

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи
УДК 616.853 - 092- 053.7 - 085

ХАМДАМОВА АЗИЗА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЭПИЛЕПСИИ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА**

Специальность 5А720208 НЕВРОЛОГИЯ

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание степени магистра по НЕВРОЛОГИИ

**научный руководитель:
доктор мед. наук, профессор
Джурабекова А.Т.**

Самарканд - 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5-7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8-22
1.1. Влияние пубертатной нейроэндокринной перестройки на состояние неврологической сферы	8-13
1.2. Особенности клиники и течения эпилепсии подросткового периода	14-22
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	23-29
2.1. Общая характеристика обследованных больных	23-24
2.2. Методы исследования	24-29
Глава 3. КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИПАДКОВ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ	30-40
3.1. Клинические формы эпилепсии и эпилептических пароксизмов в подростковом возрасте	30-33
3.2. Частота и клиническая трансформация эпилептических пароксизмов в подростковом возрасте	33-34
3.3. Впервые выявленная эпилепсия в подростковом возрасте	34-40
Глава 4. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВНС И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПСИИ ПОДРОСТКОВОГО ПЕРИОДА	41-51
4.1. Клиническая семиология СВД	41-44
4.2. Характеристика вегетативного тонуса	44-45
4.3. Особенности вегетативной реактивности	45-46
4.4. Характеристика вегетативного обеспечения физической деятельности	46-51
Глава 5. ЭЭГ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПСИИ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА	52-68
5.1. Особенности и динамика ЭЭГ, а также реактивности ЭЭГ на	52-64

функциональные нагрузки при эпилепсии подросткового периода	
5.2. Нейровизуализационные особенности при эпилепсии подросткового возраста	64-68
Глава 6. ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ ПОДРОСТКОВОГО ПЕРИОДА	69-77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78-85
ВЫВОДЫ	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88-101

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аср - средняя амплитуда

АД -артериальное давление

ВГП - вторично-генерализованные пароксизмы

ВНС -вегетативная нервная система

ВОД - вегетативное обеспечение физическоей^деятельности

ВР - вегетативная реактивность

ВТ - вегетативный тонус

ГАМК - гамма-амино-масляная кислота

ГБСП - генерализованные бессудорожные пароксизмы

ГП - генерализованные пароксизмы

ГСП - генерализованные судорожные пароксизмы

ИМА - индекс медленоволновой активности

ИПА - индекс пароксизмальной активности

ИЭ - идиопатическая эпилепсия

КПП - комплексные парциальные пароксизмы

КТ - компьютерная томография

КЭ - криптогенная эпилепсия

МРТ - магнитно-резонансная компьютерная томография

ПП - парциальные пароксизмы

ППП - простые парциальные пароксизмы

ПТ - парасимпатикотония

СВД - синдром вегетативной дистонии

СТ - симпатикотония

СЭ - симптоматическая эпилепсия

Ч ср - средняя частота

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭЭГ - электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

По удельному весу эпилепсия среди неврологических заболеваний в последние годы проявляет четкую тенденцию к росту (14, 24, 47, 64, 143). Проведенные в разных странах популяционные исследования показывают, что эпилепсия ежегодно выявляется у 40-70 человек на 100000 населения. Проблема эпилепсии является наиболее актуальной в детском и подростковом возрасте. Согласно эпидемиологическим данным если частота эпилепсии в популяции у взрослых составляет 0,5-0,8%, то у детей и подростков эта цифра достигает 2% (56, 66, 80, 101, 107). Известно, что первые припадки у больных эпилепсией очень часто начинаются в пубертатном периоде, что, по мнению ряда авторов, обусловлено ролью текущих гормональных перестроек организма. Клинический опыт показывает, что в период полового созревания значительно меняется как клиническая структура эпилептических пароксизмов, так и характер межпароксизмальной психоневрологической симптоматики (18, 47, 83, 168). Коренные изменения психики проявляются неадекватностью самооценки, стремлением к независимости и в то же время часто гиперсоциальностью, ранимостью. Вместе с тем, вопросы клинической трансформации эпилептических припадков и патогенетической значимости психовегетативных сдвигов в период пубертатного развития у больных эпилепсией остается недостаточно изученным.

В связи с чем, перед нами была поставлена **цель исследования** проанализировать клинико-нейрофизиологические аспекты патогенеза эпилепсии в подростковом возрасте и определить пути оптимизации лечебной тактики.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ клинической трансформации эпилептических припадков на этапе перехода из детского в подростковый возраст.

2. Провести анализ особенностей межпароксизмальной и пароксизмальной клинико-неврологической и нейропсихологической симптоматики и динамику функционального состояния вегетативной нервной системы у детей и подростков, страдающих эпилепсией.
3. Проследить за динамикой электроэнцефалографических изменений при эпилепсии пубертатного периода и проанализировать функциональное состояние неспецифических систем мозга.
4. На основании полученных данных определить пути коррекции имеющихся психо-вегетативных нарушений и оптимизировать выбор противосудорожной терапии.

Материал и методы исследования:

1. Клинико-неврологическое обследование
2. ЭЭГ исследование в динамике на этапе перехода из детского в подростковый возраст
3. Исследование функционального состояния ВНС (тонус, реактивность, обеспечение)

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Научная новизна состоит в том, что впервые был проведен клинико-патогенетический анализ эпилепсии в динамике при переходе из детского в подростковый возраст с выявлением роли вегетативной дисрегуляции в патогенезе ухудшения течения заболевания в пубертатном периоде. В работе были сопоставлены показатели функционального состояния ВНС и выраженности СВД с электроэнцефалографическими данными при переходе из детского в подростковый возраст, а также связь состояния этих систем с клинической трансформацией эпилептических припадков. Установлено, что в период подростковой перестройки организма происходит срыв компенсаторно-адапта-

ционных возможностей организма, который проявляется в недостаточной симпатической активации и развитие СВД, что служит негативным звеном в ухудшение течения эпилепсии в подростковом периоде.

Апробация работы

Утверждение темы проводилась 20 декабря 2012г на кафедральном заседании и 20 январь 2012 на лечебном и ВМС факультетском заседании. Материалы проекта доложены на кафедральном заседании от 19 февраля 2013г, на межкфедральном заседании (каф. неврология , ФУВ. нерв, каф. акушерство-гинекологии лечебного факультета , каф. Эндокринологии , каф. Терапии ВОП-1, каф. Психиатрии) от 14 марта 2013г.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликованы 2 научных (2 статьи.)

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 101страницах компьютерного текста (Times New Roman), состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственного исследований , их обсуждения, вывода и указателя литературы. Работа иллюстрирована 37 таблицей. Указатель литературы содержит 167 источника: 98 на русском и 69 на иностранном языках.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Влияние пубертатной нейроэндокринной перестройки на состояние неврологической сферы.

Подростковый возраст - это качественно новый период в развитии человека, когда происходят разнообразные изменения в структуре и функции ряда органов и систем, завершающиеся становлением организма и формированием личности. С физиологических позиций - это период от начала до завершения полового созревания (по данным ВОЗ - от 10 до 20 лет), однако, этот период варьирует в зависимости от пола. Так у девочек период полового созревания по времени занимает около 10 лет, возрастными границами его считают 7 (8) - 17 (18) лет. Первый период - препубертатный (7-9 лет), второй - первая фаза пубертатного периода (10-13 лет), третий - вторая фаза пубертатного периода (14-17 лет) (56, 122, 132). У мальчиков же этот период, в отличие от девочек, начинается и заканчивается несколько позже (36, 119, 131), но согласно Федорову Г.Н. 2004 г. может завершаться примерно в те же возрастные показатели (16-18 лет).

В этот возрастной период в организме создаются условия повышенной чувствительности к средовым воздействиям и развитию пограничных или патологических состояний (76). В педиатрии к пограничным относятся

состояния, отражающие процесс приспособления (адаптации) ребенка к новым условиям жизни (137).

Наиболее активно в подростковом возрасте формируется ряд отделов головного мозга, перестраиваются нервно-регуляторные механизмы и нейрогуморальные взаимоотношения (42, 75, 81).

Наиболее значимыми в эндокринной перестройке является активация деятельности гипофиза и тесно связанной с ним гипоталамической области. Масса гипофиза в подростковом периоде по сравнению с его массой в дошкольном возрасте увеличивается в 2 раза, повышается его гормональная активность. Повышение гипоталамической активности обуславливает многоплановые изменения гормонального статуса у подростков: гиперинсулинемию, усиленную продукцию адреналина, норадреналина, увеличенное содержание глюкокортикоидов, андрогенов, изменение функционирования щитовидной железы (18, 20, 21, 78).

ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), ЛГ (лютеинизирующий гормон) и ЛТГ (лютеотропный гормон) гипофиза носят название гонадотропных гормонов, от них зависит развитие половых признаков. Нейрогуморальная регуляция всех функций половой системы происходит с участием коры головного мозга, подкорковых структур (преимущественно лимбической системы и гипоталамуса), гипофиза, яичников. Половые различия нейрогуморальной регуляции проявляются на уровне гипоталамуса.

Половая дифференцировка по женскому типу характеризуется тем, что в гипоталамусе происходит сменная секреция вначале гипоталамических нейrogормонов - рилизинг-факторов и гонадотропных гормонов, на фоне которой постепенно возникают циклические колебания их секреции (8, 81).

При дифференцировке по мужскому типу происходит лишь базальная секреция гонадотропных гормонов без волнообразных колебаний их уровня.

Велико значение андрогенов надпочечников (масса которых увеличивается в период от 7 до 13 лет) на физическое и половое развитие. У современных подростков воздействие андрогенов проявляется в более ранние сро-

ки, чем у подростков предыдущих поколений. Андрогены обуславливают стимулирующее влияние на биосинтез белка, развитие мышечной ткани, эндхондральное окостенение и хондриопластический рост костей. Андрогены надпочечников и тестикул играют важную роль в развитии вторичных половых признаков, наружных половых органов, сперматогенеза и мутации голоса. Также необходимо отметить влияние глюкокортикоидов, продуцируемых надпочечниками, на ряд процессов в растущем организме, в частности, на распределение жира преимущественно на лице, шее и туловище, повышается не только всасывание жиров в кишечнике, но и аппетит, что может приводить к избыточной массе тела (119, 122, 128).

Общие функциональные особенности нервной системы подростка сводятся к своеобразию моторики и психики. В этом возрасте может наблюдаться некоторая слабость тормозных процессов, недостаточная дифференцировка раздражений, исходящих из внешней среды. Поэтому моторика подростка характеризуется порывистостью движений, повышенной двигательной активностью, склонностью к стремительности, преодолению препятствий при отсутствии достаточной осторожности в оценке возможной опасности. Нередко имеет место переоценка сил и возможностей (128, 134).

Все эти процессы оказывают значительное влияние на организм подростка, а наличие множественных провоцирующих факторов (психоэмоциональное и физическое перенапряжение, хронические инфекции и др.), с длительным периодом часто повторяющихся воздействий может привести к срыву адаптационно-компенсаторных возможностей (12, 16, 24, 78).

Если говорить о клинических разновидностях вегетативного патологического реагирования в подростковом возрасте, то можно указать на различные типичные для кризового периода вегетодисфункции, возникающие в рамках затяжных невротических расстройств. Ярким примером тому могут служить психогенные нарушения менструального цикла у девочек-подростков, в частности, дис- и аменореи в ситуациях стрессового напряжения или ювенильные маточные кровотечения при первом неудачном опыте

сексуальной жизни. Предрасполагающим фактором к такого рода расстройств, очевидно, служит характерная для этих подростков физическая инфантильность. К типично adolescentным кризовым психогенным вегетативным синдромам можно отнести и такие, как ювенильное ожирение, ювенильная желтушность и др. (56).

В неврологической практике существует ряд патологий, связанных с возникающими в пубертатном периоде нейроэндокринными изменениями. Одной из них является эпилепсия, которая в свою очередь считается самой частой неврологической патологией подросткового периода (9, 33, 50, 65, 75, 95, 104).

Изучение функций эндокринно-гуморальной системы при эпилепсии представляет особый интерес. Во-первых, потому, что расположение эпилептического очага в лимбических структурах сопровождается рядом эмоционально-личностных, электроэнцефалографических и вегетативных нарушений, что, безусловно, сказывается на эндокринно-гуморальной регуляции. Во-вторых, изменение внутренней среды организма может влиять на возбудимость мембран рецепторных клеток не только органов-мишеней, но и возможно, имеет важное значение в патогенезе эпилепсии (12).

У подростков, страдающих эпилепсией, обнаружена высокая частота задержки развития в пубертатном периоде (частота задержки полового развития среди мужчин в общей популяции составляет 0,4-2,5% (83)). Клинически задержка пубертатного развития проявлялась отсутствием возникновения либидо (44% больных), эякуляцией (40%), либидо и эякуляцией (24%), отсутствием эрекции (12%). У подростков с наличием признаков сексуальности определялось более позднее появление либидо в 14 лет (в соответствии с нормативными данными Г.С.Васильченко это происходит в возрасте 12,8 года) и первой эякуляции - только к 15-16 годам (норма 14 лет) (68, 75).

Во время различных физиологических состояний в организме женщины (половое созревание, менструация, беременность, лактация), сопровождающихся колебанием уровня половых гормонов, происходит изменение те-

чения эпилептических пароксизмов. Половое созревание нередко влияет на возникновение эпилептических приступов и изменение их течения. Показана четкая взаимосвязь возникновения приступов с появлением менструаций у девушек, больных эпилепсией. G.Jogothetis и соавт.(192, 200, 211) обследовав 25 женщин в возрасте 16-45 лет, страдающих эпилепсией с менструально-зависимыми приступами, обнаружили, что у 64% больных заболевание дебютировало в период менархе (178). На учащение эпилептических приступов в различные фазы менструального цикла указывают и другие авторы (51).

Известно, что эпилептический припадок представляет собой результат сочетания двигательного криза (судорог), висцеро-вегетативного криза и кризов гуморального и гормонального, возникающих вследствие активирования гипоталамо-гипофизарной системы (Лещенко, 1959, и др., Погодаев, 1964, Болдырев, 1971, Воронков, 1972).

Многие гормоны по-разному влияют на порог судорожной готовности головного мозга. По Г.Н.Крыжановскому и Р.Н.Глебову, на эпилептическую активность воздействуют конвульсогены: АКТГ, кортизол, тироксин, трийодтиронин, эстрадиол, СТГ, вазопрессин; антиконвульсанты: АКТГ (амигдала), кортизол (амигдала), альдостерон, прогестерон, тестостерон, мелатонин (36, 70, 81, 115).

Эффекты гормонов на нейрональную возбудимость лучше всего изучены благодаря эстрогену и прогестерону - основным стероидным гормонам яичников (Woolley C.S., Schwartzkroin P.A., 1998). Как таковые, яичниковые гормоны могут считаться фармакоактивными соединениями, изменяющими приступный порог чувствительности, - эстрогены действуют как проконвульсанты и прогестероны - как антиконвульсанты (Morrel M.J., 2001). Связываясь с интрацеллюлярным рецептором и трансформируя его в активную форму, они вызывают активирование гена и синтез протеина процесс требующий от 30 минут до нескольких часов. Это приводит к изменению функционального состояния клетки, в частности, изменяется чувствительность рецепторов мембраны к нейротрансмиттерам. Эстрогены могут активировать кортикаль-

ный очаг и углублять тяжесть фармакоиндуцированных приступов (Нот А.С., Buterbaugh G.G., 1986). Недаром достаточно часто заболевание дебютирует или обостряется в пубертате, а именно по данным M.Morrell и соавт. - в 37% случаев. Они усиливают возбудимость нейронов в гиппокампе и амигдале, а также вызывают эпилепсию в таламусе и коре мозга. Прогестерон способен снижать возбудимость корковых нейронов. Он снижает частоту приступов, которые не купируются во время менструации. Прогестерон тормозит связывание кортикостероидов в гиппокампе и амигдале. В мозге специфические рецепторы для прогестерона не обнаружены. В норме уровень эстрогена и прогестерона во время менструации невелик, но до начала менструации количество прогестерона снижено более чем эстрогена. Возникновение эпилепсии может быть результатом усиления возбудимости нейронов вследствие повышения уровня эстрогенов в мозге (кровь-мозг), также удаления прогестерона или изменение концентрации одного или двух гормонов. По данным Woodbury D.M. (*Epilepsia, Amst.*, 1969, V 10, P 121-144) эстрадиол вызывает эпилепсию, а прогестерон или тестостерон - антиэпилепсию (83, 88).

Как нормальные гормональные изменения в период менструального цикла могут влиять на частоту приступов, так и сама эпилепсия может воздействовать на гормональный баланс. Репродуктивные эндокринные нарушения, часто могут быть следствием, как эпилепсии, так и применением АЭП (36, 61, 76, 104, 149). Следует отметить, что антиконвульсанты могут влиять на выделение некоторых гормонов. Например, фенобарбитал оказывает выраженное стимулирующее воздействие на выделение соматотропного гормона (Howard, Martin, 1972, Martin 1974). По данным Gallaher (1978), у больных эпилепсией, постоянно получающих антиконвульсионную терапию, обнаруживаются признаки гиперплазии надпочечников без особых признаков гиперкортицизма, однако с чрезвычайно высоким содержанием кортизола в плазме.

Таким образом, нейроэндокринная регуляция адаптационной деятельности организма во многом предопределяется функцией системы гипофиз-кора надпочечников. АКТГ и кортикостероиды оказывают непосредственное влияние на возбудимость ЦНС, недостаток их в крови может явиться одной из причин появления судорожной готовности головного мозга. Нарушения же внутрицеребральных взаимоотношений при судорожных припадках в свою очередь сопровождается рядом висцеро-вегетативных и обменно-эндокринных расстройств (1).

1.2. Особенности клиники и течения эпилепсии подросткового периода

Эпилепсия - проблема мирового масштаба; в структуре общей заболеваемости она занимает одно из ведущих мест, а в структуре неврологической заболеваемости стоит на 3 месте (19% среди всех заболеваний нервной системы). Эпилепсия - сложное по этиологии и патогенезу хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными судорожными приступами, соматическими нарушениями, изменениями личности. Распространенность эпилепсии, особенности ее течения (неконтролируемое развитие припадков), частая инвалидизация и терапевтическая резистентность обуславливают высокую социальную значимость данной проблемы (14, 24, 47, 64, 88, 98, 127, 143, 164).

Эпилепсией страдают все возрастные группы населения. По сравнению с первой половиной XX столетия значительно увеличилась заболеваемость эпилепсией среди лиц пожилого возраста (32). Так, распространенность эпилепсии достигает, по данным разных авторов, 3-5 случаев на 1000 населения. Проведенные в развитых странах популяционные исследования показывают, что эпилепсия ежегодно выявляется у 40-70 человек на 100000 населения (20). Имеются сведения, что в России эти показатели составляют 5 на 1000 населения, в условиях большого города (Москва) при жестком подходе выявления больных их количество увеличивается до 9 на 1000 населе-

ния. То есть, частота и распространенность эпилепсии свидетельствуют, что один из 20 человек имел хотя бы раз в жизни судороги, а один из 200 человек имел эпилептический приступ (20, 108, 111).

