

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, кафедра нервных болезней лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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 χ^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.

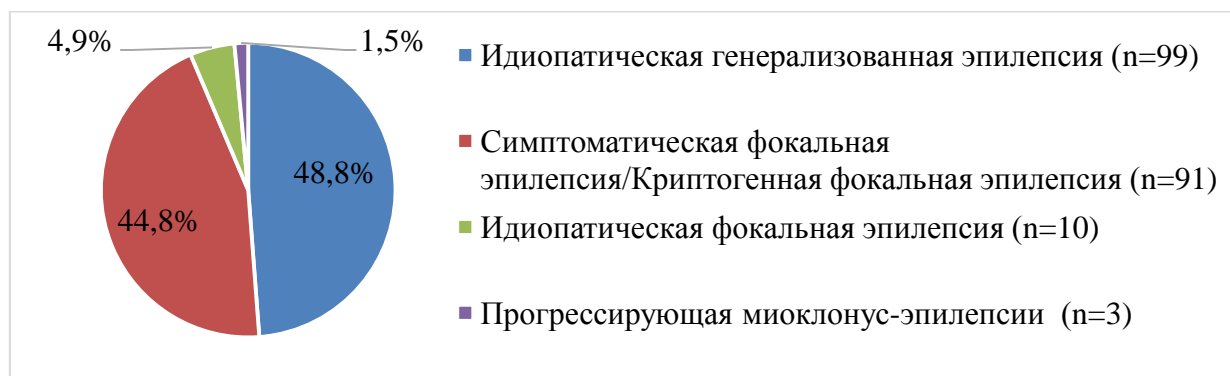


Рисунок 1 - Спектр форм эпилепсии I группы пациентов с дебютом в возрастном интервале с 12 до 17 лет, в % ($n = 203$)

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.

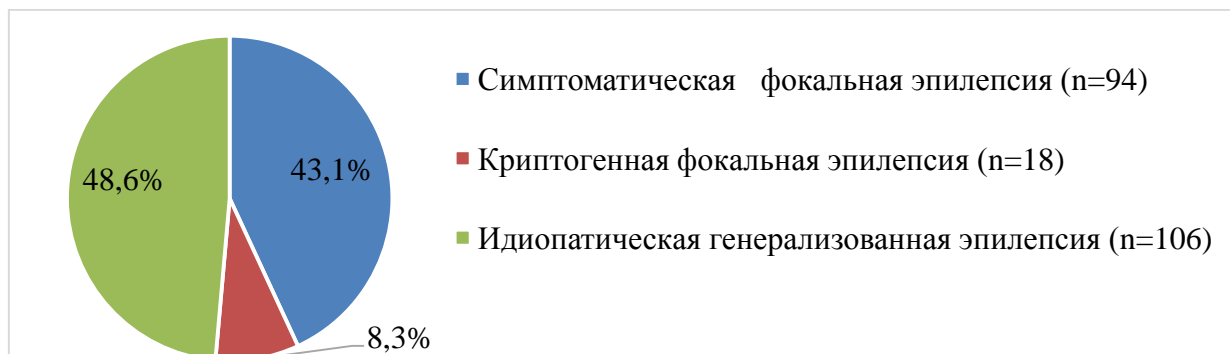


Рисунок 2 - Спектр форм эпилепсии II группы пациентов, переведенных во взрослую амбулаторную сеть, в % (n = 218)

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.

