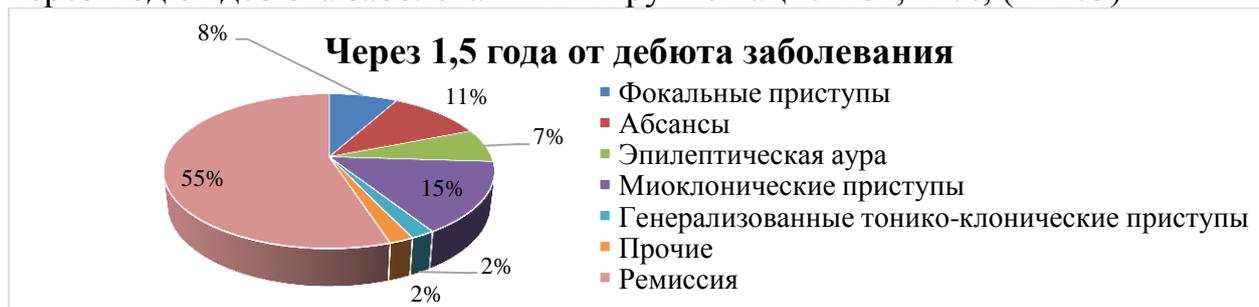
**Рисунок 3** - Приступы, зарегистрированные при различных формах эпилепсии в дебюте заболевания в I группе пациентов, в % (n = 203)  
Количество зарегистрированных приступов и достижение ремиссии в течение 2-х лет подбора терапии представлено на рисунках 4, 5, 6, 7, в % (n=203).



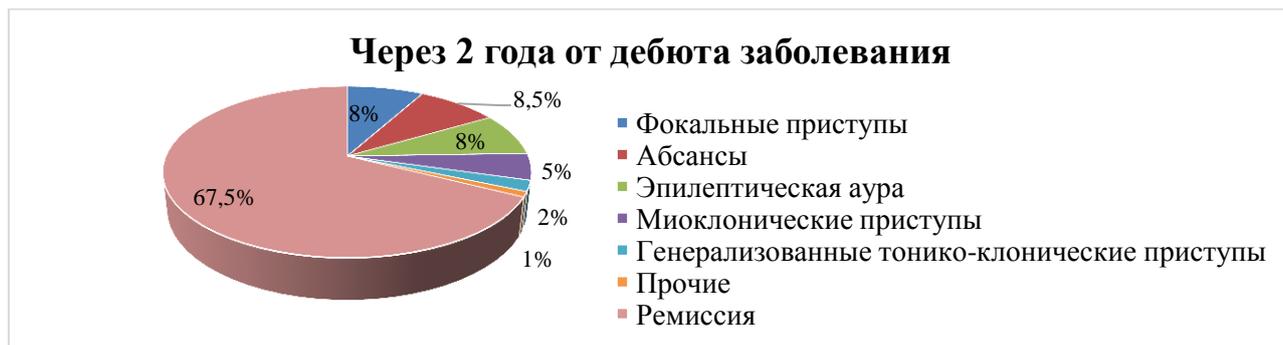
**Рисунок 4** - Приступы, зарегистрированные при различных формах эпилепсии через 6 месяцев от дебюта заболевания в I группе пациентов, в%, (n=203)



**Рисунок 5** - Приступы, зарегистрированные при различных формах эпилепсии через год от дебюта заболевания в I группе пациентов, в %, (n=203)



**Рисунок 6** - Приступы, зарегистрированные при различных формах эпилепсии через полтора года от дебюта заболевания в I группе пациентов, в % (n = 203)



**Рисунок 7** - Приступы, зарегистрированные при различных формах эпилепсии через два года от дебюта заболевания в I группе пациентов, в %, (n=203)

При анализе клинической эффективности противоэпилептической терапии в исследуемой выборке в I группе пациентов с дебютом эпилепсии с 12 до 17 лет отчетливо прослеживается увеличение количества пациентов с медикаментозной ремиссией, которое составило после 2 -х лет подбора терапии 67,5%. Снижение количества пациентов с генерализованными судорожными приступами с 61% до 2%, снижение пациентов с фокальными приступами с 13% до 8% и др. приступов обусловлено увеличением количества пациентов с ремиссией.