В каждом возрастном периоде есть особенные этиопатогенетические факторы для возникновения эпилепсии. У детей значительную роль в возникновении этого заболевания играют перинатальные факторы, в частности гипоксия мозга, и аномалии развития, а также генетическая детерминированность. Причем, в раннем возрасте преобладают симптоматические формы эпилепсии, в более позднем - доминирует идиопатическая этиология заболевания (Айвазян С.О., 2000). Повышенная чувствительность мозга младенцев, вероятно, обусловлена несколькими факторами: преобладанием возбуждающих нейротрансмиттеров (аспаратат, глутамат); специфическим строением и функциональными особенностями «эпилептогенных областей», например, гиппокампа, амигдалы, неокортекса; недостаточной зрелостью ингибиторной GABA-эргической системы (Aicardi J., 1992; Avanzini G., 1998). Мозг в этом возрасте характеризуется присутствием большого количества возвратных возбуждающих синапсов, исчезающих в процессе созревания, локализованных в базиллярных дендритных слоях гиппокампа и продуцирующих обилие возбуждающих постсинаптических потенциалов. В незрелом гиппокампе имеются регионы с высокой плотностью N-метил D-аспаратат (NMDA) рецепторов, обуславливающих высокую степень «судорожной готовности». Характерны низкий уровень GABA, наиболее распространенного трансммиттера торможения, малая концентрация GABA-рецепторов, недостаточное развитие GABA-синапсов в незрелых пирамидальных нейронах гиппокампа и в неокортексе. Регуляция вольтажа NMDA-рецепторов осуществляется экстрацеллюлярным кальцием в большей степени, чем магнием, в отличие от взрослых, что приводит к избыточному притоку кальция и дополнительному усилению проведения возбуждения. Нарушенная система контроля припадков приводит к развитию серийных, резистентных терапии приступов (Tsumoto T. 1987; Moshe S.L., 1993; Veliscova J. Et al., 1994), что может нивелиро-

ваться с возрастом по мере «созревания» головного мозга (изменение нейромедиаторных систем, рецепторного аппарата, запрограммированной гибели - апоптоза, установления нейронных связей, аксонального роста). Эти факторы обуславливают «миграцию» очага эпилептогенеза в каудо-оральном направлении в пределах одного полушария или контрлатерально у детей с фокальными формами эпилепсии и также приводят к соответствующим изменениям клинической картины заболевания и состояния высшей психической сферы (10, 18, 42, 47, 56, 82, 88, 96, 167).

В подростковом периоде специфику психофизиологических функций определяет не только созревание структур мозга (Johnson M. 1993). С наступлением пубертатного возраста эпилептические приступы приобретают циклический характер и особую связь - с периодом пробуждения; усложняется и тип припадка, сопровождающийся выраженными психопатологическими и поведенческими реакциями. Патогенетическим механизмом этой эволюции являются перестройка нейронных сетей, завершение этапов миелинизации комиссуральных связей (в частности, передних отделов мозолистого тела), что приводит к генерализации припадков и возникновению первичной билатеральной синхронизации электрической активности мозга с вовлечением медиобазальных отделов лобных долей. Быстрое изменение гормонального баланса, особенно демонстративное у девочек (появление месячных) и нестабильность гомеостаза (вегетативная дистония пубертата) сопровождаются повышением эпилептической готовности. Стероидные гормоны модулируют возбудимость мозга, изменяют фенотип эпилепсии в пубертате, во время менструального цикла, беременности и в менопаузе у женщин (Мухин К.Ю., 1996). Есть данные о преимущественном влиянии половых гормонов на лобные отделы мозга. Физиологические изменения стероидных гормонов могут оказывать влияние на эффективность антиэпилептических препаратов. И, наконец, стремление к самостоятельности и самоутверждению, игнорирование советов, рекомендаций (в том числе врача), часто приводит к отказу от лечения, пропуску в приеме АЭП или самостоятельной их отмене, не говоря уже

о нарушениях режима (дискотеки, вечеринки, употребление алкоголя и депривация сна). Все это - существенные факторы риска дебюта или рецидива заболевания.

При дебюте эпилепсии в подростковом периоде риск более неблагоприятного течения болезни определяется не только большей частотой таких труднокурабельных форм, как юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая, эпилепсия с генерализованными судорожными припадками пробуждения и другие, но и возможностями их последующего синдромакинеза. Так, общими тенденциями для ряда форм детской эпилепсии являются присоединение новых типов припадков, как генерализованных, так и парциальных (83,98, 121, 133, 145, 151).

Одним из первых вопросов трансформации эпилепсии затронул профессор детской неврологии Университета Окаяма в Японии С.Отахара (Sh. Ohtahara), который ввел понятие «эпилептология развития» и предложил считать это направление новой областью в эпилептологии. Автор отмечает, что «наиболее важной характеристикой той или иной формы эпилепсии детского возраста является ее развитие в динамике» (1998). Однако очевиден и тот факт, что трансформация эпилепсии процесс, приуроченный не только к детскому возрасту. Известны факторы, одинаково обуславливающие изменение заболевания у детей и взрослых, существует также ряд причин, специфических для конкретной возрастной группы (21, 92).

Возрастной патоморфоз клиники и течения эпилепсии, как известно, в значительной мере зависит от особенностей формирования отдельных структур развивающегося мозга и степени созревания соответствующих двигательных и психических функций. При этом возраст дебюта болезни, та или иная форма детской эпилепсии, тяжесть течения и неэффективность противосудорожной терапии, служат индикаторами прогноза не только собственно болезни, но и возможностей достижения полноценного психического функционирования.

Процессы развития мозга объясняют и эволюцию таких возраст-зависимых эпилептических энцефалопатии, как синдромы Отахары, Веста, Леннокса-Гасто, которая сопровождается соответствующими изменениями на ЭЭГ: паттерн «вспышка-угнетение» трансформируется в гипсаритмию, а та, в свою очередь, - в диффузную медленную пик-волновую активность. Такая возрастная динамика объясняется процессами «созревания» подкорковых структур и ствола головного мозга. В подростковом возрасте у 40% детей, страдающих синдромом Леннокса-Гасто, эта форма эпилепсии трансформируется в тяжелую мультифокальную эпилепсию. Напротив, некоторые формы эпилепсии эволюционируют не только в связи с возрастными морфологическими изменениями в головном мозге, а могут сами приводить к гистохимическим нарушениям, вызывая вторичные изменения. Постепенная утрата многоотростчатых воротных клеток гиппокампа с компенсаторным увеличением синаптических связей приводит к развитию, прогрессированию и формированию резистентности височной эпилепсии (23, 151, 160).

В процессе онтогенеза головного мозга функции височной доли созревают постепенно и потому клинические проявления эпилептического разряда в этой области могут различаться у детей разного возраста. Детский организм характеризуется рядом существенных особенностей, претерпевающих ряд изменений в период от новорожденности до пубертата. Незрелость мозга - до 2 лет постнатального периода, а при задержке постнатального развития определяет ряд качественно иных физиологических характеристик, как то: большая длительность потенциалов действия, более медленная активация К-каналов, которые реполяризуют потенциалы действия и другие особенности. Имеет место не только снижение чувствительности ГАМК, но и парадоксальность ответа на ГАМКергическое воздействие - возбуждение (157, 158).

Современная классификация эпилепсии 1989 года насчитывает более 35 ее различных форм. Однако процесс активного изучения заболевания с описанием новых форм продолжается, уточняются их диагностические критерии, закономерности течения и прогноз. За период, прошедший с момента

создания классификации, стало известно о существовании ряда новых нозологически самостоятельных форм эпилепсии (104).

В последние годы ведется широкая дискуссия по вопросам нозологической принадлежности отдельных эпилептических синдромов. Введение видеомониторного исследования эпилепсии позволяет говорить об исключительной гетерогенности данного заболевания. Наибольшей гетерогенностью отличаются эпилептические синдромы, сочетающиеся с миоклоническими приступами и абсансами. Так, долгое время считалось, что существует единственная форма «малых эпилептических приступов» пикнолепсия (детская абсанс-эпилепсия). В настоящее время в международной классификации выделен ряд самостоятельных эпилептических синдромов, сочетающихся с абсансами (21, 62, 79, 138).

Таким образом, подростковый возраст в отношении развития эпилепсии является одним из особенно неблагоприятных периодов. Причинами этого можно считать следующее: частый дебют в этом возрасте, нередко персистенция или изменение в данном периоде форм эпилепсии, начавшейся ранее, во многих случаях трудная курабельность и пролонгирование припадков в последующие годы жизни, негативное влияние болезни на пубертатный период.

ЭЭГ отражает функциональную активность мозга и зависит от степени организации мозговых систем. Отсюда понятны возрастные изменения ЭЭГ, знание которых имеет большое значение для диагностики заболевания (41, 47, 145, 152). Следует отметить, что на протяжении с 1 года до 7-8 лет обычно медленные ритмы, являющиеся в возрасте новорожденности до 1 года нормальными, постепенно вытесняются более быстрыми колебаниями типа альфа, а также формирования бета - ритма. И после 8 лет доминирующим на ЭЭГ становится альфа ритм, но, тем не менее, еще появляются тета и дельта колебания, не превышающие по амплитуде фоновую альфа-активность и не имеющие регулярного или локального характера (51).

Наиболее просто вопрос о наличии или отсутствии эпилепсии решается при обнаружении на ЭЭГ несомненно эпилептиформной или эпилептической активности: острые высокоамплитудные волны, спайки, комплексы спайк-волна, острая волна - медленная волна. Однако, необходимо отметить, что очень часто происходит расхождение между клиническими и электроэнцефалографическими данными. По данным Жирмунской Е.А. это во многих случаях зависит от возраста пациента. Если у лиц старше 60-70 лет с клинически установленной эпилепсией «эпифеномены» обнаруживаются редко, то у детей, напротив, они встречаются слишком часто (43).

Согласно исследованиям, проведенным В.С.Мякотных, выявлены высокие относительные показатели эпилептизации на ЭЭГ у подростков, страдающих эпилепсией. Такие результаты автор связывает с легкостью возникновения и построения эпилептической системы интенсивно онтогенетически эволюционирующего мозга (88).

Н.Doose выделил 5 наиболее значимых признаков ЭЭГ, свидетельствующих о повышенном риске развития эпилепсии: генерализованные комплексы спайк-волна в покое и при гипервентиляции, фотопароксизмальная реакция, фокальные доброкачественные острые волны, группы париетально-го тета ритма с частотой 4-7 в 1 с. По данным Н.Doose определенные специфические комбинации этих генетических ЭЭГ признаков могут маркировать манифестацию различных эпилептических синдромов (166).

Таким образом, на основании всего сказанного, мы пришли к выводу, что на сегодняшний день ЭЭГ исследование остается одним из наиболее информативных при постановке диагноза эпилепсии, с обязательными учетом клинических проявлений заболевания.

Назначение адекватного препарата зависит от формы заболевания, типов приступов, а также данных электроэнцефалографии. Поэтому монотерапия, особенно у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией, требует самого серьезного подхода к выбору АЭП.

Специалисты отмечают с течением времени трансформацию как клинической картины эпилепсии, включая результаты дополнительных методов исследования электроэнцефалографии, так и высших психических функций. Исходя из этого, лечащему врачу необходимо быть готовым к возможным переменам не только в констатации основных симптомов заболевания, но и к постановке нового диагноза, т.е. диагностике иной формы эпилепсии, которая может сопровождаться сопутствующими психическими нарушениями. Это, несомненно, влечет в отдельных случаях изменение антиэпилептической терапии, а также назначение специфических препаратов для коррекции психических нарушений.

Внедрение в клиническую практику в конце 70-х годов препаратов, являющихся производными вальпроевой кислоты (вальпроат натрия, депакин), произвело революцию в лечении эпилепсии и прежде всего ее идиопатических и генерализованных форм. Опыт их применения свидетельствует о том, что вальпроат натрия (депакин) является препаратом абсолютного выбора в лечении большинства форм эпилепсии (48, 53).

В индустриально развитых странах суммарно 35% пациентов получают вальпроат, около 25% - карбамазепин, на каждый из препаратов остальных групп приходится доля, не превышающая 10-15%. Корреляционный анализ данных, основанных на публикациях, где приводятся данные о доле пациентов, получавших вальпроат, и доле пациентов без припадков, показывает сильную прямую связь между этими величинами, что говорит о теснейшей прямой зависимости успешности лечения от применения препаратов вальпроевой кислоты (48).

Следует отметить, что ошибки в выборе препарата приводят не просто к неэффективности терапии, но и являются в большом числе случаев причиной утяжеления имеющихся припадков, присоединение новых (вплоть до статуса), появления тяжелых психических и когнитивных расстройств и развития перекрестной резистентности к другим препаратам (147, 152, 158, 165, 166).

Наконец, важным и практически не исследованным остается вопрос о роли изначальной неправильности лечения в возникновении истинной фармакорезистентности (48, 152). Эта проблема особенно важна применительно к детскому и подростковому возрасту, поскольку неправильное лечение, неконтролируемые эпилептические припадки и сопутствующие этому трудности обучения, социальной адаптации и формирования психики могут определить всю последующую судьбу пациента (158).

Замечено, что часто недостаточная эффективность лекарственной терапии связана с неполным использованием лечебного действия применяемых медикаментов, вследствие назначения их в «стандартных», часто недостаточных дозах (по 2-3 таблицаетки в сутки) - рутинная терапия.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика обследованных

Под нашим наблюдением находилось 80 больных эпилепсией детей и подростков в возрасте от 10 до 16 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группу составили больные, у которых была выявлена идиопатическая форма эпилепсии, 2 группу составили пациенты с симптоматической формой эпилепсии. У 1 пациента была выявлена криптогенная форма эпилепсии. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей и подростков в возрасте 10-16 лет. Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице № 1.

Таблица № 1

Распределение обследованных по полу

Возраст		Пол	
		Мальчики	Девочки
		%	%
Больные	Препуб. 20	5	35
	Пубертат. 40	35	35

КГ	Препуб.	10	25	25
	Пубертат.	10	25	25

Сбор анамнеза содержал в себе сведения о давности возникновения, характере, течении эпилептических приступов, возраст их начала, зависимость от времени суток, частота приступов, о течении беременности и родов данного пациента (в разговоре с родителями), течении перинатального периода, наличие наследственной отягощенности по данному заболеванию.

При анализе клинических форм эпилептических пароксизмов (таблица № 2) у обследованных больных было выявлено, что преобладающей формой у обследованного нами контингента больных в детском возрасте были генерализованные судорожные (26,8%), генерализованные бессудорожные (31,7) и вторично-генерализованные (24,4%) припадки. Парциальные припадки как простые, так и комплексные, встречались значительно реже (14,6% и 2,4%). Тогда, как в подростковом периоде основную группу составили пациенты с генерализованными судорожными пароксизмами (61,9%), а остальные формы эпилептических припадков распределились следующим образом: генерализованные бессудорожные - 14,3%, простые парциальные - 11,1%, комплексные парциальные - 4,8% и вторичногенерализованные - 7,9%.

Таблица № 2.

Распределение пациентов по типам пароксизмов

Возраст	Типы пароксизмов (в процентах) %				
	ГСП	ГБС	ППП	КПП	ВПП
Препуберт/	26,8	31,7	14,6	2,4	24,4
Пубертатный	61,9	14,3	11,1	4,8	7,9

В своей работе мы пользовались пересмотренной классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов, принятой на международном конгрессе Международной Лигой по борьбе с эпилепсией (1989 г., Нью-Дели).

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Помимо тщательного клиничко-неврологического обследования за периоды наблюдения больным проводились обследования на предмет наличия и выраженности СВД, вегетологическое исследование, ЭЭГ в динамике при переходе из детского в подростковый возраст с проведением функциональных проб, а также нейровизуализационное обследование на «Magnetom open vivo» фирмы «Siemens» Германия в T1 и T2 режимах.

2.2.1. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Все больные подвергались детальному клиничко-неврологическому обследованию. При сборе анамнеза тщательно анализировался характер и частота приступов, цикличная периодичность и выявление связи приступов с возможными провоцирующими факторами. Возраст начала приступов и их связь с этиологическими факторами. Особое внимание уделялось вопросу клинической трансформации приступов при переходе из препубертатного возраста в пубертатный.

Диагноз эпилепсии ставился на основании жалоб больных, их родителей, описания характера приступов самими больными, их родственниками. Отдельные приступы мы наблюдали сами в клинике. Основанием для диагноза считались строгая стереотипность приступов, их регулярность, наличие как минимум 3 стереотипных приступов в анамнезе.

Длительность наблюдений составила 2,5 года. Поэтому мы имели возможность проследить за клинической трансформацией эпилептичных приступов у 20 детей препубертатного возраста (10-12 лет) проспективно. О характере клинической трансформации эпилептичных приступов у 40 подростков (13-16 лет) мы су-

дили ретроспективно, на основании тщательного изучения анамнеза (объективного и субъективного), а также медицинских документов со дня начала заболевания и до дня взятия пациентов под свое наблюдение.

2.2.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА

Наличие, стойкость СВД и его семиологические особенности оценивались при помощи стандартизированных вопросника и схемы, разработанных Российским научно-методическим центром вегетативной патологии под руководством проф.А.М.Вейна. Вопросник заполняется обследуемым, схема исследующим. Вопросник, содержащий 11 пунктов, заполняется ответами на вопросы положительно или отрицательно соответственно. Схема, состоящая из 13 пунктов, заполняется аналогично. Затем оценивались как качественная, так и количественная характеристики выраженности СВД, наличие, которого выявлялось при превышении 15 баллов по результатам вопросника и 25 баллов по данным схемы.

Состояние вегетативной нервной системы исследовалось при помощи таблицы Гийома-Вейна, согласно которой оценивалось состояние вегетативного тонуса. Вегетативная реактивность определялась при проведении пробы Даньини-Ашнера, вегетативное обеспечение деятельности оценивалось в ходе орто-клино-статической пробы.

Исследовались вегетативные показатели, исходя из которых, оценивался исходный вегетативный тонус в различных функциональных системах по таблице Гийома-Вейна. Из данной таблицы мы отобрали 51 интегративный показатель, критерием явилась наибольшая их информативность. Вычислялась сумма симпатических и парасимпатических показателей, затем производился расчет вероятности процента преобладания симпатических и парасимпатических проявлений математическим методом согласно формуле:

Где N_p - число баллов, свидетельствующих о наличие парасимпатических симптомов, N_c - число баллов, свидетельствующих о наличие симпа-

тических симптомов, 151,4 - сумма всех симптомов, P_c - вероятность преобладания симпатических проявлений, P_p - вероятность преобладания парасимпатических проявлений.

Вегетативная реактивность исследовалась при помощи пробы Данини-Ашнера (глазо-сердечный рефлекс). Больному после 15 минут нахождения в горизонтальном положении подсчитывали ЧСС (исходный фон), затем подушечками пальцев обеих рук надавливали на глазные яблоки исследуемого до появления болевых ощущений, после чего подсчитывали ЧСС за 1 минуту. Нормальная вегетативная реактивность определялась при замедлении ЧСС до 8, более сильное замедление расценивалось как парасимпатическая направленность вегетативной реактивности, а слабое замедление или его отсутствие как симпатическая направленность вегетативной реактивности.

Исследование вегетативного обеспечения деятельности проводилось при помощи орто-клино-статической пробы. Больному, находившемуся в горизонтальном положении, измеряли ЧСС и АД. Затем, обследуемый самостоятельно медленно принимал вертикальное положение. Находившемуся рядом с кроватью больному сразу же измерялись ЧСС и АД (те же процедуры проводились с интервалами в 3-5 минут). Больной вновь ложился на кровать и в горизонтальном положении ему вновь измерялись ЧСС и АД (повторное измерение проводилось через 3 минуты)

Данная проба трактовалась по общепринятой методике. Нормальная реакция: при вставании - кратковременный подъем систолического давления до 20 мм.рт.ст., в меньшей степени диастолического и преходящее увеличение ЧСС до 30 в 1 минуту. В вертикальном положении систолическое давление может понижаться на 15 мм.рт.ст., диастолическое может оставаться неизменным, ЧСС может увеличиться до 40 в мин против исходного. После возвращения в исходное положение АД и ЧСС должны прийти к исходному уровню. Нарушение вегетативного обеспечения деятельности проявляется признаками: а) подъем систолического давления более чем на 20 мм.рт.ст., диастолическое давление при этом повышается или остается на прежнем

уровне. Увеличение ЧСС при вставании более чем на 30 в минуту говорит об избыточном вегетативном обеспечении, падение систолического давления более чем на 10-15 мм.рт.ст., непосредственно после вставания, диастолическое давление может одновременно повышаться или снижаться, амплитуда давления значительно уменьшатся. Эти явления говорят о недостаточности вегетативного обеспечения деятельности.