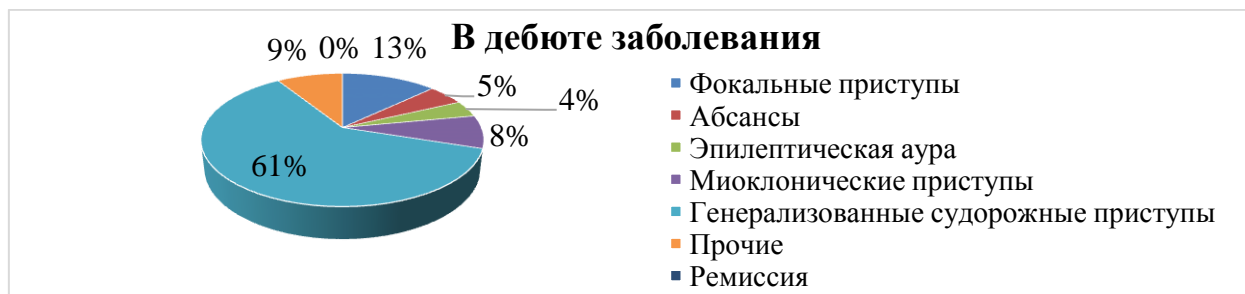


Рисунок 3 - Приступы, зарегистрированные при различных формах эпилепсии в дебюте заболевания в I группе пациентов, в % (n = 203)
Количество зарегистрированных приступов и достижение ремиссии в течение 2-х лет подбора терапии представлено на рисунках 4, 5, 6, 7, в % (n=203).



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)

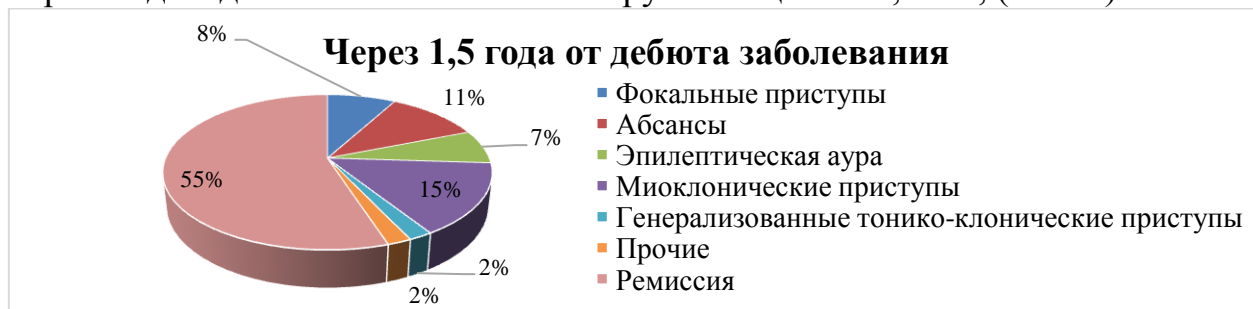


Рисунок 6 - Приступы, зарегистрированные при различных формах эпилепсии через полтора года от дебюта заболевания в I группе пациентов, в % (n = 203)

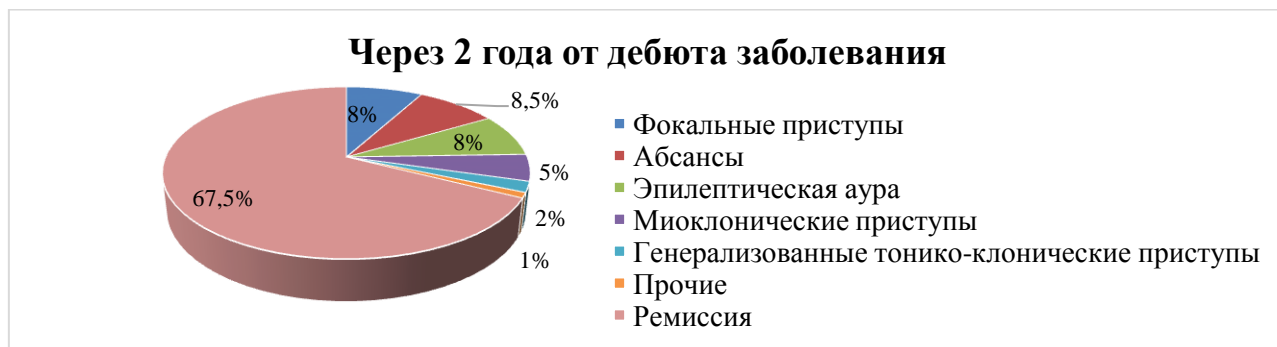


Рисунок 7 - Приступы, зарегистрированные при различных формах эпилепсии через два года от дебюта заболевания в I группе пациентов, в %, (n=203)

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)

Характер изменений по данным МРТ	Количество пациентов, абс. число, n = 203	Количество пациентов, в %, n = 203
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 противосудорожной 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.