### **Электроэнцефалографические изменения**

При проведении продолженного видео-ЭЭГ мониторинга максимально информативными были данные до назначения противоэпилептической терапии. Региональное замедление у больных с симптоматической фокальной эпилепсией выявлялось у 71,7% пациентов. Региональные эпилептиформные изменения регистрировались у 78,3% пациентов, из них в 53,3% случаев при проведении дневного ВЭМ, а при проведении ВЭМ с включением сна дополнительно у 25% пациентов, что позволяет уточнить диагноз и локализовать первичную эпилептогенную зону. У пациентов с криптогенной фокальной эпилепсией региональное замедление определялось в 77,4% случаев, региональные разряды комплексов пик-волна, комплексов острая-медленная волна и региональных полипиков регистрировались в 87,1% случаев, диффузная эпилептиформная активность сочеталась с региональной эпилептиформной активностью в 22,6% случаев. У пациентов с эпилепсией с изолированными генерализованными судорожными приступами отмечалось несколько электроэнцефалографических вариантов на ЭЭГ: диффуз-

ные/генерализованные эпилептиформные разряды отмечались в 34,9% случаев, региональная эпилептиформная активность в 16,3% случаев, в 48,8% случаев эпилептиформных изменений не было выявлено даже при проведении продолженного много часового ВЭМ с включением сна. У пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией, юношеской абсанс эпилепсией, эпилепсией с эпилептическим миоклонусом век с абсансами в 100 % случаев выявлена диффузная эпилептиформная активность. У пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией в 85,3% случаев наблюдались также и региональные эпилептиформные изменения. У пациента с эпилепсией с эпилептическим миоклонусом век с абсансами констатированы как региональные, так и диффузные разряды с региональным началом в затылочных областях, а также редкими генерализованными с высокой степенью билатеральной синхронии разрядов комплексов острая-медленная волна. При этом эпилептиформная активность провоцировалась при закрывании глаз. У пациентов с идиопатическими формами фокальной эпилепсии в 100% случаев отмечались доброкачественные эпилептиформные паттерны/разряды детства (ДЭПД/ДЭРД), отличающиеся при разных формах идиопатической фокальной эпилепсии локализацией. У всех пациентов с прогрессирующими миоклонус эпилепсиями регистрировались как диффузные, так мультирегиональные эпилептиформные изменения. Частота встречаемости эпилептиформной активности по результатам продолженного видео-ЭЭГ мониторинга с включением сна в зависимости от формы эпилепсии представлены в таблице 2.

**Таблица 2** - Типы и частота встречаемости эпилептиформной активности при формах эпилепсии с дебютом в подростковом и юношеском возрасте, в% (n=203)

Формы эпилепсии	Изменения на ЭЭГ					
	Региональное замедление	Региональная/мультирегиональная эпилептиформная активность	Диффузная эпилептиформная активность в рамках феномена ВБС	Диффузные/генерализованные эпилептиформные разряды	Без изменений	ДЭПД
1	2	3	4	5	6	7
СФЭ (n = 60)	71,7%	Всего 78,3%: при дневном – 53,3%, при ночном – 25,0%	23,3%			
КФЭ (n = 31)	77,4%	87,1%	22,6%			
ЭГСП (n = 43)		16,3%		34,9%	48,8%	
ЮМЭ (n = 34)		85,3%		100%		

## Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7
ЮАЭ (n = 21)				100%		
ЭЭМВ (n = 1)		100%		100%		
ДЗЭ (n = 5)						100%
РЭ (n = 3)						100%
ИФЭ-ППП (n = 2)				100%		100%
ПМЭ (n = 3)		100%		100%		