2.2.3. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фоновые ЭЭГ исследования больным проводились на 32-канальном цифровом электроэнцефалографе «OXFORD». Для исследования на голову больного надевался шлем с установленными электродами. Схема наложения электродов соответствовала Международной схеме 10/20 в модификации Юнга (Yung, 1953, цит. по Зенкову Л.Р., Ронкину М.А., 1991). Индифферентные электроды накладывались на мочки ушей. ЭЭГ кривые оценивались визуально и классифицировались соответственно типам ЭЭГ, выделяемым Е.А.Жирмунской и В.С.Лосевым.

Оценка состояния неспецифических систем мозга проводилась путем вычисления альфа-индекса, индекса пароксизмальной активности (ИПА) - число пароксизмальных элементов, превышающих по амплитуде фоновую активность в 2 раза и более в 1 м записи в фоне и при гипервентиляции (ГВ) и индекса медленно-волновой активности (ИМА) - количество медленно-волновых комплексов на аналогичном отрезке. Пароксизмальные элементы представлены в виде острых волн, пиков, комплексов пик-волна, острая волна - медленная волна, билатерально-синхронные пароксизмы медленных волн, билатерально-синхронные пароксизмы острых волн. Запись проводилась в динамике в течении 2-х лет (каждые 6 месяцев).

2.2.4. МЕТОД МРТ

Для МРТ исследования головного мозга применяют поверхностную радиочастотную катушку (головную). Обследование производили по традиционной методике. Пациент находится в положении лежа на спине с вытянутыми вдоль туловища руками. Предварительной подготовкой, премедикации и использования дополнительных контрастных средств не требуется. Световой маркер устанавливается на область переносицы.

МРТ головного мозга включает в себя следующие импульсные последовательности:

1. «быстрая» поисковая программа (Localizer)
2. методика SE для получения T2 - взвешенных изображений (TR=2200мс, TE=80 мс) с поперечной ориентацией срезов томографии
3. методика SE для получения T1 - взвешенных изображений (TR=500 мс, TE=15 мс) с сагиттальной ориентацией томографических срезов. При необходимости выполняются фронтальные срезы. Толщина срезов 5-6 мм, расстояние между срезами 1 мм.

На МР-томограммах головного мозга, выполненных в аксиальной (T2-взвешенные изображения) и сагиттальных плоскостях (T1-взвешенные изображения), визуализировались все отделы спинного мозга, мост, ножки мозга, мозолистое тело, зрительный бугор, гипофиз и область турецкого седла, базальные ядра, наружная и внутренняя капсулы, ликворопроводящая система - боковые желудочки, III и IV желудочки, субарахноидальное пространство, цистерны мозга. Во всех случаях удавалось четко дифференцировать серое и белое вещество головного мозга, причем это лучше отображалось на T2-взвешенных изображениях. Аксиальная плоскость наиболее информативна для визуализации тел, передних и задних рогов боковых желудочков, таламуса, области базальных ядер, наружной и внутренней капсул. Сагиттальное сечение позволило более точно судить о состоянии селиарной области, гипофиза, мозжечка, ликворопроводящей системы. МРТ исследование было проведено 36 больным для выявления очагов органического поражения головного мозга (очагов перинатального поражения, дисэмбриогенеза и т.д.)

2.2.5. МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ

Статистическую обработку данных проводили с оценкой достоверности межгрупповых различий количественных характеристик параметрическим (критерий Стьюдента) и непараметрическим методом анализа (парный критерий Вилконсона-Манн-Уитни). Качественные альтернативно варьирующие показатели оценивались с использованием точного метода Фишера, угловой преобразователь Фишера методами (Е.А.Гублер, 1978) на персональном компьютере П-400 по программам, разработанным в пакете ACCESS с использованием библиотеки статистических функций.

Глава 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭПИЛЕПСИИ ПОДРОСТКОВОГО ПЕРИОДА

3.1. Клиническая характеристика эпилепсии и эпилептических припадков у подростков

Клинические наблюдения эпилепсии у подростков, опубликованные за последние десятилетия, во многом уточнили симптоматику, патофизиологию и патогенез этого заболевания. В частности, согласно литературным данным, выявлено, что эпилепсия подросткового возраста имеет ряд клинических особенностей: частый дебют в этом возрасте; изменение в данном периоде форм эпилепсии, начавшейся ранее; преобладание идиопатических форм, в отличие от детского возраста, когда более частыми являются симптоматические формы; во многих случаях трудная курабельность и пролонгирование припадков в последующие годы жизни; негативное влияние болезни на пубертатный период. Вместе с тем, с наступлением пубертатного возраста эпилептические приступы приобретают циклический характер и особую связь с периодом пробуждения (68, 95).

В таблице № 3 представлены данные о структуре клинических форм эпилепсии и клинических форм эпилептических припадков у обследованного нами контингента больных. Все пациенты, как было указано в методической части работы, были подросткового возраста. Как видно из таблицы, в наших наблюдениях преобладали идиопатические формы эпилепсии (почти у 60% пациентов), на втором месте по частоте были симптоматические формы и лишь у одного из обследованных пациентов имела место криптогенная эпилепсия.

Таблица № 3

Клинические формы эпилепсии в подростковом возрасте

Клинические формы эпилепсии	Генерализованные		Парциальные		ВГП
	ГСП	ГБСП	ППП	ПКП	
ИЭ - 39	37/ 58,73*	21/ 33,33**	4/6,35*		1 / 1,59***
СЭ - 20	13 /32,5*	1/2,5**	8/20*	5/12,5	13/ 32,5***
КЭ	-	-	-		1 /

p < 0,05 между ИЭ и СЭ в подгруппе с ГСП и ППП,

** p < 0,01 между ИЭ и СЭ в подгруппе с ГБСП,

*** p < 0,001 между ИЭ и СЭ в подгруппе с ВГП.

Клинический анализ эпилептических пароксизмов показал, что преобладающей формой у обследованного контингента больных были генерализованные судорожные припадки. На втором месте по частоте шли генерализованные бессудорожные припадки и на третьем месте по частоте вторично-генерализованные припадки. Парциальные припадки, как простые, так и комплексные, встречались значительно реже. Анализ представленности эпилептических пароксизмов в зависимости от клинической формы эпилепсии

показывает, что в группе идиопатических форм основную массу составляют генерализованные судорожные припадки и несколько реже, но также с высокой частотой встречаются генерализованные бессудорожные припадки, причем частота встречаемости генерализованных бессудорожных припадков достоверно выше, чем представленность вторично-генерализованных форм эпилептических пароксизмов. Среди пациентов с симптоматической эпилепсией в равной степени встречались генерализованные судорожные и вторично-генерализованные припадки. Этот факт требует некоторого пояснения. Обычно генерализованными судорожными припадками мы называем припадки, протекающие без ауры, т.е. первично-генерализованные припадки. Учитывая, что речь идет о группе пациентов с симптоматической эпилепсией, т.е. о тех пациентах, у которых по данным клинико-неврологического обследования, а также КТ обследования имели место очаговые неврологические проявления следует полагать, что почти в половине случаев при симптоматическом варианте подростковой эпилепсии локализация эпилептического очага имеет медиобазальную, лобную и височную локализацию, при которой, как известно, инициальный парциальный припадок маскируется генерализованными проявлениями, поскольку эпилептический очаг находится в так называемых немых зонах коры. Что касается вторично-генерализованных форм эпилептических припадков у данных групп пациентов, то парциальные феномены в большинстве случаев являлись височными феноменами в виде пароксизмов уже виденного или никогда не виденного. Реже встречались обонятельные инициальные парциальные пароксизмы и на третьем месте по частоте шли зрительные инициальные парциальные пароксизмы. Что касается криптогенных форм, то у одного из обследованных пациентов имели место частые вторично-генерализованные припадки и в данном случае эти пароксизмы в основном имели Джексоновское начало. В структуре парциальных эпилептических пароксизмов, как видно из таблицы, явно преобладали простые парциальные припадки, причем в группе больных с симптоматической эпилепсией они существенно преобладали над пациентами с идио-

патическими формами эпилепсии и шли на втором месте по частоте после генерализованных судорожных пароксизмов. Что касается комплексных парциальных припадков, то у пяти из обследованных пациентов с симптоматической формой эпилепсии, что составляет 12,5%, имели место комплексные парциальные припадки (четверо больных) в основном с психосенсорными проявлениями - это были пароксизмы в виде уже виденного и у одного пациента наблюдались психомоторные проявления по типу височных псевдоабсансов. Таким образом, клинический анализ показал, что в структуре эпилепсии подросткового периода доминируют идиопатические формы, а в структуре эпилептических пароксизмов преобладают в основном генерализованные формы. Что касается парциальных форм, то в структуре их преобладают простые парциальные припадки. Кроме того, можно отметить еще и факт достаточно высокой частоты встречаемости ВГП в группе больных, страдающих симптоматической эпилепсией.

Также нами изучалась длительность течения заболевания среди обследованных нами больных. Для систематизации указанных показателей нами были использованы следующие усредненные сроки: до 1 года, от 1 года до 5 лет, от 5 до 10 лет и более 10 лет. Данные по длительности течения заболевания представлены в таблице № 4, где видно, что среди пациентов с ИЭ наиболее значительную группу составили больные с длительностью течения заболевания от 1 до 5 лет (41,3%) и от 5 до 10 лет (30,2%). Более 10 лет заболевание протекало у 14 (22,2%) пациентов. И самую малочисленную группу составили 4 (6,35%) пациента, у которых заболевание протекало до 1 года.

Среди больных с СЭ длительность течения заболевания от 1 до 5 лет и от 5 до 10 лет примерно распределилась равномерно 15 (37,5%) и 14 (35%). Также немалое количество пациентов составили группу с длительностью заболевания более 10 лет 11 (27,5%).

3.2. Характеристика межприступной симптоматики.

Как видно из таблицы № 5 анализ клинической семиологии неврологических симптомов в межприступном периоде показал, что, во-первых, в группе больных с симптоматической эпилепсией имеется некоторое преобладание неврологической симптоматики, что, в общем, и является одним из критериев дифференциации этих двух форм эпилепсии.

Таблица № 5.

Клиническая семиология

Неврологические симптомы	Идиопатич. Эпилепсии	Симптоматич. Эпилепсии
Асимметрия ЧМН	1 / 1,6	8/20
Горизонтальный нистагм	3/4,8	2/5
Сухожильная анизорефлексия	3/4,8	18/42,5
Оживление сух.рефлексов	31/50,8	20/50
Патологические стопные знаки	20/31,8	28/70
Симптомы орального автоматизма	29/46	18/45
Дискоординаторные нарушения	17/26,9	18/45
Эмоциональная лабильность	21/31,8	19/47,5
Головные боли	41/65,1	13/32,5

Примечание: числитель - кол-во больных, знаменатель - проценты

Но при этом следует обратить внимание на тот факт, что среди объективных неврологических симптомов, которые в целом преобладали в группе больных с симптоматической эпилепсией, отчетливо преобладают пирамидные симптомы, которые характеризуются наличием асимметрии черепно-мозговой иннервации в основном в виде центрального пареза седьмой, а иногда и двенадцатой пары, в виде сухожильной анизорефлексии, наличия патологических стопных знаков, в основном это были кистевой и стопный симптомы Россолимо, а также можно отметить преобладание в группе больных с симптоматической эпилепсией дискоординаторных расстройств в ос-

новном по типу неустойчивости в позе Ромберга и мимоподание при пальце-носовой и пяточно-коленной пробах. Иными словами, можно, судя по данным таблицы № 5 прийти к выводу, что при симптоматической эпилепсии подросткового периода имеются признаки недостаточности со стороны пирамидной и мозжечково-координаторной сферы по сравнению с группой пациентов, страдающих идиопатическими формами эпилепсии.

3.3. Особенности клинической трансформации эпилептических припадков в подростковом возрасте

Наиболее важный вопрос, требующий обсуждения в клиническом разделе работы, это вопрос клинической трансформации эпилептических пароксизмов на этапе перехода из детского в подростковый возраст. У подростков, как и у детей, в течение эпилепсии наблюдается большое разнообразие и частая трансформация клинических проявлений заболевания. Известны случаи, когда у больных, страдающих детской абсанс эпилепсией, с течением времени обнаруживали присоединение массивных клонических приступов при пробуждении, т.е. происходила трансформация в юношескую миоклоническую эпилепсию (Мухин К.Ю.,1996). Это согласуется с мнением ряда авторов, что для ряда форм детской эпилепсии является характерным присоединение новых типов припадков, как генерализованных, так и парциальных. В свете сказанного представляет несомненный интерес динамическое наблюдение больных эпилепсией с анализом трансформации эпилептических пароксизмов при переходе из детского в подростковый возраст. В таблице № 6 приведены данные о численности больных, страдавших теми или иными формами эпилептических пароксизмов в детском возрасте и данные о том, какую из форм эпилептических пароксизмов трансформировались имевшие место эпилептические припадки.

Таблица 6.

Динамика клинической трансформации эпилептических

пароксизмов в подростковом возрасте

Клинические формы эпилептических пароксизмов	Без трансформации	С трансформацией	
		В ГСП	В ВГП
ГСП	50/100%	-	-
ГБСП	14/63,64	8/36,36%	-
ППП	8/66,67*+++	-	5/33,33++
КПП	4/80*	-	1/20
ВГП	15/	-	-

$p < 0,05$ между ППП и КПП,

++ $p < 0,01$ между подгруппами с наличием и отсутствием трансформации среди пациентов с ППП,

$p < 0,001$ между подгруппами с наличием и отсутствием трансформации среди пациентов с КПП.

Как видно из таблицы у пациентов, страдавших генерализованными судорожными припадками, эти формы пароксизмов продолжались в подростковом периоде и никакой клинической трансформации не отмечалось. В группе больных, страдающих генерализованными бессудорожными припадками, т.е. абсансами, клиническая трансформация эпилептических припадков была выявлена почти в 36,4% пациентов и в основном эти пароксизмы трансформировались во вторично-генерализованные судорожные припадки. В группе пациентов, страдавших простыми парциальными припадками клиническая трансформация выявлена более, чем у 1/3 и указанная клиническая трансформация проявлялась при переходе простых парциальных припадков во вторично-генерализованные припадки. У 20% больных, страдавших комплексными парциальными припадками выявлена клиническая трансформация на этапе перехода из детского в подростковый возраст во вторично-генерализованные припадки. У пациентов с вторично-генерализованными припадками клинической трансформации не отмечалось. Таким образом, на основании полученных данных можно прийти к выводу, что на этапе перехода из детского в подростковый возраст имеет место клиническая трансформация эпилептических припадков с одной ярко выраженной тенденцией к

переходу к более тяжелой, более генерализованной форме эпилептических пароксизмов. В частотности, генерализованные судорожные пароксизмы трансформируются более чем в 1/3 случаев в генерализованные судорожные пароксизмы. Простые парциальные припадки в 1/3 случаев переходят во вторично-генерализованные пароксизмы и, наконец, комплексные парциальные припадки также, но несколько реже (в 20% случаев) трансформируются во вторично-генерализованные пароксизмы.

В настоящее время согласно эпидемиологическим данным, частота эпилепсии в детской популяции достигает 2%. Более чем у 50% больных первый припадок возникает до 20-летнего возраста и в основном приходится на ранний детский возраст. Популяционные исследования выделяют два пика дебюта эпилепсии: в детском возрасте, как уже указывалось, и после 60 лет. Но в ряде публикаций Мухина К.Ю. и Петрухина А.С. показано, что по критерию неблагоприятного прогноза заболевания после возраста дебюта эпилепсии до 3-х лет следует возраст от 12-16 лет, что связывается с трудной курабельностью данной патологии. Многие исследователи указывают на тяжелое течение заболевания в случае начала процесса в детстве, хотя в некоторых работах взаимосвязи возраста дебюта заболевания и тяжести его течения не было обнаружено (авторы).

В связи с этим, важным представляется анализ клинической структуры эпилептических припадков и клинической формы эпилепсии подросткового периода при впервые выявленной эпилепсии. Эти данные представлены в таблице № 7, из которой видно, что при впервые выявленной возникшей в подростковом возрасте эпилепсии имеется явное преобладание идиопатических форм, причем при идиопатических формах в основном встречаются генерализованные формы, на втором месте по частоте и значительно реже встречается симптоматическая эпилепсия и при симптоматической эпилепсии также наряду с простыми и комплексными парциальными пароксизмами имеется значительное преобладание вторично-генерализованных форм.

Таблица № 7.

Клинические формы и виды эпилептических пароксизмов при впервые выявленной эпилепсии в подростковом возрасте

Клинические формы эпилепсии	Генерализованные		Парциальные		Вторично-генерализованные
	СП	БП	ПП	КП	
Идиопатические – 39	16/32	9/40,91*			
Симптоматические - 20			3 /25Δ	1 /20*	2 / 13,33
Криптогенные (n=1)					

* - между данными показателями $p < 0,05$,
 Δ между типами припадков в группе СЭ $p < 0,05$

Иными словами, из данных, представленных в этой таблице можно сделать вывод, что в подростковом периоде имеется тенденция к преобладанию идиопатических форм эпилепсии и к преобладанию генерализованных форм эпилептических припадков как первично-генерализованных, так и вторично-генерализованных. Эти данные еще раз подтверждают тот факт, что трансформация эпилептических пароксизмов при переходе из детского в подростковый возраст из более локальных в более генерализованные формы, является не случайным фактом и это приводит к тому, что в подростковом периоде преобладающими становятся генерализованные формы эпилептических припадков.

Как известно, тенденция к генерализации эпилептической активности, к генерализации эпилептического возбуждения в мозгу сопровождается не только появлением генерализованных форм эпилептических припадков, но и ухудшением течения заболевания, что проявляется учащением эпилептических пароксизмов. На нашем материале мы решили проверить этот факт. Для этого мы проанализировали 2 группы больных, у которых на этапе перехода из детского в подростковый возраст, была клиническая трансформация эпилептических припадков и не было этой клинической трансформации эпилеп-

тических припадков. При этом сами эпилептические припадки были разделены на 2 группы: генерализованные и парциальные. Эти данные представлены в таблице 8.

Из них видно, что при отсутствии клинической трансформации эпилептических припадков имеется преобладание эпилептических пароксизмов, которое можно расценивать как редкие (до 1 раза в год) и как эпилептические припадки средней частоты (более 1 раза в год) и несколько реже встречаются пациенты с частыми припадками (более 1 раза в месяц). В то же время в подростковой группе больных, у которых имела место клиническая трансформация эпилептических припадков на этапе перехода из детского в подростковый возраст, как видно из таблицы, имеется отчетливое преобладание числа больных с очень частыми эпилептическими пароксизмами. Иными словами, клиническая трансформация с тенденцией к переходу в генерализованные формы эпилептических припадков сопровождается у этих пациентов и ухудшением течения болезни в виде увеличения частоты эпилептических припадков.

Таблица № 8.