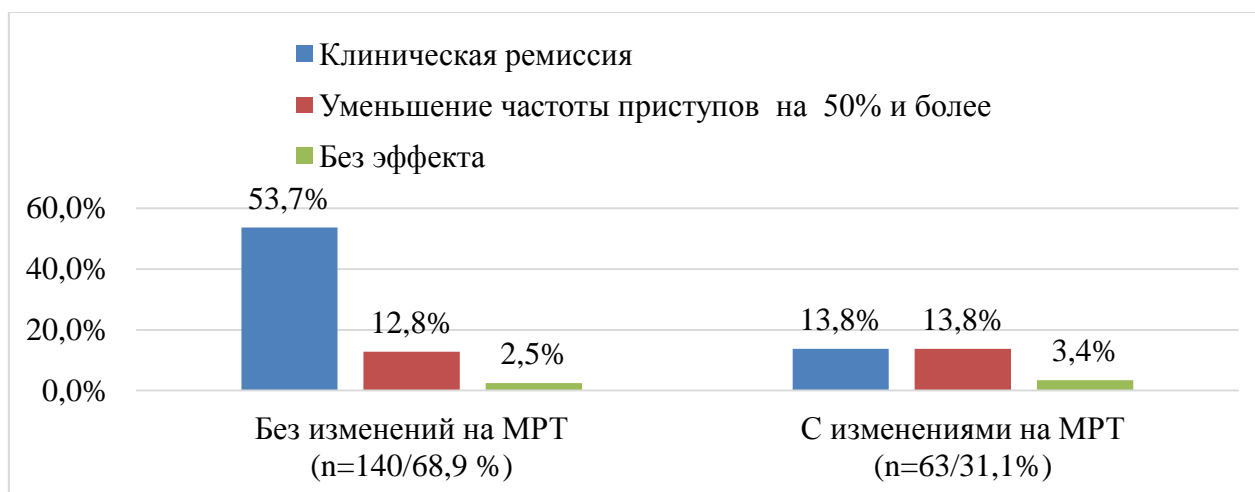


Рисунок 8 - Сравнительная эффективность терапии эпилепсии у пациентов с изменениями и без структурных изменений на МРТ, абсолютное число / % (n = 203)

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 противосудорожной 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.

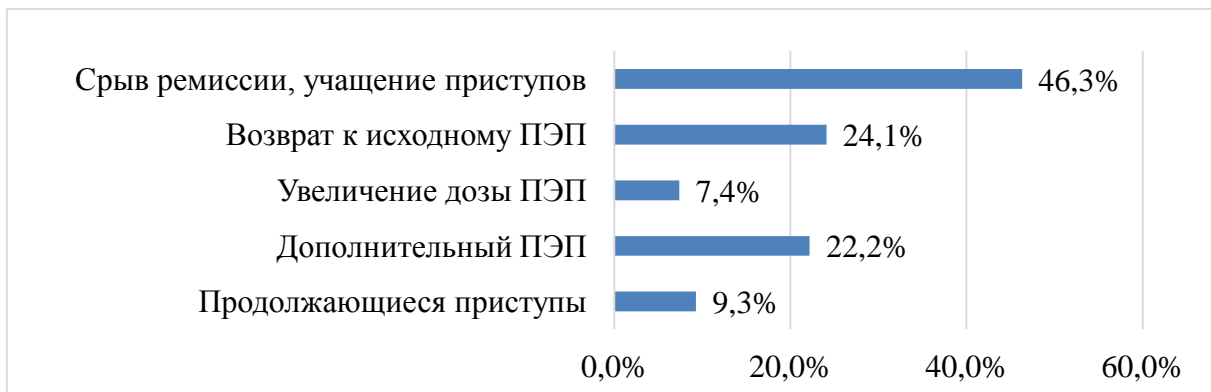


Рисунок 9 – Результаты замены противоэпилептической терапии у пациентов II группы после перевода во взрослую сеть, в % (n = 54)

По результатам сравнения критерием χ^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 преобладание 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.