*Примечание.* У ряда пациентов было выявлено более одного вида изменений на ЭЭГ, в связи с чем их количество не соответствует общему числу пациентов

**Данные нейровизуализации**

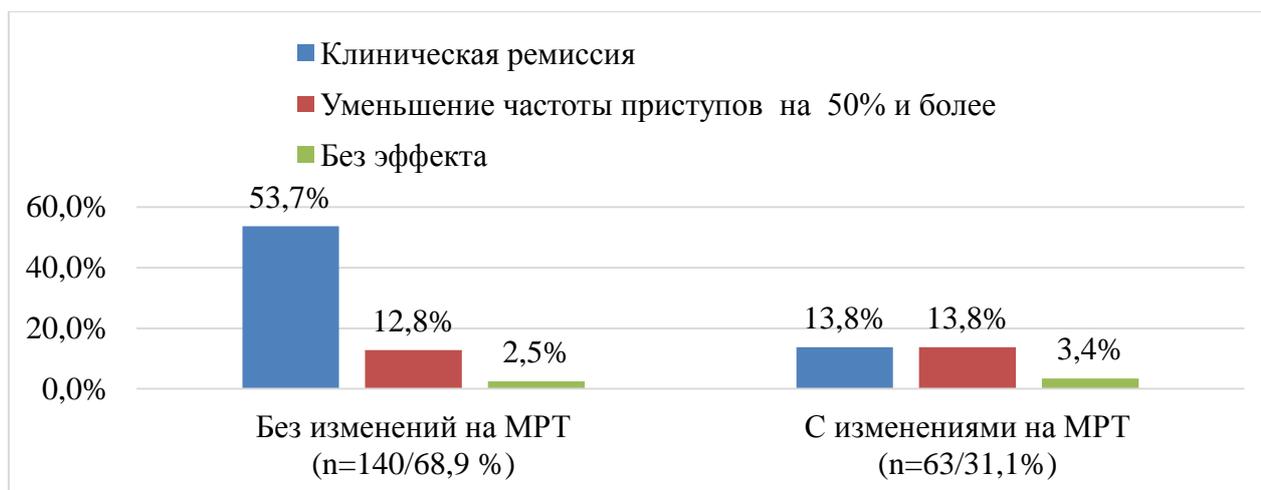
Согласно результатам проведенного всем пациентам МРТ исследования, выявлено, что 140 пациентов (69,0%) не имели каких-либо структурных изменений головного мозга. Изменений не выявлено при идиопатических формах эпилепсии (фокальных и генерализованных) и при криптогенных формах эпилепсии. МР-признаки структурных изменений были выявлены у 63 пациентов при симптоматических фокальных формах эпилепсии и при прогрессирующих миоклонус-эпилепсиях.

**Таблица 3 - Результаты МРТ исследования головного мозга у пациентов I группы с дебютом эпилепсии с 12 лет до 17 лет, (n = 203)**

<i>Характер изменений по данным МРТ</i>	<i>Количество пациентов, абс. число, n = 203</i>	<i>Количество пациентов, в %, n = 203</i>
1	2	3
Отсутствие структурных изменений на МРТ	140	69,0%
Атрофия фокальная	20	9,9%
Атрофия диффузная	11	5,4%
Мезиальный темпоральный склероз	7	3,4%
Постинфекционные изменения	2	1,0%
Объемные образования / послеоперационные изменения	8	3,9%
Последствия ОНМК	9	4,4%
Фокальные кортикальные дисгенезии	6	3,0%

Результаты количественного анализа эффективности противоэпилептической терапии в зависимости от наличия или отсутствия структурных изменений, выявленных при МРТ исследовании головного мозга при трех типах исходов (ремис-

сия, уменьшение частоты приступов более чем на 50% и без эффекта) представлены на рисунке 8.