Динамика частоты эпилептических припадков в зависимости от наличия или отсутствия клинической трансформации (в процентах)

Эпи. пароксизмы		Частота эпи. пароксизмов		
		до 1 раза в год	Более 1 раза в год	Более 1 раза в месяц
Эпи. пароксизмы без трансформации	ГП	6,25±13,97	56,25±12,4	37,5±34,27
	ПП	11,06±8,05	37,5±11,74	29,41±45,56
Эпи. пароксизмы с трансформ.	ГП	-	25±10,82	75±30,61
	ПП	-	20±9,7	80±40

В качестве иллюстрации приводим клинические примеры:

Больной Б., 14 лет, находился под наблюдением с 14.06.04, с диагнозом: идиопатическая эпилепсия с генерализованными судорожными припадками.

У больного ежемесячно развиваются эпилептические припадки с потерей сознания, тонико-клоническими судорогами, пеной изо рта и прикусом языка. Непроизвольное мочеиспускание не наблюдалось. Припадки развиваются в основном в ночное время.

Болен с 9 лет, когда на фоне полного здоровья и без видимых причин развился судорожный припадок. С тех пор почти каждый месяц на фоне регулярного приема противосудорожных препаратов (финлепсин) возникают аналогичные припадки. Ребенок второй в семье от второй беременности. Беременность протекала без отклонений. Родился в срок с весом 3 кг. Развивался соответственно возрасту. Наследственность не отягощена.

Соматический статус без патологии. Кожные покровы чистые, лимфоузлы не увеличены, в легких везикулярное дыхание, сердце тоны ясные, ритмичные АД 120/80, Рс 80 уд в мин. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Отправления в норме.

Невростатус без патологии. Выявляются симптомы вегетативной дисфункции парасимпатической направленности (локальный гипергидроз, гипервентиляционный синдром при волнении).

Обзорная ЭЭГ выявила наличие диффузной эпилептической активности (генерализованные синхронные острые волны 110-130 мкВ, 6-8,5 Гц.)

Глава 4. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВНС И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПСИИ ПОДРОСТКОВОГО ПЕРИОДА

4.1. Клиническая семиология СВД

Вегетативные расстройства при эпилепсии относятся к наиболее распространенным патологическим состояниям у подростков. Это связано с тем, что именно в подростковый период в организме создаются условия повышенной чувствительности к средовым воздействиям (76). Нарушения же интегративных процессов надсегментарных вегетативных образований, в частности в лимбико-ретикулярном комплексе, приводят к висцеральным, вегетативно-эмоциональным и другим изменениям (104). В свете сказанного представляет интерес изучение функционального состояния вегетативной нервной системы детей и подростков, страдающих эпилепсией. С этой целью наряду с традиционным неврологическим обследованием целенаправленно изучался вегетативный статус (тонус, реактивность, обеспечение деятельно-

сти). Мы использовали рекомендации Всесоюзного центра вегетативной патологии, включая оценку вегетативного тонуса по специально разработанной таблице Гийома-Вейна, исследование вегетативной реактивности с использованием пробы Даньини-Ашнера и вегетативного обеспечения деятельности в ходе орто-клиностатической пробы.

Анализ наличия и выраженности СВД по данным скрининговой схемы показал, что результаты данных, больных эпилепсией, имеют значительные отличия по сравнению с группой контроля. Результаты исследований по данным скрининговой схемы среди пациентов с ИЭ и СЭ показывают, что у больных обеих групп имеет место синдром вегетативной дистонии, при этом СВД более выражен в группе больных с СЭ по данным схемы (34, 5) по сравнению с ИЭ (31, 7). По течению вегетативная дисфункция отличалась перманентным характером, в трети наблюдений она сочеталась с кризами, чаще смешанного характера.

Таблица № 9

Показатели скрининговой схемы в зависимости от возраста

Возраст	Типы эпил	Схема (в баллах)
Препубертат	ИЭ	27,4
	СЭ	29,3
Пубертат	ИЭ	32,1
	СЭ	34,8

Результаты количественного анализа балльной выраженности СВД по данным объективной схемы, представленной в таблице № 9, из которой видно, что в пубертатном периоде выраженность СВД по балльным показателям значительно выше по сравнению с препубертатным возрастом. Причем, эти различия статистически достоверны как при идиопатической, так и при симптоматической форме эпилепсии, при всем при том, что симптоматической

форме эпилепсии бальная выраженность СВД несколько выше, чем при идиопатической форме эпилепсии.

Таблица № 10

Показатели скрининговой схемы в зависимости от наличия и отсутствия клинической трансформации

Эпил. пароксизмы	Типы прип.	Схема (в баллах)
Без трансф.	ГП	28,6
	ПП	30,1
С трансф.	ГП	33,4
	ПП	31,6

Чрезвычайно важный вопрос, который нас интересовал, это характер и состояние ВНС и характер вегетативных расстройств в группе больных пубертатного возраста, у которых произошла или не произошла клиническая трансформация имевших место эпилептических припадков. Как было указано выше, тенденция к клинической трансформации эпилептических припадков в основном характеризовалась переходом парциальных припадков во вторично-генерализованные или генерализованные формы. В целом у пациентов с клинической трансформацией эпилептических припадков в пубертатном возрасте бальная выраженность СВД выше. При этом достоверные различия выявлены в группе больных с генерализованной формой эпилепсии. Другими словами трансформация парциальных форм эпилептических припадков в генерализованные сопровождается тенденцией к большей выраженности синдрома вегетативной дистонии при генерализованных формах эпилептических припадков.

Наряду с изучением количественных показателей наличия и выраженности СВД нами также изучались качественные характеристики СВД. Было выявлено, что в группе больных как ИЭ, так и СЭ значительно чаще наблюдаются нарушения со стороны органов дыхания в виде гипервентиляционно-

го синдрома, проявляющегося чувством нехватки воздуха, учащенного дыхания (47,6% и 50% соответственно), со стороны сердечно-сосудистой системы - лабильность ЧСС (28,6% и 37,5%), тогда как в контрольной группе эти показатели составили 25% и 10%.

Периферические вазомоторные расстройства, характеризующиеся похолоданием и онемением пальцев кистей и стоп, изменением цвета кожных покровов и дермографизма, склонность к изменению окраски лица (чаще всего покраснению) наиболее часто отмечались в группе больных СЭ (30%) в отличие от пациентов ИЭ (22,2%). Также выявлено усиление потливости - выраженная влажность ладоней, стоп, подмышечных впадин в 42,9% в группе ИЭ и 62,5% в группе СЭ, а в КГ эти показатели составили 15%, причем в обеих группах потливость в основном наблюдалась при волнении.

В обеих группах больных отмечалось ухудшение самочувствия при смене погоды. Плохая переносимость жары наблюдалась в группе больных СЭ и ИЭ у 42,31% и 18,27% соответственно, тогда как в КГ эти показатели составили 15%. Многие пациенты предъявляли жалобы на нарушения сна в виде поверхностного сна с частыми пробуждениями и чувством невыспанности утром и эти данные и в группе ИЭ и в группе СЭ распределились равномерно - 49,2% и 50% соответственно.

4.2. Характеристика вегетативного тонуса

Анализ вегетативного тонуса по таблице Гийома-Вейна показал выраженность различий тонуса у больных ИЭ по сравнению с СЭ (таблица № 11). Так показатели симпатического тонуса в группе ИЭ были равны 65,1%, а СЭ - 57,5%. Эти показатели значительно отличались от данных контроля, где показатель был равен 55,1% (различия достоверны). Парасимпатическая направленность вегетативного тонуса достоверно превалировала в группе с СЭ 42,5% по сравнению с группой ИЭ, где она составила 34,9%. Но более значительные показатели парасимпатической направленности вегетативного тонуса

са была выявлены в группе контроля, где данный показатель составил 44,9% (p<0,001).

Таблица № 11

Состояние вегетативного тонуса у больных эпилепсией в зависимости от формы эпилепсии

Клинические формы эпилепсии	Вегетативный тонус (%)	
	СТ	ПТ
ИЭ (n = 63)	65,08±7,44	34,92±10,1
СЭ (n = 40)	57,5±10,3	42,5±11,34***
КЭ (n= 1)	-	-
КГ (n = 20)	55±14,3+++	45±17,5+++

Примечание: ***p<0,001 - между клиническими формами,
+++ p<0,001 - между контрольной группой и идиопат.формами.

Таким образом, по данным анализа вегетативного тонуса выявлено значительное преобладание симпатической направленности у пациентов, страдающих эпилепсией, по сравнению с группой контроля и эти данные были статистически достоверны.

4.3. Особенности вегетативной реактивности

При оценке результатов по пробе Даньини-Ашнера, характеризующей вегетативную реактивность, отмечалось урежение пульса в обеих группах обследованных больных, но более выраженное в группе СЭ, что достоверно отличалось от показателей группы контроля (таблица № 12).

Таблица № 12

Вегетативная реактивность при различных клинических формах эпилепсии по данным пробы Даньини-Ашнера

Клинические формы эпилепсии	Показатели ЧСС	
	Покой	Проба с реактивностью (%)
Идиопатические	81,52±0,92	-5,5±0,55***
Симптоматические	83,13±1,04	-4,21 ±0,82***+++
Контрольная группа	75,1±1,41	-6,7±0,21+++

Примечание: *** p<0,001 между клиническими группами,
+++ p<0,001 -между СЭ и КГ.

Кроме того, нас интересовало динамическое наблюдение характеристик вегетативной реактивности при переходе из детского в подростковый возраст. Эти данные представлены в таблице № 13. Исходно ЧСС превалировало в группе пациентов пубертатного возраста, однако при проведении пробы как в группе пациентов препубертатного, так и в группе пациентов пубертатного возраста происходило урежение пульса, но более выраженное в группе пациентов пубертатного возраста. Из этого следует, что среди пациентов, страдающих эпилепсией, пубертатного возраста вегетативная реактивность имеет более выраженную симпатическую направленность.

Таблица № 13

Возрастная динамика направленности вегетативной реактивности

Возраст	Клинич. формы эпи пароксизмов	Направленность вегетативной реактивности	
		покой	Проба с реактивностью
Препубер.	ГП	79,6±1,65	-3,9±0,9
	ПП	80,7±1,13	-3,4±0,7
Пубертат.	ГП	84,7*1,32	-3,4±0,7
	ПП	82,2±0,88	-2,9±0,6

4.4. Характеристика вегетативного обеспечения физической деятельности.

Анализ показателей ЧСС и АД в орто-клинопробе не выявил различия в зависимости от клинических форм эпилепсии (таблица № 14), в отличие от группы контроля. В покое ЧСС незначительно превалировало у пациентов СЭ по сравнению с пациентами ИЭ (83,1 против 81,5) и эти показатели достоверно отличались от показателей ЧСС в группе контроля (75,1). При предъявлении орто-пробы разница составила 98,6 против 97,1, тогда как в контрольной группе этот показатель был значительно ниже 89,5. При предъявлении клино-пробы как в группе СЭ, так и ИЭ показатели ЧСС значительно приближались к исходным показателям. Почти такие же изменения претерпело и АД больных с той лишь разницей, что при предъявлении клино-пробы у пациентов СЭ показатель АД еще оставался на более высоких показателях по сравнению с пациентами ИЭ и контрольной группой.

Таблица № 14

Реактивность ЧСС и АД в орто-клино-пробе

Формы эпилепсии	Покой		Орто-проба		Клино-проба	
	ЧСС	АД	ЧСС	АД	ЧСС	АД
ИЭ	81,52±0,92**	104,28±1,41	+15,6 (19,14%)	+5,87 (5,63%)	+6,1 (7,4%)**	+0,96 (0,92%)
СЭ	83,14±1,05**	105,95±1,89*	+15,56 (18,72%)**	+8,91 (8,41%)*	+5,37 (6,46%)**	+2,29 (2,16%)
Контр. Группа	75,1±1,42	102,75±2,7	+ 14,4 (19,12%)	+6,25 (6,08%)	+6,1 (8,1%)	+0,5 (0,49%)

* p<0,05 между клиническими группами,

** p<0,01 между клин. группами и контрольной группой

Полученные результаты свидетельствуют о значительной недостаточности обеспечения деятельности среди пациентов, страдающих эпилепсией.

Таблица № 15

Возрастная динамика реактивности ЧСС и АД при орто-клино-пробе

Возраст	Клинич. формы эпи. пароксизмов	Покой		ортопроба		Клинопроба	
		ЧСС	АД	ЧСС	АД	ЧСС	АД
Пре пуб.	ГП	79,6±1,65	105,7±2,9	95,7±2,5	112,6±2,6	86,7±1,8	106,8±2,9
	ПП	79,7±1,3	104,3±3,2	97,6±2,3	114,3±3,3	87,5±1,6	107,7±3,1
Пуберт.	ГП	80,7±1,13	110,5±2,5	94,5±1,4	121,8±1,9	86,5±1,7	116,3±2,3
	ПП	81,2±0,88	109,3±2,7	98,1±1,5	120±2,3	91,6±1,3	115,7±2,6

Наряду с этим, мы исследовали возрастную динамику показателей вегетативного обеспечения деятельности при переходе из детского в подростковый возраст. С этой целью сопоставили данные ЧСС и АД в покое и при предъявлении орто-, а затем клино-пробы. Результаты показали, что исходное ЧСС в пубертатном возрасте незначительно превалировало над показателями ЧСС в препубертатном возрасте (различия не достоверны). При проведении орто-пробы произошло учащение ЧСС в обеих сравниваемых группах с более выраженными показателями в подгруппе с парциальными формами пароксизмов. Необходимо отметить, что при проведении клино-пробы в группе больных с ПП пубертатного возраста показатели ЧСС еще некоторое время держались на высоких цифрах, тогда как у пациентов препубертатного возраста они практически приблизились к исходным показателям. Что касается показателей АД, то в пубертатном возрасте они значительно превосходили показатели АД препубертатного возраста. При предъявлении орто-клино-проб разница между показателями АД в пубертатном возрасте по сравнению с показателями АД препубертатного возраста становилась более ощутимой.

Дальнейшее сопоставление показателей функционирования ВНС в группе больных с наличием и отсутствием клинической трансформации эпилептических припадков при переходе из детского в подростковый возраст

показало, что по данным вегетативного тонуса (это таблица № 16) видно, что в целом между сравниваемыми группами имеются значительные различия.

Таблица № 16

Характеристика вегетативного тонуса в зависимости от наличия или отсутствия клинической трансформации эпилептических пароксизмов

Эпил. пароксизмы	Типы прип.	Вегетативный тонус	
		Симпатикотония	Парасимпатикотония
Без трансф.	ГП	56,8±9,2**	43,2±12,4
	ПП	52,7±13,1	47,3±15,8
С трансф.	ГП	68,3±5,4**	31,7±10,7
	ПП	63,4±7,5	36,6±9,3

**p <0,01 различия достоверны между ГП с наличием и отсутствием трансформации

Как было указано выше, при эпилепсии имеет место тенденция к вегетативной симпатикотонии, причем она была выражены в пубертатном периоде и, как показывают данные таблицы, вегетативная сипатикотония значительно более выражена в группе больных, у которых имела место клиническая трансформация эпилептических припадков в пубертатном возрасте с достаточно высоким процентным выражением показателей вегетативной симпатикотонии. При этом выявлено статистически достоверное различие с максимальной выраженностью вегетативной симпатикотонии в группе больных с клинической трансформацией эпилептических припадков и с генерализованными формами эпилептических припадков. Иными словами, вегетативная симпатикотония сопровождает клиническую трансформацию эпилептических припадков и, в частности, трансформацию их в генерализованные формы.

Далее мы сопоставили показатели вегетативной реактивности по данным пробы Даньини-Ашнера также в этих двух сравниваемых группах с на-

личием и отсутствием клинической трансформации эпилептических припадков.

Таблица № 17

Характеристика ВР в зависимости от наличия или отсутствия клинической трансформации эпилептических пароксизмов

Эпил. пароксизмы	Типы прип.	Показатели ЧСС	
		Покой	Проба с реактивностью
Без трансф.	ГП	77,3±1,02*	- 5,7±0,9
	ПП	76,1±1,39	- 4,2±0,82
С трансф.	ГП	83,5±0,84*	-5,1±0,52
	ПП	80,2±1,12	-4,0±0,71

* $p < 0,05$ различия достоверны между ГП с наличием и отсутствием трансформации

Как видно из таблицы № 17, между группами имеется различие, которое характеризуется тем, что в группе больных с наличием клинической трансформации выявляется достаточно отчетливая тенденция к гиперреактивности ЧСС в пробе Даньини-Ашнера, что говорит о тенденции к симпатической направленности вегетативной реактивности. Симпатическая направленность и тенденция к симпатикотонии явно выявляется при сравнении исходных показателей ЧСС. Они достоверно выше в группе больных с клинической трансформацией. Что касается указанной тенденции к симпатической направленности вегетативной реактивности, то она достоверно выражена в группе больных с клинической трансформацией эпилептических припадков и имеющих при этом генерализованные формы эпилептических припадков.

Сопоставление показателей вегетативного обеспечения деятельности по данным орто-клино-пробы (таблица № 18) показывает, что в сравниваемых группах с наличием и отсутствием клинической трансформации эпилеп-

тических припадков в подростковом возрасте имеются различия как в покое, так и орто-клино-пробе.

Таблица № 18

**Характеристика ВОД в зависимости от наличия или отсутствия
клинической трансформации эпилептических пароксизмов**

Эпил.	Типы	Покой		Орто-проба		Клино-проба	проба
		ЧСС	АД	ЧСС	АД		
Пароксизмы	прип.						
Без трансф.	ГП	77,3±1,02*	104,3±1,41	+11,4 (15%)*	+6,4 (6,1%)	+5,2 (6,7%)	+2,7 (2,4%)
	ПП	76,1±1,39	101,7±2,5	+12,1 (15,9%)	+7,8 (7,6%)	+5,4 (7,1%)	+1,8 (1,7%)
С трансф.	ГП	83,5±0,84*	108,1±1,12	15,1 (18,1%)*	+8,2 (7,5%)	+5,6 (6,7%)	+1,25 (1,2%)
	ПП	80,2±1,12	105,8±1,74	14,8 (18,4%)	+8,9 (8,4%)	+5,1 (6,3%)	+2,7 (2,5%)

* p<0,05 различия достоверны между ГП с наличием и отсутствием трансформации

В частности, по данным покоя видно, что исходные показатели ЧСС достоверно выше в группе больных с клинической трансформацией эпилептических припадков, в частности, с трансформацией в генерализованные формы. Результаты орто-пробы в целом свидетельствуют о том, что в группе больных с клинической трансформацией эпилептических припадков имеет место недостаточность вегетативного обеспечения физической деятельности. Вместе с тем, эти проявления гораздо более выражены в группе больных с клинической трансформацией эпилептических припадков и достоверные различия по данным показателям выявляются также в группе больных с клинической трансформацией эпилептических припадков в генерализованные формы. По данным клино-пробы существенных различий не выявлено. Наряду с этим можно отметить, что имеется единственное достоверное разли-

чие по реактивности АД, которое также свидетельствует о недостаточности вегетативного обеспечения физической деятельности в группе больных с клинической трансформацией эпилептических припадков по реактивности среднего АД.