**Рисунок 8** - Сравнительная эффективность терапии эпилепсии у пациентов с изменениями и без структурных изменений на МРТ, абсолютное число / % (n = 203)

Медикаментозная ремиссия у пациентов без структурных изменений на МРТ отмечалась у 53,7%, а с изменениями на МРТ – в 13,8 %. Уменьшение частоты приступов на 50 % и более отмечалось у 12,8 % пациентов без структурных изменений на МРТ и у 13,8 % с изменениями на МРТ. Отсутствие эффекта от проводимой терапии наблюдалось у 2,5 % пациентов без структурных изменений на МРТ и 3,4% с изменениями на МРТ. Прогноз в отношении достижения клинической эффективности от действия ПЭП лучше у пациентов с эпилепсией без структурных изменений на МРТ.

### **Анализ противозепилептической терапии**

Анализ пациентов I группы, показал, что большая часть пациентов получала противозепилептическую терапию в режиме монотерапии – 122 человека (60,1%), в режиме дуотерапии 67 (33,0%), в режиме политерапии - 11 пациентов (5,4%). Без лечения противозепилептическими препаратами наблюдалось 3 пациента (1,5%), находящихся в ремиссии. При оценке эффективности противозепилептической терапии выявлено, что наибольший процент ремиссии наблюдался при применении препаратов вальпроевой кислоты – 72%; топирамата и леветирацетама в одинаковом проценте случаев - по 66,7%; карбамазепина в 63,0% случаев. По результатам данного исследования медикаментозная ремиссия у пациентов I группы наблюдалась у 137 пациентов (67,5%). Снижение частоты приступов на 50% и

более – отмечалось у 54 пациентов (26,6%). Без эффекта наблюдалось 12 пациентов (5,9%).

### Эффективность лечения эпилепсии с дебютом в возрастном интервале от 12 до 17 лет

По результатам противоэпилептической терапии пациенты I группы с дебютом эпилепсии с 12 до 17 лет с дебютом эпилепсии были разделены на 2 группы: с благоприятным прогнозом в отношении достижения медикаментозной ремиссии и неблагоприятным прогнозом.

**Таблица 4** – Распределение пациентов I группы с дебютом с 12 до 17 лет по формам эпилепсии с неблагоприятным прогнозом в отношении медикаментозной ремиссии, абсолютное число / % (n = 94)

<i>Синдром/показатель</i>	<i>Кол-во пациентов (n = 94)</i>	<i>Ремиссия</i>	<i>Уменьшение частоты приступов на 50% и более</i>	<i>Без эффекта</i>
Симптоматическая фокальная эпилепсия	60	28 (46,7%)	26 (43,3%)	6 (10,0%)
Криптогенная фокальная эпилепсия	31	13 (41,9%)	13 (41,9%)	5 (16,2%)
Прогрессирующая миоклонус-эпилепсия	3	0	2 (66,7%)	1 (33,3%)

**Таблица 5** – Распределение пациентов I группы с дебютом с 12 до 17 лет по формам эпилепсии с благоприятным прогнозом в отношении медикаментозной ремиссии, абсолютное число / % (n = 109)

<i>Синдром/показатель</i>	<i>Кол-во пациентов (n = 109)</i>	<i>Ремиссия</i>	<i>Уменьшение частоты приступов на 50% и более</i>	<i>Без эффекта</i>
Эпилепсия с изолированными ГСП	43	41 (95,3%)	2 (4,7%)	0
Юношеская миоклоническая эпилепсия	34	29 (88,2%)	5 (11,8%)	0
Юношеская абсанс эпилепсия	21	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0
Эпилепсия с ЭМВ с абсансами	1	1 (100%)	0	0
Доброкачественная затылочная эпилепсия	5	5 (100%)	0	0
Роландическая эпилепсия	3	3 (100%)	0	0
Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами	2	1 (50%)	1 (50%)	0

По результатам данного исследования медикаментозная ремиссия у пациентов I группы с дебютом приступов в возрастном интервале от 12 до 17 лет наблюдалась у 137 пациентов (67,5%). Снижение частоты приступов на 50% и более – отмечалось у 54 пациентов (26,6%). Без эффекта наблюдалось 12 пациентов (5,9%).

## Преимственность оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения при переводе подростков с эпилепсией из педиатрической практики во взрослую амбулаторную сеть

После перевода на взрослую сеть 218 молодых людей с эпилепсией в возрасте 18–20 лет (II группа пациентов) были анкетированы по специально разработанным анкетам на предмет продолжения приема противэпилептической терапии, режима приема назначенных ПЭП, качества препаратов (оригинальный препарат/дженерик) и, на что было обращено особое внимание, сохранения ремиссии, срыва ремиссии или учащения приступов. Анализ принимаемых ПЭП во взрослой и детской сети представлен в таблице 6.

**Таблица 6** – Количественное соотношение между дженерическими и оригинальными противэпилептическими препаратами во взрослой и в детской сети пациентов II группы, абсолютное число (n = 218)

<i>Препараты</i>	<i>Детская амбулаторная сеть</i>	<i>Взрослая амбулаторная сеть</i>
Оригинальные ПЭП	189	164
Дженерические ПЭП	29	54
Всего	218	218

Согласно результатам анализа данных, есть достоверные статистически значимые различия в количественном соотношении оригинал/дженерик во взрослой и в детской сети ( $\chi^2=25,309$ ;  $dF=1$ ;  $p<0,0001$ ), что наводит на мысль о сравнении промежуточных итогов терапии во взрослой сети, факт достижения ремиссии и ее стойкость. Приверженность терапии при переводе подростков во взрослую сеть была соблюдена у 164 человек, что составляет 75,2 %. Они продолжали получать и принимать противэпилептические препараты, назначенные еще в детской амбулаторной практике. После перевода во взрослую амбулаторно-поликлиническую сеть 54 молодым людям заменили один противэпилептический препарат на другой в пределах одного международного непатентованного наименования. У 29 молодых людей (53,7%) не наблюдалось учащения эпилептических приступов, неэффективности и осложнений медикаментозной терапии; у 25 (46,3%) отмечалась отрицательная динамика в виде срыва медикаментозной ремиссии (14 пациентов) и учащения приступов (11 пациентов). При возобновлении приступов 13

пациентов (24,1%) вернулись к исходным противоэпилептическим препаратам, из них 4 пациентам для достижения ремиссии, после ее срыва при синонимической замене препаратов доза противоэпилептических препаратов была увеличена; 6 шести пациентам впоследствии была оформлена индивидуальная закупка и они продолжили получать препараты в соответствии с программой госгарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а 7 пациентов закупают противоэпилептические препараты за счет личных средств самостоятельно. Двенадцати пациентам (22,2%) после замены с отрицательной динамикой в терапию был добавлен дополнительный препарат: 6 пациентам, находящимся на дуотерапии добавлен в терапию третий препарат и 6 пациентов, на монотерапии стали получать 2 препарата. У 5 пациентов при замене терапии во взрослой сети и срыва ремиссии, коррекция терапии не позволила достигнуть медикаментозной ремиссии, наблюдаемой в педиатрической службе и приступы продолжались, что требует коррекции терапии в дальнейшем.

Результаты замены противоэпилептической терапии у пациентов II группы после перевода во взрослую сеть представлены на рисунке 9.



**Рисунок 9** – Результаты замены противоэпилептической терапии у пациентов II группы после перевода во взрослую сеть, в % (n = 54)

По результатам сравнения критерием  $\chi^2$  Пирсона оригинальные препараты достоверно и значимо имеют меньшую частоту неблагоприятных итогов после перевода на взрослую сеть ( $\chi^2=72,267$ ;  $dF=1$ ;  $p<0,0001$ ). Сравнительный анализ показал, что оригинальные ПЭП продемонстрировали более высокую эффективность в отношении контроля приступов (статистически достоверный), по сравнению с дженериками. Полученные данные представляют интерес, однако требуют

проведения более масштабных исследований эффективности ПЭП в рамках одного МНН.