Глава 5. ЭЭГ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПСИИ ПОДРОСТКОВОГО ПЕРИОДА

5.1. Особенности и динамика ЭЭГ, а также особенности реактивности ЭЭГ на функциональные нагрузки при эпилепсии подросткового периода

Анализ фоновой ЭЭГ проводился по записи в моно- и биполярных отведениях на 24-канальном электроэнцефалографе. С целью систематизации полученных данных мы проанализировали ЭЭГ с использованием классификации Е.А.Жирмунской, согласно которой выделено 20 групп ЭЭГ, имеющих различные качественные и количественные градации от нормы до грубой патологии. Однако, для более доступного использования эти группы были объединены в 5 типов ЭЭГ: 1 тип - организованный во времени и пространстве (норма), 2 тип -синхронный, моноритмичный, 3 тип - десинхронный, 4 тип - дезорганизованный с преобладанием α -активности и 5 тип дезорганизованный, с преобладанием θ - и Δ - активности. Результаты классификации об-

следованных нами больных на указанные типы ЭЭГ представлены в таблице № 19.

Таблица № 19

Распределение типов ЭЭГ в зависимости от форм эпилепсии

Клинические формы эпилепсии	1 тип	2 тип	3 тип	4 тип	5 тип
Идиопатические	6/9,5	21/33,3	11/17,5	17/26,9	8/12,7
Симптоматические	-	14/35	7/17,5	15/37,5	4/10
Криптогенные	-	-	-	-	-
Контр, группа	14/70	-	6/30	-	-

Примечание: числитель - кол-во больных, знаменатель - проценты

Из таблицы видно, что анализ фоновой ЭЭГ у обследованного нами контингента больных выявил следующее распределение по типам ЭЭГ: вариант нормы (1 тип ЭЭГ) встречается у больных с ИЭ и составляет 9,5%, тогда как среди пациентов СЭ данный тип ЭЭГ не выявлялся; 2 тип ЭЭГ почти одинаково часто встречался как среди пациентов ИЭ, так и среди пациентов СЭ (33,3% и 35,5% соответственно); третий тип ЭЭГ был выявлен в обеих группах пациентов в равных показателях (по 17,5%). Что касается 4 типа ЭЭГ, то преобладание данного типа наблюдается у больных с СЭ по сравнению с пациентами ИЭ (37,5% против 26,9%), однако различия не достоверны. 5 тип ЭЭГ был выявлен почти в одинаковых показателях как в группе с ИЭ, так и с СЭ (12,7% и 10% соответственно). Результаты обследования контрольной группы показали, что у здоровых подростков ЭЭГ картина представлена в основном двумя типами ЭЭГ: 1 тип - 70%, 3 тип - 30%.

На основании полученных данных мы можем сделать вывод, что в целом у больных как с ИЭ, так и СЭ преобладают патологические типы ЭЭГ с небольшим преобладанием среди пациентов с СЭ.

Учитывая выявленные различия по структуре типов ЭЭГ между больными с различными формами эпилепсии, мы решили проанализировать частотно-амплитудные характеристики фонового альфа-ритма, медленно-волновой активности и пароксизмальной активности. С этой целью нами на отрезке записи, произведенной со скоростью 30мм/с и длиной 100 см, измерялся, альфа индекс, средняя амплитуда и средняя частота альфа-ритма, аналогично измерялся индекс медленно-волновой активности, а также средние амплитуда и частота медленно-волновой активности. При этом принимались во внимание ЭЭГ волны, частота которых была ниже 8 Гц, т.е. ниже нижнего диапазона альфа-ритма. Кроме того, на том же отрезке записи измерялся ИПА, т.е. количество пароксизмальных элементов за единицу времени, т.е. за 1 минуту записи.

Таблица № 20

Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ в зависимости от формы эпилепсии в покое

Формы эпилепсий	ЭЭГ расслабленное бодрствование						
	Альфа-индекс	Аср	Чср	ИМА	Аср	Чср	ИПА
ИЭ	54,4±2,89*	42,07± 1,94+	9,1±60,1	31,8± 1,44Δ	44,5± 2,62	7,34± 0,07	6,41± 0,83
СЭ	58,42±1,88*	47,1± 1,81+	9,2±0,15	27,7± 1,5Δ	44,85± 2,43	7,32± 0,07	9,6± 1,21

* p < 0,05 между ИЭ и СЭ по альфа-индексу,
+ p < 0,05 между ИЭ и СЭ по ср А альфа-индекса,
Δ p < 0,05 между ИЭ и СЭ по ИМА

Результаты показали, что между группами больных с ИЭ и СЭ имеется существенное различие со статистической достоверностью по ряду пока-

зателей. Как видно из таблицы № 20, исходный альфа-индекс оказался достоверно выше в группе больных СЭ. В этой же группе статистически достоверно выше была средняя амплитуда альфа-ритма, хотя средняя частота альфа ритма не имела значительных отличий. Что касается ИМА, то он оказался несколько выше в группе больных с ИЭ на фоне статистически достоверного повышения амплитуды ИМА. По частоте ИМА статистически достоверных различий между сравниваемыми группами не выявлено. В то же время можно отметить, что медленно-волновая активность по частоте находилась в диапазоне в основном тета-ритма. Что касается пароксизмальной активности, то индекс её был статистически достоверно выше в группе больных, страдающих симптоматической формой эпилепсии. При функциональной пробе с гипервентиляцией, которая, как известно, способствует провоцированию эпилептической активности и процессов синхронизации на ЭЭГ, установлено - это видно по данным таблицы № 21 - что у больных с СЭ по сравнению с ИЭ на фоне гипервентиляционной пробы, выявляется отчетливая тенденция к дальнейшей синхронизации биоэлектрической активности. Это проявляется в том, что статистически достоверные различия по показателям альфа-ритма, средней амплитуде и частоте сохраняет те же тенденции, ИМА еще более возрастает в группе больных с СЭ, то же касается амплитуды и частоты медленно-волновой активности, причем, по частоте медленно-волновой активности также появляются недостоверные различия с тенденцией к уменьшению её в группе больных с СЭ на фоне гипервентиляционной пробы.

Таблица № 21

Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ в зависимости от формы эпилепсии при гипервентиляции

Типы припадков	ЭЭГ гипервентиляция						
	Альфа-индекс	Аср	Чср	ИМА	Аср	Чср	ИПА

ИЭ	59,4± 2,79*	53,49± 1,98+	8,86± 0,11	31,71± 1,42Δ	48,54± 2,53	7,27± 0,07	7,53± 0,9*
СЭ	64,36± 1,89*	58,89± 2,39+	7,0± 0,13	35,71± 2,28Δ	52,71± 4,0	6,4± 0,06	11,9± 1,7*

* $p < 0,05$ между ИЭ и СЭ по альфа-индексу,
+ $p < 0,05$ между ИЭ и СЭ по ср А альфа-индекса,
Δ $p < 0,05$ между ИЭ и СЭ по ИМА.
 $p < 0,05$ по ИМА

В обеих группах возрастает ИПА, но у пациентов с СЭ величина его достоверно превышает аналогичную в группе больных с ИЭ. Эти данные говорят о том, что в группе больных с СЭ тонус восходящих активирующих систем относительно снижен и такая проба, как гипервентиляция, которая способствует дальнейшему снижению тонуса активирующих систем и нарастанию процессов синхронизации приводит к усилению всех процессов, определяющих повышенную судорожную готовность мозга и подтверждает точку зрения о имеющихся различиях в активационном гомеостазе мозга. Теперь об особенностях частотно-амплитудной характеристики ЭЭГ, а также особенностях пароксизмальной активности в группах обследованных больных в зависимости от клинической формы эпилептических пароксизмов и возраста с делением на препубертатный и пубертатный периоды. Как видно из таблицы №21, уже в покое между группами больных с генерализованными, парциальными и вторично-генерализованными припадками имеются различия статистически достоверные по многим показателям. В частности, по величине альфа-индекса отмечается более высокое значение этого показателя в группе больных с генерализованными припадками со статистически значимыми различиями между данной группой и группой пациентов с парциальными припадками. Больные с вторично-генерализованными припадками занимают среднее положение. Средняя амплитуда альфа-ритма достоверно выше в группе больных также с генерализованными припадками по сравнению с группой больных со вторично-генерализованными припадками. Средняя ам-

плитуда медленно-волновой активности также оказалась выше в группе больных с генерализованными припадками с достоверными различиями между данной группой и группой пациентов со вторично-генерализованными припадками. Значительные и статистически достоверные различия между сравниваемыми группами выявлены по индексу пароксизмальной активности. Как видно из таблицы № 22, ИПА почти вдвое выше в группе больных с ГП, чем в группе больных со ВГП и втрое выше по сравнению с группой больных с ПП. Что касается остальных показателей, то и по средней частоте альфа-ритма, по ИМА, по средней частоте медленно-волновой активности между группами имеются различия, но без статистической достоверности, хотя эти данные также показывают, что в группе больных с ГП имеется тенденция к преобладанию явлений синхронизации.

Таблица № 22

Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ в зависимости от типов пароксизмов в покое

Типы припадков	ЭЭГ расслабленное бодрствование						
	Альфа-индекс	Аср	Чср	ИМА	Аср	Чср	ИПА
ГП	59,26± 1,71	50,4± 3,09	9,18± 0,11	27,26± 1,16	50,8± 4,48	7,34± 0,06	12,9± 2,54
ПП	50,48± 3,86	44,81± 3,85	9,25± 0,17	28,99± 3,67	42,65± 3,84	7,37± 0,08	4,03± 0,67
ВГП	52,7± 5,93	41,19± 1,67	9,3± 0,22	31,5± 5,0	43,8± 2,32	7,3± 0,17	6,39± 0,76
P1-2	0,05	-	-	-	-	-	0,05
P 1-3	-	0,05	-	-	0,01	-	0,05

P2-3	-	-	-	-	-	-	0,05
------	---	---	---	---	---	---	------

Таким образом, исследования в покое выявили, что в целом в группе больных с ГП отличается большей степенью выраженности исходных проявлений синхронизации биоэлектрической активности мозга, что проявляется в различие частотно-амплитудной характеристики основных компонентов ЭЭГ и отчетливо проявляется в более высоких значениях ИПА. Исследования с гипервентиляционной пробой (эти данные представлены в таблице № 23) показали, что выявленные различия проявляются более отчетливо. Как видно из таблицы, в целом во всех трех группах обследованных пациентов отмечается адекватное усиление процессов синхронизации. Но, тем не менее, на этом фоне более выраженные проявления гиперсинхронизации биоэлектрической активности оказались характерными для больных с ГП и минимально выражены эти проявления в группе больных с ПП. В частности, достоверные различия по средней амплитуде альфа-ритма выявлены между первой и третьей группой, т.е. больными с генерализованными и вторично-генерализованными припадками. Аналогичные статистически достоверные различия выявлены по средней частоте альфа-ритма между данными группами, а также между средней амплитуде медленно-волновой активности. Что касается ИПА, во всех группах он возрос и при этом максимально высоким остается в группе больных с ГП.

Таблица № 23

**Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ в зависимости
от типов пароксизмов при гипервентиляции**

Типы припад- ков	ЭЭГ гипервентиляция						
	Альфа- индекс	Аср	Чср	ИМА	Аср	Чср	ИПА
ГП	61,7±21,77	66,1±4,6	9,2± 0,23	32,79± 1,24	65,5± 9,05	7,28±0,06	14,6±2,8

ПП	59,55±3,51	55,2±3,02	8,94± 0,2	35,78± 2,94	47,31± 4,23	7,23±0,05	5,08±0,77
ВГП	55,8±6,27	52,2±1,77	8,85± 0,1	33,5± 5,58	47,76± 2,28	7,3±0,16	7,39±0,84
P1-2	-	-	-	-	-	-	0,05
P 1-3	-	0,01	0,05	-	0,01	-	0,05
P2-3	-	-	-	-	-	-	0,01

Таким образом, анализ частотно-амплитудной характеристики и ИПА на ЭЭГ в группах больных с учетом клинической формы эпилептических припадков показал, что имеется тенденция к усилению синхронизирующих процессов, которые максимально проявляются в группе больных с генерализованными и вторично-генерализованными припадками. Интересные данные получены при сопоставлении частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ в зависимости от возраста. Как показано в таблицах № 24 и № 25 в целом в группе больных пубертатного возрасте отмечается тенденция к большей выраженности процессов синхронизации. Особенно это касается пробы с гипервентиляцией.

Таблица № 24

**Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ в зависимости
от возраста в покое**

Возраст	ЭЭГ расслабленное бодрствование						
	Альфа-индекс	Аср	Чср	ИМА	Аср	Чср	ИПА
Препуб.	55,65±	43,94±	9,12±	28,7±	42,9±8	7,49±	6,74±
	2,83	2,5	0,14	2,11	3,01	0,06	1,09
Пуберт.	57,47±	43,02±	9,26±	27,9±	45,43±	7,26±	7,04±
	2,06	1,75	0,18	1,51	2,31	0,14	0,85

P	0,05	-	-	-	0,05	-	-
---	------	---	---	---	------	---	---

Таблица № 25

**Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ в зависимости
от возраста при гипервентиляции**

Возраст	ЭЭГ гипервентиляция						
	Альфа-индекс	Аср	Чср	ИМА	Аср	Чср	ИПА
Препуб.	59,43±	50,81±	9,02±	29,5±5	46,43±	7,46±	7,67±
	2,61	2,76	0,15	1,63	4,56	0,06	1,17
Пубертн.	66,1±	56,44±	8,86±	35,26±	51,91±	±7,1	11,15±
	2,09	1,96	0,17	1,56	2,67	0,13	0,91
P	0,01	0,05	-	0,01	0,05	-	0,05

Из таблицы 24 видно, что по величине альфа-индекса между группами препубертатного и пубертатного возраста имеются статистически значимые различия с более высокими значениями этого показателя в группе больных пубертатного возраста. Также статистически достоверно выше средняя амплитуда медленно-волновой активности в группе больных пубертатного возраста. По остальным показателям в покое значимых различий не выявлено.

Однако, при проведении пробы с гипервентиляцией по многим показателям выявлены статистически значимые различия. В частности, оставаясь достоверными различия по альфа-индексу во время пробы с гипервентиляцией значительно достоверно возросла средняя амплитуда альфа-ритма. В группе больных препубертатного возраста выше оказалась средняя частота альфа-ритма. Значительно вырос в группе больных пубертатного возраста индекс медленно-волновой активности, средняя амплитуда медленно-волновой активности и в группе больных пубертатного возраста ниже оказалась средняя частота индекса медленно-волновой активности. Что касается

ИПА, то в пробе с гипервентиляцией в группе пациентов пубертатного возраста значительно выросла величина этого показателя со статистически достоверными различиями по сравнению с группой больных препубертатного возраста. Таким образом, эти исследования выявили, что при переходе из препубертатного в пубертатный возраст выявляется отчетливая тенденция к усилению процесса синхронизации на ЭЭГ, что связано тесно со снижением общей неспецифической тонической активации. Эти электрофизиологические особенности и лежат, по видимому, в основе клинической трансформации эпилептических припадков при переходе из препубертатного в пубертатный возраст с отчетливой тенденцией к трансформации парциальных эпилептических припадков в генерализованные. Косвенным подтверждением этого являются выявленные и описанные выше различия частотно-амплитудной характеристики ЭЭГ между группами больных с разными типами эпилептических припадков. В частности, отчетливая тенденция к усилению процессов синхронизации как со стороны фонового альфа-ритма, так и со стороны медленно-волновой и пароксизмальной активности в группе больных с ГП свидетельствует о том, что явления синхронизации ассоциируются и тесно коррелируют с клинической тенденцией к трансформации эпилептических припадков из парциальных в генерализованные формы.

В ходе анализа ЭЭГ существенное внимание нами было уделено характеру фоновой ЭЭГ по классификации Жирмунской, состоянию частотно-амплитудной характеристики ЭЭГ, а также реактивности ЭЭГ в пробе с гипервентиляцией в сравнительном аспекте между группами больных с выявленной клинической трансформацией эпилептических припадков и без трансформации эпилептических припадков в подростковом периоде.

Таблица № 26

**Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ в зависимости
от наличия и отсутствия эпи пароксизмов**

Эпил.	Типы	Типы ЭЭГ
-------	------	----------

Пароксизмы	прип.	1	2	3	4	5
Без трансф.	ГП	14,2	14,2	38,1*	26,2**	7,1
	ПП	8,3	-	37,5	25++	29,2
С трансф.	ГП	12,5	-	12,5*	62,5**	12,5
	ПП	-	-	-	66,7++	33,3

* $p < 0,05$ между ГП по 3 типу,
** $p < 0,01$ между ГП по 4 типу,
++ $p < 0,01$ между ПП по 4 типу

Как видно из таблицы № 26, в отличие от группы больных с отсутствием клинической трансформации эпилептических припадков в группе больных, у которых произошла генерализация эпилептических припадков в пубертатном периоде имеется значительное различие по представленности типов ЭЭГ, которое показывает, что дезорганизованные типы (4 и 5 типы) максимально представлены в группе больных с клинической трансформацией эпилептических припадков. При этом, как видно из таблицы, преобладание дезорганизованных типов отмечается как при генерализованных, так и парциальных формах эпилептических припадков без существенных различий между сравниваемыми по клинической форме эпилептических припадков подгруппами.

В таблице № 27 представлены данные частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ в покое в расслабленном бодрствовании между группами больных с наличием и отсутствием клинической трансформации эпилептических припадков. Из представленных данных видно, что в покое имеются существенные и достоверные по ряду показателей различия между сравниваемыми группами как по данным альфа-индекса, средней частоте альфа-ритма, а также по ИПА.

Таблица № 27

Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ в зависимости от наличия и отсутствия клинической трансформации эпилептических пароксизмов в покое

Эпил. пароксизмы	Типы прип.	ЭЭГ расслабленное бодрствование						
		Альфа инд	Аср	Чср	ИМА	Аср	Чср	ИПА
Без трансф.	ГП	58,21± 1,62*	51,2± 4,02	9,12± 0,12	29,45± 1,15	48,21± 3,13*	7,25± 0,03	8,4± 1,05
	ПП	52,4± 4,21+	47,1± 3,09Δ	9,2± 0,14	31,82± 1,75	45,13± 4,35	7,31+ 0,07	6,31± 0,81
С трансф.	ГП	62,83± 1,72*	54,61± 3,27	8,8± 0,2	27,31± 1,18	54,38± 4,18•	7,3± 0,17	10,12± 1,18
	ПП	57,15± 4,13+	52,3± 2,71Δ	8,6± 0,1	30,12± 1,54	49,72± 3,82	7,1± 0,09	7,01± 0,94

- *p< 0,05 между ГП в сравниваемых группах по альфа-индексу,
+p< между ПП в сравниваемых группах по альфа-индексу,
Δ p< 0,05 между ПП в сравниваемых группах по Аср альфа-индекса,
• p< 0,05 между ГП в сравниваемых группах по Аср ИМА.

Причем различия по указанным показателям носят статистически достоверный характер, в основном, при сопоставлении данных по группе с генерализованными припадками в зависимости от наличия или отсутствия клинической трансформации, т.е. в целом тенденция к синхронизации и дезорганизации отчетливо сочетается с наличием у пациентов феномена клинической трансформации эпилептических припадков на этапе перехода из детского в подростковый возраст, а также при наличии в пубертатном возрасте трансформации эпилептических припадков в генерализованные формы.

Таблица № 28

Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ в зависимости от наличия и отсутствия клинической трансформации эпилептических пароксизмов при гипервентиляции

Эпил. пароксизмы	Типы	ЭЭГ гипервентиляция
------------------	------	---------------------

ксизмы	прип.	Альфа инд	Аср	Чср	ИМА	Аср	Ч ср	ИПА
Без трансф.	ГП	64,84± 1,81	55,8± 3,14	8,7± 0,21	33,24± 2,18	54,35± 4,21•	7,18± 0,06	10,03± 1,14
	ПП	58,63± 2,51	52,11± 2,31Δ	8,8± 0,17	35,53± 2,87	49,28± 3,28	7,24± 0,08	8,23± 1,01
С трансф.	ГП	65,18± 1,68	60,74± 4,12	8,3± 0,09	32,71± 1,32	61,19± 5,14•	7,22± 0,05	12,63± 2,13
	ПП	61,28± 2,02	58,28± 3,38Δ	8,4± 0,1	33,51± 2,04	55,78± 4,25	7,1± 0,08	8,37± 1,03

Δ p < 0,05 между ПП в сравниваемых группах по Аср альфа-индекса,
• p < 0,05 между ГП в сравниваемых группах по Аср ИМА.