Эпилепсия и многие связанные с ней коморбидные нарушения могут развиваться и впоследствии регрессировать в течение подросткового возраста, так и сохраняться во взрослом возрасте. Подростки с эпилепсией, отдельная категория пациентов, у которых в дополнение к обычным проблемам носителей эпилепсии добавляются трудности в эмоциональном, когнитивном, физическом, социальном и интеллектуальном развитии, которые, как правило, усиливаются в процессе взросления. Эти проблемы влияют на самоидентификацию, самостоятельность и, как итог, на общий психосоциальный статус пациента в обществе. Актуальными являются вопросы перевода подростков из детской практики во взрослую амбулаторную сеть, когда меняется качество, количество и степень оказания медицинской помощи «вчерашнему» подростку. Таким образом, важность оказания психологической, организационной помощи в процессе перехода трудно переоценить. Мы предлагаем 3-х этапный алгоритм передачи подростков с эпилепсией.

**I этап (Возраст – с 12 до 14 лет):** Определение и верификация диагноза, проведение дифференциальной диагностики. Проведение необходимых исследований.

**II этап (Возраст – с 15 до 16 лет):** Возможные методы коррекции схемы противосудорожной терапии и других методов лечения. Проведение анкетирования для определения готовности к передаче со стороны пациента и его родителей. Проведение психосоциального скрининга.

**III этап (Возраст – с 17 до 18 лет):** Достижение стойкой ремиссии/ компенсации патологического состояния. Определение прав пациента с эпилепсией, расширение знаний о возможностях пациента в обществе, о социальной адаптации с учетом заболевания, вопросы профориентации. Повторное проведение анкетирования и психосоциального скрининга. Подготовка документов для передачи во взрослую сеть. В этот возрастной период повторно проводится анкетирование подростков и их законных представителей на предмет готовности подростка и их законных представителей к переводу во взрослую сеть. Цель повторного анкетирования- сформировать ответственность молодого человека в отношении своего здоровья, диагноза, сформировать готовность к передаче во взрослую сеть. Ре-

зультаты сравниваются с предыдущими данными анкетирования. На данном этапе пациенту необходимо объяснять возможные трудности, которые могут случиться при освоении новых навыков, знаний или возможностей. Ведущим условием для успешного перевода подростков с эпилепсией во взрослую амбулаторную сеть является преемственность лекарственного обеспечения.

## **ВЫВОДЫ**

1. У 53,7% пациентов с дебютом эпилепсии с 12 до 17 лет преобладали идиопатические формы эпилепсии (генерализованные и фокальные), симптоматические и криптогенные формы эпилепсии отмечались в 44,8% случаев и 1,5% пациентов были с прогрессирующими миоклонус-эпилепсиями. В 25% случаев у пациентов с симптоматическими фокальными формами эпилепсии при проведении ночного ВЭМ дополнительно выявлены региональные эпилептиформные изменения, отсутствующие при проведении дневного ВЭМ.

2. Медикаментозная ремиссия у пациентов с дебютом эпилепсии с 12 до 17 лет без структурных изменений на МРТ отмечалась у 53,7% пациентов, а с изменениями на МРТ – в 13,8%. Уменьшение частоты приступов на 50% и более отмечалось у 12,8% пациентов без структурных изменений на МРТ и у 13,8% с изменениями на МРТ. Отсутствие эффекта от проводимой терапии наблюдалось у 2,5% пациентов без структурных изменений на МРТ и 3,4% с изменениями на МРТ.

3. У пациентов с дебютом эпилепсии с 12 до 17 лет необходимо продолжать подбор противоэпилептической терапии при неэффективности стартовой терапии не менее двух лет, что позволит добиться медикаментозной ремиссии в 67,5% случаев.