Вместе с тем, как видно из таблицы 28 при пробе с гипервентиляцией, как в группе больных без клинической трансформации по припадкам, так и с наличием клинической трансформации эпилептических припадков идет однонаправленная тенденция к генерализации и гиперсинхронизации биоэлектрической активности мозга, которая нивелирует выявленные в расслабленном бодрствовании различия. В целом данные сопоставления показателей частотно-амплитудных характеристик и типологии ЭЭГ свидетельствует о том, что при клинической трансформации эпилептических припадков имеет место тенденция к дезорганизации и гиперсинхронизации электрической активности мозга.

5.2. Нейровизуализационные особенности при эпилепсии подросткового возраста.

Одним из аспектов изучения заболевания, представляющим несомненный интерес, является нейровизуализационный метод исследования больных эпилепсией. В литературе описаны лишь редкие случаи из практики, когда у больных эпилепсией при проведении нейрорадиологического ис-

следования обнаруживали очаговые нарушения процессов нейронной миграции, мальформации гиппокампа, склеротические изменения височных отделов.

Табл. № 29

Распределение изменений на МРТ в зависимости от клинических форм пароксизмов (в процентах)

Изменения на МРТ	Клинические формы припадков			
	ППП	КПП И ВГП	ГСП	ГНП
Число больных	7	10	12	7
Органические изменения гиппокампа	14,29	40	41,67	14,29
Очаговая деструкция коры	14,29	10	8,33	
Киста органического генеза	28,57		8,33	14,29
Порэнцефалия	-	-	-	14,29
Микрогирия, лиссэнцефалия	-	10	24,99	-
Нет изменений	42,87	40	16,66	57,16

МРТ исследования были проведены 36 пациентам из числа обследованных. Как видно из таблицы 29 МРТ исследования в большинстве случаев (более чем у 50% больных) выявили те или иные признаки органического поражения мозга.

При этом, как видно из таблицы, сумма органических изменений по данным МРТ явно преобладает в группе больных, страдающих генерализованными судорожными припадками и меньше органические изменения мозга представлены в группе больных, страдающих генерализованными несудорожными припадками, т.е. абсансами. В целом преобладали признаки органических изменений в пределах гиппокампа, в основном свидетельствующие о наличие склероза гиппокампа. Эти изменения значительно выражены в группе больных с КПП и ВГП, а также в группе больных с первично-генерализованными судорожными припадками. Несколько реже встречались такие органические изменения, как очаговая деструкция коры. Этот феномен

преобладал в группе больных, страдающих ППП, наличие кисты органического генеза, что также наблюдалось преимущественно в группе больных с ППП. Такие изменения как порэнцефалия, микрогиррия, лисэнцефалия отмечались преимущественно в группе больных, страдающих генерализованными несудорожными пароксизмами, а также КПП в сочетании с ВГП.

Оценка МРТ данных в зависимости от клинической формы эпилепсии (ИЭ или СЭ) показали, что органические изменения на МРТ выявляются в обеих группах, но качественная их характеристика отличается (табл. № 30).

Табл. № 30

Распределение изменений на МРТ в зависимости от формы эпилепсии (в процентах)

Типы эпилепсии	Изменения на МРТ					Нет изменений
	Орг. изм. гиппо кампа	Очаговая дестр. коры	Киста орг.генеза	Порэнцефалия	Микрогиррия, лисэнцефалия	
ИЭ	31,5	5,3	10,6	5,3	15,8	31,5
СЭ	29,4	11,8	11,8	-	5,9	41,2

В частности, при СЭ вдвое чаще отмечались признаки очаговой деструкции коры. При ИЭ в 2-3 чаще наблюдались дисэмбриогенетические нарушения типа микрогиррии, лисэнцефалии и порэнцефалии. Кисты органического генеза встречались в обеих группах поровну. Иными словами, можно отметить, что при идиопатических формах эпилепсии несколько преобладают дисэмбриогенетические органические изменения, тогда как при СЭ преобладают признаки приобретенных органических изменений мозга. В таблице № 31 показана сравнительная характеристика МРТ изменений в группе больных препубертатного и пубертатного возраста. Как видно из данной таблицы, признаки очаговой деструкции коры значительно преобладают в группе больных препубертатного возраста. В данной группе почти в 3 чаще встречаются изменения типа порэнцефалия, тогда как такие изменения как микрогиррия, лисэнцефалия в 2 раза чаще выявлялась нами в группе больных пубертатного возраста.

**Распределение изменений на МРТ в зависимости от возраста
(в процентах)**

Возраст	Изменения на МРТ					Нет изменений
	Орг. изм. гиппокампа	Очаговая дестр. коры	Киста орг.гenezа	Порэнцефалия	Микрогирия, лисэнцефалия	
Препуб	21.3	28.4	7.1	14.2	7.1	21.3
Пуберт	22.5	4.5	9	4.5	13.5	45.5

Сопоставления этих показателей выявляет, что при эпилепсии в детском возрасте несколько преобладает наличие изменений дисэмбриогенетического характера. Однако, такие дисэмбриогенезии как микрогирия, лисэнцефалия выявлялись чаще в группе больных пубертатного периода. Если сопоставить данные наличия и отсутствия признаков органических изменений по данным МРТ, то они более чем в 2 раза чаще выявляются в пубертатном периоде. И наконец, очень важный вопрос, который нами затрагивался и выше, это сопоставление изменений на МРТ и по другим показателям в подгруппе больных с наличием и отсутствием клинической трансформации эпилептических припадков на этапе перехода из детского в подростковый возраст.

Распределение изменений на МРТ в зависимости от типов пароксизмов

Эпил. парокс.	Типы прип.	Изменения на МРТ					Нет изменений
		Орг. изм. гиппокампа	Очаговая дестр. коры	Киста орг.гenezа	Порэнцефалия	Микрогирия, лисэнцефалия	

Без трансф.	ГП	2/33,3	-	-	-	-	4/66,7
	ПП	1/12,5	1/12,5	1/12,5	-	-	5/62,5
С трансф.	ГП	4/30,8	1/7,7	2/15,4	1/7,7	3/23,1	2/15,4
	ПП	4/44,4	1/11,1	1/11,1	-	1/11,1	2/22,2

Числитель - кол-во больных, знаменатель - проценты

Как видно из таблицы № 32 в группе больных с клинической трансформацией эпилептических припадков изменения на МРТ встречаются в 3 раза чаще, чем в группе больных без клинической трансформации эпилептических припадков. При этом основные различия, как видно из таблицы, касаются таких форм органических изменений, как кисты органического генеза, порэнцефалия, мигрогиррия и лисэнцефалия. Имеется тенденция к некоторому преобладанию органических изменений гиппокампа у больных с клинической трансформацией эпилептических припадков, а также при наличии генерализованных судорожных припадков в группе больных с трансформацией эпилептических припадков преобладание признаков очаговой деструкции коры. Иными словами, наряду со всей совокупностью вегетативных, электроэнцефалографических, клинических характеристик больных с наличием и отсутствием клинической трансформацией эпилептических припадков в пубертатном периоде еще одной их характеристикой является то, что в группе больных с клинической трансформацией эпилептических припадков отчетливо преобладают органические изменения со стороны головного мозга.

Глава 6. ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

До недавнего времени врачи имели относительно ограниченные терапевтические возможности для лечения эпилепсии.. Но за последние 10 лет выбор препаратов существенно расширился, а число их возможных комбинаций стало почти безграничным. Неизменными оказались стратегический приоритет - больной и цель - качество его жизни, а именно прекращение приступов с минимальными побочными эффектами противоэпилептической терапии. Продолжающиеся приступы негативно отражаются на когнитивных функциях и качестве жизни. Прекращение приступов позволяет уменьшить инвалидизацию и улучшить качество жизни больных.

При большом количестве работ, посвященных медикаментозному лечению эпилепсии, следует констатировать, что более 75% из 40 млн больных

эпилепсией не получают адекватного лечения, при этом качество жизни пациентов остается неудовлетворительным (35, 155, 167). В значительной степени такое положение объясняется недостаточной эффективностью доступных антиконвульсантов, либо необходимостью назначения высоких доз известных ПЭП и соответственно проявлением их дозозависимых побочных эффектов. Немалую роль играет и высокая стоимость современных противосудорожных препаратов (2, 26, 90, 129).

Следует отметить, что прежде чем назначить противоэпилептическое лечение, необходимо учесть ряд факторов, влияющих на эффективность проводимой терапии. Это психологические факторы: диагноз эпилепсии - шок для больного, т.к. может радикально повлиять на его жизнь, отсюда скептическое отношение относительно перспектив излечения, на что влияют сведения о длительности и возможных исходах лечения, влиянии ПЭП на качество его жизни. А также биологические факторы - возраст, масса тела, пол. В каждом возрастном периоде имеются особенности, которые необходимо учитывать при подборе АЭП.

Детский организм характеризуется более интенсивным метаболизмом, особенно у младенцев, что требует больших доз АЭП на килограмм массы тела. Большая «жидкость» организма обуславливает больший объем распределения препаратов, что в свою очередь может иметь аналогичное значение при подборе доз. Незрелость мозга - до 2 лет постнатального периода, а при задержке постнатального развития определяет ряд качественно иных физиологических характеристик, как то большая длительность потенциалов действия, более медленная активация K^+ -каналов, которые реполяризуют потенциалы действия и др. Имеет место не только снижение чувствительности ГАМК, но и парадоксальность ответа на ГАМКергическое воздействие - возбуждение (Avoli V., et al., 1988). S.Stache и соавт. Показали, что ГАМКергический механизм может вызывать пресинаптические вспышки и антидромные разряды. Этому способствует иная композиция ГАМКергических систем (Laurie D.J., 1992). Следующий этап - это подростковый возраст -

стадия возрастного развития, характеризующаяся особо бурным ростом и развитием эндокринной системы, что, несомненно, сказывается на течении эпилепсии. Быстрое увеличение массы тела может потребовать увеличение дозы АЭП, что часто не принимается во внимание врачом.

В пожилом и тем более старческом возрасте среди причин эпилепсии преобладают сосудистые и дегенеративные заболевания нервной системы, а также опухоли мозга, ЧМТ. Также в этом возрасте имеет место снижение скорости метаболизма АЭП и выведения их метаболитов, в связи, с чем дозы на килограмм массы тела должны быть ниже, чем у пациентов молодого и зрелого возраста (29).

На сегодняшний день имеется широкий арсенал противоэпилептических препаратов: барбитураты (фенобарбитал, гексамидин), бензодиазепины (седуксен, антелепсин), производные дибензазепина, вальпроаты и др. Назначение должно проводиться с учетом специфики воздействия антиэпилептического препарата на определенные варианты эпилепсии. Лечение должно быть индивидуальным в отношении каждого конкретного больного. Довольно часто выбор медикамента диктуется предшествующей терапией, но важным этапом является принятие решения о правомерности назначения ПЭП, который будет ведущим в лечении.

В последнее время широкое применение нашли препараты группы вальпроевой кислоты, т.к. они оказывают универсальное противосудорожное влияние на все звенья распространения эпилептической активности. Депакин проявляет антиэпилептическую активность в отношении практически всех видов приступов. Предполагается, что его основное действие имеет таламокортикальную направленность. Подобно барбитуратам и бензодиазепинам депакин потенцирует через ГАМКергическую систему постсинаптическое торможение. Кроме того, он снижает потенциал деполяризации, блокируя потенциалзависимые натриевые (а возможно, и кальциевые) каналы и поступление натрия внутрь клетки (Davis R., et al. 1994). Ингибирующие эффекты достигаются увеличением сродства лигандов к ГАМКергическим рецепторам

или путем повышения уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) - главного тормозного медиатора (Dean J.C. 1993).

В современной терапии эпилепсии вальпроаты широко используются при любых припадках. Опыт их применения свидетельствует о том, что вальпроат натрия (депакин) является препаратом абсолютного выбора в лечении большинства форм эпилепсии (46, 51). Принципиально важно, что при многих формах идиопатической эпилепсии он применяется преимущественно в виде монотерапии, у больных с другими формами - в качестве базового препарата при политерапии (3, 30, 46, 162). В последние годы появилось множество публикаций, свидетельствующих о высокой эффективности вальпроата натрия также в лечении симптоматических парциальных форм эпилепсии (Beydoun A., et al. 1997).

В связи с вышесказанным нами были выделены 30 пациентов, у которых произошла клиническая трансформация эпилептических припадков с переходом во вторично-генерализованные формы, и поэтому была пересмотрена клиническая тактика проводимой терапии. Критерием отбора больных была недостаточная эффективность проводимой противосудорожной терапии. Из этих 30 больных 12 получали монотерапию финлепсином, 8 - монотерапию бензоналом, 10 пациентов получали дуо- или тритерапию с финлепсином, бензоналом и в отдельных наблюдениях конвульсофином.

Учитывая широкий спектр действия депакина, было принято решение всех перевести на этот препарат. Перевод осуществлялся постепенно в течение 2-3 недель со снижением дозировки предыдущего препарата и наращиванием депакина вплоть до перехода на монотерапию депакином. Эффективность оценивалась клинически через 1 и 3 месяца после полного перехода пациентов на депакин. Клинические наблюдения показали, что в течение последних 2х месяцев припадки были полностью купированы у 18 больных, а у остальных 12 пациентов имели место от 1 до 3-х приступов в течение 2х месячного срока наблюдения. При этом лишь в 3-х наблюдениях сохранялся генерализованный характер припадков, тогда как в остальных 9 случаях вто-

рично-генерализованные пароксизмы трансформировались в парциальные приступы. Таким образом, клинический анализ показал хорошую эффективность перевода пациентов, страдающих эпилепсией пубертатного возраста из других противосудорожных препаратов на депакин. Расчет доз проводился исходя из массы тела, при этом суточная доза составила 20-30 мг на кг массы тела пациентов. Терапевтическая доза делилась на 2 равные дозы и назначалась 2 раза в сутки.

Учитывая клинический эффект мы проанализировали в сравнительном аспекте состояние ВНС, а также ЭЭГ до начала перехода на депакин и через 3 месяца.

Таблица № 33

Характеристика вегетативного тонуса на фоне лечения депакином

Состояние вне	Формы эпилепсии			
	ИЭ		СЭ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СТ	62,28±8,21	60,11±9,82	58,3±10,8	56,43±10,1
ПТ	37,72±10,4	39,89±10,0	41,71±11,02	43,57±11,72

Анализ функционального состояния ВНС (тонус, реактивность, обеспечение деятельности) больных с различными формами эпилепсии до лечения депакином и после проведенного лечения депакином показал, что по уровню всех вышеуказанных показателей между сравниваемыми группами имеются значительные различия. В частности, исследование состояния веге-

тативного тонуса как среди больных с ИЭ, так и среди больных с СЭ в подгруппе после проведенного депакином лечения выявило тенденцию к снижению явлений вегетативной симпатикотонии, которая выявлялась до лечения указанным препаратом.

Таблица № 34

Характеристика вегетативной реактивности в ходе лечения депакином

Реактивность	Формы эпилепсии			
	ИЭ		СЭ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Покой	84,7±1,32	80,31±1,85	82,2±0,88	79,15±0,8
Проба с реактивностью	-3,4±0,7	-5,3±0,4*	-2,9±0,6	-4,1±0,7*

Примечание: * p 0,05 различия достоверны до и после лечения в обеих группах

Исследование вегетативной реактивности среди больных с идиопатическими и симптоматическими формами эпилепсии по данным пробы Даныни-Ашнера также в сравниваемых подгруппах до лечения депакином и после перехода на указанный препарат выявил отчетливое статистических достоверное снижение показателей ЧСС после пробы с реактивностью и приближение их к возрастной норме. Снижение уровня гиперреактивности ЧСС на фоне приема депакина в пробе Даныни-Ашнера указывает на стабилизацию процессов симпатической активации, свойственной пациентам пубертатного возраста, страдающих эпилепсией.

Таблица № 35

Характеристика ВОД в ходе лечения депакином

ВОД	Формы эпилепсии			
	ИЭ		СЭ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения

Покой	ЧСС	80,7±1,13	-1,2(1,08%)	81,2±0,88	-0,2(0,2%)
	АД	110,5±2,5	-4,6(5,7%)	109,3±2,7	-0,7(0,6%)
Орто- проба	ЧСС	-	+13,8 (17,1%)*	+4.5 (3.9%)	+ 16,9 (20,8%)**
	АД	+4.3(4.6%)	+ 11,3 (10,2%)*	+2.8 (2.9%)	+ 10,7 (9,8%)**
Клино- проба	ЧСС	+4,1(3,4%)	+5,8 (7,2%)	+2 (1,7%)	+ 10,4 (12,8%)
	АД	+5,8 (5,3%)	+6,2(7,2%)	+1,2(1,3%)	+6,4 (5,9%)

Примечание: * p 0,05 различия достоверны до и после лечения в группе с ИЭ в орто-пробе.

** p 0,01 различия достоверны до и после лечения в группе с СЭ в орто-пробе.

Также мы сопоставили показатели вегетативного обеспечения деятельности по данным орто-клино-пробы больных с ИЭ и СЭ до и после лечения депакином (таблица № 35). Исходные показатели ЧСС и АД после проведенного лечения незначительно снизились (различия не достоверны). Однако, результаты лечения показали, что в группе пациентов с ИЭ после проведенного депакином лечения при орто-пробе наблюдается статистически достоверное увеличение показателей ЧСС и АД, что также указывает на стабилизацию процессов симпатической активации в отличие от указанных показателей до проведения лечения, когда явно выявлялась недостаточность ВОД. На фоне же клино-пробы статистически значимых различий в сравниваемых подгруппах выявлено не было.

В группе с СЭ также наблюдается статистически достоверное увеличение показателей ЧСС и АД при предъявлении орто-пробы в подгруппе пациентов после проведенного лечения. Необходимо отметить, что данная тенденция сохраняется и при предъявлении клино-пробы, чего не наблюдалось среди пациентов с ИЭ.

Таблица № 36

**Характеристика показателей ЭЭГ на фоне проведенного лечения
в расслабленном бодрствовании**

Показатели ЭЭГ	Формы эпилепсии			
	ИЭ		СЭ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Альфа-индекс	56,21 ±2,4	64,8+1,88	54,3+2,83	59,1+2,63
Аср	43,02±	40,04+1,82	46,1+1,80	41,7+1,62
Чср	9,26±0,18	9,8+0,17	9,01+0,13	9,12+0,11
ИМА	29,4±1,52	22,5+1,71*	32,8+2,25	28,4+1,87*
Аср	45,43+2,31	40,21+1,68	50,22+3,17	47,5+2,81
Чср	7,26+0,14	7,9+0,19	6,8+0,09	7,3+0,8
ИПА	7,07+0,88	4,1+0,81**	8,2±1,14	6,4+0,82**

Примечание: * p 0,05 различия достоверны до и после лечения в обеих группах по ИМА.
** p 0,01 различия достоверны до и после лечения по ИПА в обеих группах.