4. При синонимической замене оригинальных противоэпилептических препаратов на дженерические производные после перевода во взрослую амбулаторную сеть у 46,3% пациентов с эпилепсией отмечалось ухудшение состояния в виде возобновления и учащения эпилептических приступов, что потребовало коррекции схемы приема противоэпилептических препаратов с монотерапии на дуотерапию у 2,7% пациентов, а пациентам, находящимся на дуотерапии, был добавлен третий препарат (2,7%).

5. Разработан алгоритм перевода подростков с эпилепсией из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть, позволяющий сохранить эффективную подобранную терапию, обеспечить преемственность лекарственного обеспечения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Подросткам с эпилепсией до перевода во взрослую амбулаторную сеть необходимо проводить продолженный ВЭМ с включением сна, что позволяет в 25 % случаев уточнить диагноз и локализовать первичную эпилептогенную зону у пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией.

2. Подросткам с эпилепсией до перевода во взрослую амбулаторную сеть необходимо проводить МРТ исследование головного мозга по эпилептическому протоколу. Прогноз в отношении достижения медикаментозной ремиссии лучше у пациентов с эпилепсией без структурных изменений на МРТ.

3. При переводе подростков с эпилепсией из педиатрической во взрослую амбулаторную сеть, находящимися в медикаментозной ремиссии, необходимо указывать о недопущении синонимической замены с обоснованием рисков срыва ремиссии, учащению приступов и другим неблагоприятным последствиям.

4. Разработанные оригинальные анкеты позволяют учитывать все нюансы, необходимые для безболезненного перехода из педиатрической практики во взрослую амбулаторную сеть. Полный пакет документов, подготовленный в детской сети, включающий фармакологический анамнез, результаты нейрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования, способствует более успешному переводу.

5. Предложен 3-х этапный алгоритм подготовки к переводу пациентов с эпилепсией во взрослую амбулаторную практику, который позволяет учитывать все клинико-социально-педагогические аспекты.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Саржина, М. Н. Состояние мнимого благополучия при эпилепсии. Клинический случай пациентки с юношеской миоклонической эпилепсией / Саржина М. Н., Миронов М. Б., Бурд С. Г. [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 33 (330). – С. 18–20.

2. Саржина, М. Н. Эпилептические синдромы в детском возрасте, ассоциированные с вторично-генерализованными судорожными приступами / Саржина М. Н., Миронов М. Б., Бурд С. Г. [и др.] // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2017. – Т. 117, № 11-2. – С. 23–32.
3. Саржина, М. Н. Генерализованные тонико-клонические приступы – нозологическая специфичность, электро-клинические характеристики, эффективность антиэпилептической терапии / Саржина М. Н., Миронов М. Б., Бурд С. Г., [и др.] // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 6–17.
4. Саржина, М. Н. Дифференциальная диагностика эпилептических приступов при криптогенной фокальной лобной эпилепсии и психогенных неэпилептических пароксизмах (клинический случай) / Саржина М. Н., Миронов М. Б., Бурд С. Г. [и др.] // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 50–56.
5. Саржина, М. Н. Дифференциальная диагностика пароксизмов тонического напряжения мышц эпилептической и неэпилептической природы у детей раннего возраста с задержкой психомоторного развития и очаговыми неврологическими симптомами / Саржина М. Н., Миронов М. Б., Петрухин А. С. [и др.] // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2017. – Т. 117, № 6. – С. 4–9.
6. Саржина, М. Н. Перампанел в терапии резистентной эпилепсии в повседневной клинической практике у подростков / Саржина М. Н., Бурд С. Г., Миронов М. Б., Гунченко М. М. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 84.
7. Саржина, М. Н. Преимущество оказания специализированной помощи при переводе подростков с эпилепсией из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть / Саржина М. Н., Бурд С. Г., Миронов М. Б. [и др.] // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 348–356.