Исследование частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ больных с различными формами эпилепсии до лечения и после проведенного лечения депакином показали (Таблица.№ 36), что по альфа-индексу, ИМА и ИПА имеются значительные различия. А именно, по альфа-индексу выявляются статистически достоверные различия в сравниваемых подгруппах как среди пациентов с ИЭ, так и СЭ, хотя по средней А и Ч эти различия не носят достоверного характера. При этом средняя А альфа-ритма значительно снизилась, а средняя частота увеличилась после лечения депакином, что говорит о снижении процессов синхронизации биоэлектрической активности мозга на фоне приема вальпроевой кислоты. Что касается ИМА, то и он достоверно снижается после проведенного лечения. Такая же тенденция сохраняется в отношении средней А и Ч ИМА, т.е. наблюдается снижение средней А и увеличение средней Ч ИМА. В отношении ИПА необходимо отметить, что на фоне лечения депакином как в группе пациентов с ИЭ, так и с СЭ происходит достоверное его снижение.

Таблица № 37

Характеристика показателей ЭЭГ на фоне проведенного

лечения в пробе с гипервентиляцией

Показатели ЭЭГ	Формы эпилепсии			
	ИЭ		СЭ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Альфа-индекс	60,51±1,68	65,3±1,61	59,72±1,97	65,35±1,6
Аср	48,4±2,01	45,81±1,94	48,3±1,91	45,27±1,58
Чср	8,33±0,15	9,7±0,12	8,21±0,07	9,3±0,09
ИМА	31,28±1,35	25,3±1,64*	35,4±2,01	30,9±1,91*
Аср	47,12±2,05	45,17±1,52	55,13±2,74	48,4±2,75
Чср	7,01±0,13	7,9±0,18	6,6±0,08	7,1±0,8
ИПА	7,8±0,92	5,2±0,85*	9,1±1,01	6,22±0,91*

Примечание: * р 0,05 различия достоверны до и после лечения в обеих группах по ИМА,
** р 0,01 различия достоверны до и после лечения по ИПА в обеих группах.

В пробе с гипервентиляцией выявленные различия между формами эпилепсии до и после лечения депакином, в основном, сохранили ту же тенденцию почти, что по всем показателям (таблица № 37). Т.е. после лечения по уровню альфа-индекса, его средней А и Ч выявляется тенденция к снижению процессов синхронизации биоэлектрической активности в мозге. То же можно сказать о состоянии частотно-амплитудных характеристик ИМА и о самом индексе медленно-волновой активности. ИПА значительно снижается на фоне приема депакина.

Таким образом, проведенное нами исследования еще раз доказало, что вальпроаты, в частности депакин, являются препаратами широкого спектра действия и, следовательно, препаратами выбора при лечении эпилепсии подросткового возраста, особенно в тех случаях, когда во-первых, мономорфные припадки трансформируются в полиморфные, во вторых, когда имеется тенденция к переходу парциальных форм эпилептических припадков в генерализованные. Результаты нашего исследования подтвердили точку зрения о

том, что под влиянием вальпроатов происходит адекватная нормализация ЭЭГ и, поэтому, при лечении вальпроатами в типичных случаях достаточно для контроля эффективности проводимой терапии проводить ЭЭГ-контроль, не дожидаясь проведения дорогостоящих исследований концентрации препарата в сыворотке крови.

Кроме того, нами установлено, что под влиянием депакина происходит сдвиг электроэнцефалографического фона в сторону десинхронизации, что отражается в тенденции к снижению амплитуды и некоторому увеличению частоты фонового альфа-ритма, а также к снижению патологической реактивности ЭЭГ в ответ на пробу с гипервентиляцией. Наряду с этим, установлено, что под влиянием депакина существенно снижается индекс медленно-волновой активности, снижется её амплитуда и имеется тенденция к увеличению её частоты, что можно оценить как процесс десинхронизации, касающийся и патологических медленных волн.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия относится к одному из наиболее древних неврологических заболеваний и встречалась с достаточно стабильной частотой во все времена и у всех народностей. Не случайно и многие исторические личности страдали этим недугом. Это обусловлено тем, что генез эпилепсии обусловлен патологией глубинных биологических механизмов мозговой деятельности, которая связана с совокупностью множества факторов, включая генетические, конституциональные и внешнесредовые. Вопросы эпидемиологии эпилепсии в последние годы существенно уточняются и создается впечатление, что число больных эпилепсией растет. Но это ложное впечатление, можно лишь констатировать, что улучшилась обращаемость больных за помощью в связи с возросшим доверием к медицине. Это в свою очередь связано с улучшением диагностической и лечебной работы, появлением новых современных методов диагностики и эффективных противосудорожных средств. Кроме того,

лечением эпилепсии сейчас занимаются преимущественно неврологи, а не психиатры, что способствует преодолению известного ментального негативного настроения по отношению к психиатрическим учреждениям. По данным большинства исследователей, распространенность эпилепсии в популяции достигает 0,8%, но если отдельно взять детско-подростковое население, то эта цифра равна почти 2%.

Согласно определению ВОЗ «эпилепсия - это хроническое полиэтиологическое заболевание головного мозга, которое проявляется в зависимости от локализации патологического очага повторными судорогами, несудорожными и (или) психопатологическими проявлениями на фоне чрезмерных нейронных разрядов с развитием эмоциональных и психических расстройств». В этом определении достаточно детально отражены все нюансы этиопатогенеза и клиники заболевания.

Все этиологические факторы можно условно разделить на 2 большие группы: 1) генетические и перинатальные факторы, 2) экзогенные и приобретенные факторы.

Патогенез эпилепсии условно можно подразделить на системные и нейронные механизмы. В основе эпилепсии лежит формирование в мозгу эпилептического очага, который представляет собой группу функционально изолированных нейронов, генерирующих гиперсинхронные электрические разряды, распространение которых приводит к развитию припадка. Эпилептические очаги чаще всего формируются в образованиях старой и древней коры (гиппокамп, лимбическая кора, базальные отделы височной и лобной коры), которые имеют недостаточно развитые тормозные механизмы. Важную роль играет поражение височных долей и гиппокампа. Одним из компьютерно-томографических маркеров эпилепсии является склероз гиппокампа. При развитии припадка эпилептический разряд из очага распространяется по обычным физиологическим путям распространения возбуждения в мозгу. Это соседние структуры коры вокруг очага, через мозолистое тело в противоположное полушарие (симметричные участки), через ретикуло- кортикаль-

ные связи происходит охват ретикулярной формации среднего мозга (центры сознания и бодрствования) и ретикулярной формации таламуса, благодаря чему происходит вторичная генерализация эпилептического разряда на весь мозг. Клиническая форма припадка тесно связана с локализацией очага и глубиной его расположения. Поверхностные очаги чаще вовлекают в процесс соседние зоны коры, и припадки протекают по типу парциальных, чем глубже очаг, и чем он ближе к ретикулярной формации, тем чаще припадки протекают по типу генерализованных. Очаги расположенные близко к активирующей ретикулярной формации («центрэнцефалическая» локализация по У. Пенфилду) сопровождаются бессудорожными пароксизмами с потерей сознания (абсансы).

Судорожная готовность мозга зависит и от возраста. В детском возрасте она особенно высокая, что связано с незрелостью тормозных механизмов. Поэтому эпилепсия и судорожные синдромы у детей встречаются гораздо чаще, чем у взрослых.

Активность эпилептического процесса во многом зависит еще от одного фактора. Это текущее функциональное состояние мозга на протяжении цикла бодрствование-сон. Клинические наблюдения уже давно показали, что припадки у больных эпилепсией чаще развиваются ночью, во время сна, а в дневное время связаны преимущественно с состоянием расслабленного бодрствования. Современные нейрофизиологические исследования свидетельствуют о том, что эпилептическая активность на ЭЭГ активизируется в фазе медленного сна, особенно во II-III стадиях. В этот период в основном и наблюдаются ночные припадки. И наоборот, в фазе быстрого сна эпилептическая активность на ЭЭГ резко подавляется. В ситуации расслабленного бодрствования также выявлено усиление эпилептической активности, а при напряженном бодрствовании на ЭЭГ, наоборот, гиперсинхронные разряды становятся реже. Изучение системных механизмов этого явления показало, что структурами, подавляющими эпилептическую активность в состоянии бодрствования является активирующая ретикулярная формация, а в фазе быстрого сна, как было отмечено

выше - ретикулярные ядра варолиева моста, которые ответственны за быстрый сон. Усиление эпилептической активности в расслабленном бодрствовании и медленном сне обусловлено влиянием на эпилептический процесс синхронизирующих систем мозга, главным образом, таламо-кортикальной системы.

Проведенные нами исследования показали, что в подростковом возрасте на фоне текущих процессов нейроэндокринной и психо-вегетативной перестройки организма наблюдается явная тенденция к ухудшению течения эпилепсии с трансформацией эпилептических припадков, имевших место в детском возрасте в виде парциальных или парциально-генерализованных в генерализованные формы. Результаты наших исследований показали, что эта генерализация эпилептического процесса в подростковом возрасте четко связана с тенденцией к усилению процессов синхронизации, что отчетливо отражается в показателях ЭЭГ на фоне снижения тонуса систем восходящей неспецифической активации. Установлено, что эти сдвиги со стороны общего электроэнцефалографического фона сопровождаются параллельно усилением эпилептической пароксизмальной активности на ЭЭГ и увеличением представленности медленно-волновой активности. Хотя эта тенденция прослежена у всех больных эпилепсией на этапе перехода в подростковый возраст, однако, она была максимально выражена у тех больных, у которых клинически наблюдалась тенденция к трансформации эпилептического процесса с переходом в генерализованные формы эпилептических припадков и с развитием полиморфизма в клинических проявлениях самой эпилепсии и эпилептических припадков.

Таким образом, ЭЭГ исследования выявили, что пубертатная вегетативная и нейроэндокринная перестройка характеризуется усилением процессов патологической синхронизации на фоне ослабления восходящих неспецифических активирующих систем, что и приводит к усилению патологической синхронизации эпилептического очага с соответствующими проявлениями клинической трансформации.

Проведенные нами вегетологические исследования выявили, что пубертатная вегетативная перестройка организма характеризуется нарастанием симпатического ВТ, симпатической направленности ВР на фоне явной недостаточности ВОД. Результаты показали, что эти вегетативные сдвиги наиболее выражены именно в той группе пациентов, у которых наблюдалась клиническая трансформация эпилептических припадков.

Таким образом, еще одним фактором, с которым связано утяжеление течения эпилепсии в подростковом возрасте является фактор вегетативной и нейроэндокринной перестройки, который в группе больных с клинической трансформацией эпилептических припадков и ухудшением течения эпилепсии носит патологический характер.

Интересно отметить, что нейровизуализационные исследования, выявив в целом ожидаемые результаты о большей представленности органических изменений мозга у больных, страдающих СЭ, в то же время независимо от формы эпилепсии: симптоматическая или идиопатическая, показали, что клиническая трансформация эпилептических припадков и ухудшение течения эпилепсии на этапе перехода в подростковый возраст, чаще все же наблюдается при наличии органической недостаточности мозга и, в основном, эти органические церебральные дефекты носили дисэмбриогенетический характер.

Таким образом, еще одним фактором, приводящим к ухудшению течения заболевания в пубертатном возрасте, является органическая недостаточность мозга, т.е. органическая предрасположенность, на фоне которой ослабление механизмов восходящей неспецифической активации и нарастающая вегетативная и нейроэндокринная перестройка приводит к изменению течения эпилепсии и эпилептических припадков в негативном направлении.

Основными принципами лечения эпилепсии являются монотерапия, длительность и непрерывность. Монотерапия необходима поскольку комбинация противосудорожных препаратов не усиливает взаимный эффект друг друга, но потенцирует токсические свойства используемых препаратов. По-

этому идеальной ситуацией является индивидуальный подбор одного препарата для каждого больного. Но при этом надо учитывать широту спектра действия антиконвульсантов с учетом полиморфизма эпилептических припадков у данного больного. Следующий принцип это длительность. Критериями для отмены противосудорожной терапии являются отсутствие припадков в течение последних 3 лет, стабильный регресс эпилептических изменений на ЭЭГ и отсутствие отклонений в психике в течение всего этого периода. Только в этом случае решается вопрос об отмене противосудорожной терапии постепенно в течение последующего четвертого года. Справедливости ради надо отметить, что больных, которым с учетом этих критериев можно отменить лечение, крайне мало. Весь период лечения прием противосудорожных средств должен быть непрерывным. Перерывы в лечении крайне опасны прежде всего возможностью развития эпилептического статуса.

Основными церебральными «мишенями» воздействия антиконвульсантов являются мембранные механизмы электрогенеза (натриевые каналы), нейромедиаторный обмен (ГАМК), таламические генерализующие системы и механизмы противэпилептической защиты. Однако при этом следует отметить, что различные виды противосудорожных препаратов избирательно влияют на те или иные церебральные механизмы эпилептического процесса. По-видимому этим обусловлено то обстоятельство, что разные противосудорожные препараты избирательно эффективны только при тех или иных видах припадков. В целом подбор противосудорожных препаратов при различных формах припадков в основном базируется на эмпирическом опыте. С учетом этого можно перечислить основные препараты выбора при различных формах эпилептических припадков. Для тонико-клонических припадков это фенобарбитал, депакин, финлепсин, дифенин, бензонал. Для миоклонических припадков это депакин, клоназепам, бензодиазепины. Для типичных абсансов - этосуксимид и депакин. Атипичные абсансы: депакин, клоназепам, бензодиазепины. Простые парциальные припадки: финлепсин, депакин, бензонал. Комплексные парциальные припадки: депакин, клоназепам, финлепсин.

Вторично-генерализованные припадки: финлепсин, депакин, дифенин, клоназепам, фенобарбитал. Как видно из данного перечня во всех списках наиболее эффективных препаратов фигурирует депакин. Чем объясняется такая широта спектра действия данного препарата? Это обусловлено механизмами его действия. Если сопоставить механизм противоэпилептического действия финлепсина и депакина, то для первого они складываются в основном из блокирования натриевых каналов мембран нейронов и блокирования таламических механизмов генерализации эпилептической активности. Для депакина же помимо этого характерно усиление процессов ГАМК-эргического торможения в мозгу, подавление высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров и возможное влияние на генетические механизмы электрогенеза. Помимо этого в отличие от многих других препаратов вольпроаты не оказывают угнетающего влияния на интеллектуальную сферу, что очень важно в детском и пожилом возрасте, обладают незначительным лекарственным взаимодействием, что облегчает переход с вольпроатов на другой препарат и обратно. Последнее обстоятельство крайне важно при назначении противосудорожной терапии в общей врачебной практике. Следует отметить еще одно очень важное обстоятельство - это широкая возможность объективного ЭЭГ-контроля эффективности проводимой терапии при лечении вольпроатами. Дело в том, что при лечении депакином прослеживается четкая корреляция между регрессом эпилептических элементов на ЭЭГ и клиническим эффектом. При лечении финлепсином подобной корреляции нет, ЭЭГ часто остается, не смотря на наличие клинического эффекта, стойко измененной, а в ряде случаев отмечается парадоксальная реакция - состояние больного улучшается, а на ЭЭГ эпилептическая активность нарастает. Другими словами здесь приходится ориентироваться лишь на клинику и данные концентрации препарата в плазме крови больного. Последний показатель является весьма относительным и не может быть информативным для прогноза эффективности лечения.

Результаты проведенного нами лечения препаратом депакин у 30 пациентов, у которых при переходе из детского в подростковый возраст происходило значительное ухудшение течения заболевания и генерализация эпилептических припадков и которые ранее безуспешно лечились другими ПЭП в рамках монотерапии карбамазепином или дуо- и тритерапии с добавлением барбитуратов и препаратов из других групп показало, что перевод на монотерапию депакином оказывается достаточно эффективной мерой, которая в большинстве случаев приводит к значительному регрессу или купированию эпилептических припадков на фоне 2-х месячного лечения. При этом наши данные подтвердили исследования других авторов, что под влиянием депакина происходит нормализация ЭЭГ с регрессом эпилептической активности и нормализации, в целом, фоновой электроактивности. Причем, показано, что эта тенденция к нормализации касается и результатов ЭЭГ исследования на фоне пробы с гипервентиляцией. Однако, удивительным оказался вегетостабилизирующий эффект депакина. Нами получены данные, что на фоне лечения улучшение в отношении самой эпилепсии происходит значительная стабилизация всех проявлений СВД, который характерен для пубертатного возраста и, особенно, характерен для больных эпилепсией подростков, у которых имелась тенденция к трансформации эпилептического процесса. Таким образом, назначая депакин, мы достигаем сразу двух целей, т.е. лечение основного заболевания и коррекция имеющихся патологических сдвигов со стороны систем вегетативной регуляции.

В заключении необходимо отметить, что эпилепсия является сложным полифакторным заболеванием и помимо различных экзогенных факторов на течение заболевания оказывает влияние целый ряд эндогенных факторов, включая гормональные и вегетологические перестройки организма. Наши исследования затронули один из таких этапов жизни - это пубертатный этап, и результаты показали, что тут имеется целый ряд факторов, которые оказывают влияние на течение заболевания. Но в то же время есть реальные пути влияния на эти факторы и улучшения качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. На этапе перехода из детского в подростковый возраст у большинства больных происходит ухудшение течения заболевания в виде учащения эпилептических припадков и клинической трансформации с тенденцией к переходу парциальных и парциально-генерализованных припадков в генерализованные и полиморфные формы.
2. Одним из механизмов клинической трансформации эпилептического процесса в пубертатном возрасте является усиление процессов патологической синхронизации биоэлектрической активности мозга на фоне ослабления механизмов восходящей неспецифической активации.
3. У больных с клинической трансформацией эпилептического процесса в сторону учащения и генерализации припадков, трансформации их в генерализованные формы наблюдается достоверно более выраженные проявления вегетативной симпатикотонии, симпатической направленности ВР и

недостаточности ВОД по сравнению с группой пациентов, у которых клиническая трансформация эпилептического процесса не наблюдалось

4. Перевод пациентов пубертатного возраста с развитием тенденции к ухудшению течения эпилептического процесса в случае безуспешности других ПЭП на депакин является патогенетически обоснованным и приводит не только к электроклиническому, но и к вегето-стабилизирующему эффекту.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов, страдающих эпилепсией в пубертатном возрасте, в случае ухудшения течения заболевания следует тщательно обследовать с использованием электроэнцефалографических, вегетологических и ставит вопрос о необходимости пересмотра проводимой лечебной тактики и выбора противосудорожного препарата.
2. Перевод больных с фармакорезистентностью в пубертатном возрасте на фоне ухудшения течения эпилептического процесса с других препаратов на депакин дает нам двойной эффект: во-первых - это клиническое улучшение, во вторых - нормализующее влияние препарата на те вегетативные нарушения, которые имеют место в проведенных наблюдениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян Г.Н., Рыжова М.Б., Бадалян О.Л. - Применение антиоксиданта 3-оксипиридина в комбинированной патогенетической терапии больных парциальными эпилепсиями, ЖНИП им. С.С.Корсакова, № 6, 2005, С 21-25
2. Алиханов А.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С, Демушкина А.А. - Роландическая эпилепсия и корковая дисплазия: «псевдоформа» или спорадическая ассоциация?, ЖНИП им. С.С.Корсакова, Т 102 № 6, 2002 г., С. 61-63
3. Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю. - Нейрогормональные нарушения при эпилепсии и их гормональная коррекция, Сов.Медицина, 1989, № 10, С 49-51
4. Биниарушвилли Р.Т., Вейн А.М., Рахимджанов А.Р., Гафуров Б.Г. - Эпилепсия и функциональные состояния мозга, Ташкент, Медицина, 1986 г.
5. Болдырев А.И. - Парциальные расстройства сознания при эпилепсии, ЖНИП им.С.С.Корвакова, № 7, 1998, Т 98, С 9-11
6. Болдырев А.И. - Психические особенности больных эпилепсией, М., «Медицина», 2000, С. 370
7. Вейн А.М. - Синдром вегетативной дистонии, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 10,1989, С 13-17
8. Вейн А.М., Фишман М.Н., Биниауришвили И.В. - Состояние неспецифических систем мозга при поражениях глубинных структур, Физиология человека, 1982, Т 82, № 7, С 55-60
9. Власов П.Н. - Современные аспекты эпилептологии: обозрение по материалам журнала «Epilepsia» за 2001 г., № 5, 2002, С59-63
10. Воробьева О.В., Вейн А.М. - Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний, ЖНИП, 1999, 99: 12, 8-12

11. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Осирова О.В. и др. - Эволюция эпилепсии: причины и следствие, Вестник эпилептологии, № 2 (03), 2004., С 11-14
12. Гафуров Б.Г. - Применение карбамазепина (финлепсина) в неврологической практике, Неврология, № 4, 2002, С 126
13. Гафуров Б.Г. - Лечение эпилепсии, Ташкент, 1995, С 16
14. Гафуров Б.Г. - ЭЭГ в практике невропатолога, методические рекомендации, Ташкент, 1989, С 63
15. Герасимова М.М. - Нервные болезни, Тверь, 2000, С 507
16. Гехт А.Б. - Эпилепсия у пожилых, ЖНИП им. С.С.Корсакова, №11, 2005, С 66-67
17. Громов С.А., Ким К.Б. - Конвулекс и его место в терапии эпилепсии оригинальными вальпроатами, ЖНИП им. С.С.Корсакова, Т 102, № 9, 2002, С 18-21
18. Громов С.А. - Контролируемая эпилепсия (классификация, диагностика, клиника, прекращение лечения), Неврологический журнал, № 3, 2002, С 41-44
19. Громов С.А., Хоршев С.К., Михайлов В.А. - Оптимизация терапии эпилепсии финлепсином, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 9, 2000, Т 100, С 32-35
20. Громов С.А., Хоршев С.К. - Оптимизация монотерапии эпилепсии (клинико-фармакологическое исследование), ЖНИП № 7, 1997, Т 97, С. 31-35
21. Громов С.А., Хоршев С.К., Поляков Ю.И., Громова Л.Т. - Клинико-биохимическое исследование при эпилепсии, ЖНИП им.С.С.Корсакова, Т 97 № 9, 1997 г., С. 46-49
22. Гусев Е.И., Белоусов ЮБ., Гехт А.Б. - Лечение эпилепсии - рациональное дозирование антиконвульсантов, Санкт-Петербург, 1999.

23. Деменко В.Д., Зинченко Е.К., Экзархова А.И., и др. - Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца), Материалы междунар. Научно-практической конференции «Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых», - Донецк - Святогорск, 2003, С 260-262.
24. Дрепа О.И. - Эпилепсия у лиц мужского пола в пубертатном периоде, Дисс. Канд. мед. Наук Москва, 1999 г.
25. Дубенко А.Е., Литовченко Т.А. - Концепция патогенетической терапии эпилепсии восстанавливающими энергетический обмен препаратами, ЖНИП им. С.С.Корсакова, Т 102 № 7, 2002 г., С. 25-31
26. Евтушенко С.К., Острополец С.С. - Вегетососудистая дистония с синкопальными приступами и ее соотношение с эпилепсией у детей и подростков, ЖНИП им. С.С.Корсакова, № 5, 1993, Т 93, С 37-39
27. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. - Система описания и классификации электроэнцефалограмм человека, М., Наука, 1984, С 19
28. Жирмунская Е.А. - Эпилептическая «судорожная» активность мозга, ЖНИП им. С.С.Корсакова № 7, 1997 Т 97 С. 4-7
29. Зенков Л.Р. - Взаимодействие противосудорожных лекарств, Неврологический журнал, № 2, 1999, С 4-11
30. Зенков Л.Р. - Вальпроаты в современном лечении эпилепсии Русс. Мед. Журнал, 2000, 8: 15-16, 647-651
31. Зенков Л.Р. - Восточно-европейская конференция «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология», (Гурзуф, 1-6 октября 1999), Неврологический журнал, № 2, 2000, С 61-63
32. Зенков Л.Р. - Место вальпроатов в современном лечении эпилепсии, Неврологический журнал, № 3, 2002, С31-33
33. Зенков Л.Р. - Некурабельные эпилепсии, Неврологический журнал, № 4, 2001, С 4-12
34. Зенков Л.Р. - Применение депакина-хроно при фокальной эпилепсии, Неврологический журнал, Т 7, № 6, 2002, С40-44

35. Зенков Л.Р. - Клиническая электроэнцефалография с элементами эпиптологии, М., Мед-пресс, 2004
36. Исакова З.В. - Диагностика недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла// Мат-лы XXI научной сессии НИИ акуш.гинеко. - 1992, С 78-81
37. Калинина Л.В., Петрухин А.С., Величко М.А., и др. - Финлепсин-ретард в лечении парциальных форм эпилепсии у детей. Оценка эффективности и безопасности, Неврологический журнал, № 4, 2000, С 43-45
38. Каркамадзе Г.А., Семенова Н.Ю., Шевковский В.И., и др. - Височная эпилепсия с идеаторными припадками, Неврологический журнал, № 5, 2001, С 18-20
39. Карлов В.А. - Депакин-хроно при труднокурабельной эпилепсии, Врач, 1993, 8: С 26-27
40. Карлов В.А., Андреева О.В. - Динамика профиля личности и когнитивных функций при лечении парциальной эпилепсии финлепсином, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 6, 2001, Т 101, С 3-6
41. Карлов В.А., Андреева О.В. - Редкие формы фотозависимой рефлекторной эпилепсии, Неврологический журнал, № 1, 2002, С 20-25
42. Карлов В.А., Бондарева И.Б., Андреева О.В. - Оптимизация дозирования препаратов финлепсин и финлепсин-ретард у больных парциальной эпилепсией на основе популяционного моделирования и лекарственного мониторинга, ЖНИП им. С.С.Корсакова, Т 102 № 6, 2002 г., С. 15-20
43. Карлов В.А., Власов П.Н., Овнатанов Б.С. - Фотосенситивная эпилепсия ЖНИП им. С.С.Корсакова, № 7, 1997, Т 97, С. 17-21
44. Карлов В.А., Власов П.Н., Хабибова А.О. - Депакин 300 и депакин-хроно в терапии эпилепсии, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 10, 99, Т 99, С. 20-25
45. Карлов В.А. - Детская эпилептология как инструмент познания развивающегося мозга, ЖНИП им. С.С.Корсакова, Т 102 № 5, 2002 г. С. 4-5

46. Карлов В.А. - Диагностика и лечение эпилепсии у детей, Под ред. Темина П.А. и Никаноровой М.Ю., М., Можайск-Терра, 1997, С 656
47. Карлов В.А., Жигалин В.И., Калашников Ю.Д., и др. - Нестандартное решение в случае эпилептического статуса, Неврологический журнал, № 1, 2003, Т 8, С 20-24
48. Карлов В.А., Петрухин А.С. - Эпилепсия у подростков, ЖНИП им. С.С.Корсакова, Т 102 № 9, 2002 г., С.
49. Карлов В.А. - Современная концепция лечения эпилепсии, ЖНИП им. С.С.Корсакова, № 5, 99, Т 99, С 4-7
50. Карлов В.А. - Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 8, 2004, С 28-34
51. Карлов В.А. - Эпилепсия как клиническая нейрофизиологическая проблема, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 9, 2000, С 7-15
52. Карлов В.А. - Эффективность депакина при терапевтически резистентной эпилепсии, ЖНИП им. С.С.Корсакова, № 1, 93, Т 93, С 33-36
53. Ковеленова М.В., Рожков В.П., Гузева В.И. - Диагностическое значение ЭЭГ сна у детей с фебрильными судорогами, ЖНИП им.С.С.Корсакова, Т 102 № 2, 2002 г., С.45-50
54. Корабельникова Е.А., Калинина Л.В., Голубев В.Л. - Эпилепсия и сновидения у детей, ЖНИП им.С.С.Корсакова, Т 97 № 1, 1997 г., С. 5-7
55. Крыжановский Г.Н., Глебов Р.Н. - Гормоны и эпилептическая активность, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 6, 1984, Т 84, С 930-937
56. Кудрявцева Е.П., Воробьева О.В., Вейн А.М. - Наследственные ЭЭГ - паттерны, имеющие связь с эпилепсией, ЖНИП им.С.С.Корсакова, №12, 2001, Т 101, С 61-65
57. Курочкин, А.А., Аникин В.В., Иванова Е.В. - Нейроциркуляторная дистония, Педиатрия, М., № 2, 2003 г.
58. Макаров А.Ю., Садыкова Е.А., Киселев В.Н. - Посттравматическая эпилепсия: диагностика и клинические варианты, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 6, 2001, Т 101, С 7-11

59. МаксUTOва Э.А., ЖелеЗнова Е.В., Соколова Л.В. - Опыт применения конвулекса у больных эпилепсией с аффективными нарушениями и без них, ЖНИП им. С.С.Корсакова, Т 102 № 9, 2002 г., С. 50-51
60. Манасян Н.Т. - Показатели функции иммунной системы и гематологические сдвиги до и после эпилептического припадка, ЖНИП им.С.С. Корсакова, Т 96 № 6, 1996 г., С. 84-85
61. Мельникова Т.С., МаксUTOва ЭЛ., Хесин Е.И. - Нейрофизиологическая характеристика больных эпилепсией с аффективными расстройствами, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 6, 2001, Т 101, С34-38
62. Михелашвилли Н.А. - Эпилепсия: вопросы и ответы, Под ред.Дж. Зандер, Харт И.М., Лондон, 1999, С 184 (Eds J.W.Sander, Y.M.Hart: London: Merit Publishing International., 1999, 184 p), Неврологический журнал, № 3, 2000, С 57-64
63. Морозова М.А., Калинина Л.В. - Возрастная динамика височной эпилепсии у детей ЖНИП им. С.С.Корсакова Т 103, № 3 2003 г. С. 9.
64. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Петрухин А.С., Юхалина Н.С., Гаман О.В. - Диагностические критерии синдрома атипичной доброкачественной парциальной эпилепсии детского возраста, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 1, 2001, Т 101, С 13-21
65. Мухин К.Ю., Евграфов О.В., Петрухин А.С, Хомяков С.П. - Генетические аспекты юношеской миоклонической эпилепсии, ЖНИП им. С.С.Корсакова, № 7, 1998, Т 98, С 48
66. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. - Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия, Москва, Арт-Бизнес-Центр, 2000 г.
67. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рогова Е.Ю., Тиляя С.В. - Дифференциальная диагностика двух синдромов прогрессирующей миоклонусэпилепсии, ЖНИП им.С.С.Корсакова, Т 102 № 2, 2002 г., С. 16
68. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. - Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии ЖНИП им.С.С.Корсакова № 7,1997, Т 97 С.26-30

69. Мухин К.Ю., Темин П.А., Никанорова М.Ю. - Эпилепсия с миоклоническими абсансами, ЖНИП им.С.С.Корсакова, Т 96 № 2, 1996 г., С.79-82
70. Мякотных В.С. - К вопросу о продолжительности противоэпилептического лечения, ЖНИП им.С.С.Корсакова, Т 96 № 2, 1996 г., С.30-33
71. Никанорова М.Ю., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. - Парциальные эпилепсии раннего детского возраста: клинические проявления, особенности течения, прогноз, Неврологический журнал, № 6, 2001, Т 6, С 38-41
72. Никанорова М.Ю., Ермаков А.Ю. - Сравнительная эффективность депакина и финлепсина в лечении симптоматических парциальных эпилепсии у детей, Неврологический журнал, № 4, 2001, С 50-52
73. Никитин С.С. - Транскраниальная магнитная стимуляция в исследовании эпилепсии, ЖНИП им.С.С.Корсакова, Т 103, № 1 2003 г. С. 61
74. Овсянникова Н.В., Литовченко Т.А., Шевченко Л.М. - Возрастные аспекты эпилепсии, Экспериментальная и клиническая медицина, Харьков, 2000, № 4, С 64-66
75. Овчарек К. - Личностные различия пациентов с псевдоэпилептическими психогенными и эпилептическими приступами, Неврологический журнал, № 2, 2001, С 20-22
76. Озерецковский С.Д. - Депрессивные состояния при эпилепсии у подростков, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 4, 1998, Т 98, С 37-39
77. Перунова Н.Ю., Сорокова Е.В., Шершевер А.С. - Опыт применения ламиктала для лечения больных резистентной эпилепсией в амбулаторных условиях, ЖНИП им. С.С.Корсакова, Т 103, № 1 2003 г. С. 30.
78. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Воронкова К.В., Пылаева О.А. - Особенности эпилепсии у детей и подростков, ЖНИП им. С.С.Корсакова, № 11, 2005, С 65-66
79. Петрухин А.С., Мухин К.Ю. - Депакин (вальпроат натрия) в лечении эпилепсии у детей и подростков: эффективность и переносимость, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 6, 2001, Т 101, С 20-27

80. Петрухин А.С. - Эпилептология детского возраста, Руководство для врачей, Москва, Медицина, 2000 г.
81. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Медведев М.И. - Основные принципы диагностики и лечения эпилепсии у детей и подростков, РМЖ, «Современная психиатрия» №5, 1998, С 12-16
82. Под ред. Вейна А.М. - Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение, М., Медицинское информационное агентство, 2003, С 752
83. Полунина В.В. - Влияние антиэпилептических препаратов на половое и физическое развитие детей и подростков, больных эпилепсией, Автореф. Дисс. К.м.н., Москва, 1998 г.
84. Раевский К.С., Авакян Г.Н., Кудрин В.С., Нестерова С.И., Гусев Е.И. - Особенности нейротрансмиттерного пула в спинномозговой жидкости больных эпилепсией, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 6, 2001, Т 101, С39-41
85. Садыкова Г.К., Абдумавлянова Н.А., Мансуров И.И. - Патогенетическая терапия последствий закрытых ЧМТ со вторичной генерализованной эпилепсией у детей, Неврология, № 3(7), 2000, С 58-59
86. Сорокина Н.Д., Селецкий Г.В. - Нарушения речевых и образных функций у детей с эпилепсией при преимущественном поражении правого или левого полушарий головного мозга, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 3, 99, Т 99, С 7-11
87. Спириин А.Л., Аничков А.Д., Можаяев СВ., Мелючева Л.А., Рудас М.С., Плотникова И.В. - Диагностика и лечение резистентных височных эпилепсии, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 6, 2001, Т 101, С 15-19
88. Старых Е.В., Федин А.И. - Использование нормобарической гипоксии при лечении эпилепсии, ЖНИП им. С.С.Корсакова, Т 102 № 1, 2002 г., С. 46-48
89. Сумеркина М.Л. - Эпилептический синдром при ДЦП, ЖНИП им. С.С.Корсакова, Т 97 № 1, 1997 г., С. 8-12

90. Тойтман Л.Л., Тойтман О.Л. - Некоторые факторы прогредиентности течения эпилепсии (по данным эпидемиологического обследования), ЖНИП им. С.С.Корсакова, Т 102 № 6, 2002 г., С. 43-45
91. Трошин В.Д., Гуслов А.В., Кравцов Ю.И., Максutow А.Д. - Эпилепсия детей и подростков, Нижний Новгород, НГМА, 2002, С 312
92. Трошин В.Д., Густив А.В., Кравцов Ю.И., Максutow А.Д. - Эпилепсия детей и подростков, Нижний Новгород, 2002г.
93. Харламов Д.А., Зенков Л.Р., Сарапулова А.А., Айвазян С.О., Притыко А.Г. - Ламотриджин в лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей, Неврологический журнал, Т 8, № 4, 2003, С 30-35
94. Холин А.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Ильина Е.С. - Электроэнцефалографические характеристики синдрома Веста, ЖНИП им.С.С. Корсакова, Т 102 № 5, 2002 г., С. 40-44
95. Хомякова С.П., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Алиханов А.А. - Диагностика и лечение роландической эпилепсии, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 3, 99, Т 99, С 16-21
96. Черняк З.В. - Методы нейровизуализации в диагностике эпилепсии: обзор по материалам журнала «Epilepsia» за 1998-2000 гг., Неврологический журнал, № 4, 2001, С59-63
97. Яцук С.Л., Извиленова Г.А., Скулябин Д.И., Дамбинова С.А. - Применение клинико-биохимического набора «Эпитест» у детей с эпилепсией, ЖНИП им.С.С.Корсакова, № 10, 99, Т 99, С. 34-36
98. Aicardi J. - Epilepsy in children. New York: Raven Press 1994
99. Baker G.A. - Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. Epilepsia 2001; 42: Suppl 3: 66-69
100. Bartolomei F. et al. Comparative clinical and EEG study of juvenile and childhood absence epilepsies. Epilepsia 1995; 36: suppl 3: 75
101. Battino D., Croci D., Rossini A. et al. Serum carbamazepine concentrations in elderly patients: a case-matched pharmacokinetic evaluation based on therapeutic drug monitoring data. Epilepsia 2003; 44: 7: 923-929

102. Bazil C.W., Walezak T.S. - Effects of sleep and stage on epileptic and non-epileptic seizures// *Epilepsia*, 1997, Vol 38, P 56-62
103. Beghi E., Garattini I., Ricci E. et al. EPICOS Group Direct cost of medical management of epilepsy among adults in Italy: a prospective cost-of-illness study (EPICOS). *Epilepsia* 2004; 45:2: 171-178
104. Bell W.L., Walezak T.S., Shin C. et al., Painful generalized clonic and tonic-clonic seizures with retained consciousness// *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997, Vol 63, P 792-795
105. Bendadis S.R., Tatum W.O. - Advances in the treatment of epilepsy// *Am. Fam. Physician*. - 2001. - Vol. 64. - p 91-98
106. Benna P., Montalenti E., Imperiale D., Rovera A. - Modification of seizure semiology during add-on therapy in partial epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41: Suppl 8: 124
107. Berg A.T., Langfitt J., Shinnar S. et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003; 60: 186-190
108. Bergey G.K. - Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004; 63: 10: Suppl 4: 40-48
109. Besag F.M. - Behavioral effect of the new anticonvulsants // *Drug Saf.* - 2001. - Vol.24. - P 513-536
110. Boling W., Andermann F., Reutens D. et al. Surgery for temporal lobe epilepsy in older patients. *J. Neurosurg* 2001; 95: 2: 242-248
111. Brodie M.J., French J.A. - Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323-329
112. Burett C., Richens A. - Epilepsy and pregnancy: report an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res* 2003; 52: 147-187
113. Buzan R.D., Firestone D., Thomas M., Dubovsky S.L. - Valproate-associated pancreatitis and cholecystitis in six mentally retarded adults. *J Clin Psychiat* 1995; 56: 529-532
114. Dean J.C. - Valproate. In: *The treatment of epilepsy*. Ed. E. Wyllie. 1993; 915-922

115. Delorenz R.J., Jarhette J.K., Towne A.R., *Epilepsia*, 1999; 164-169
116. Deskers C.L.P. Overtreatment in adults with epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 52: 43-52
117. Deskers C.L.P., Genton P., Sills G.J., Schmidt D. - Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53:1-17
118. Devinsky O. et al. Frontal function in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiat Neuro psychol Behav Neurol* 1997; 10: 4: 243-246
119. Dittrich C. Diener W., Hfhn A., Pistohl J., and all. - Bening course in 68 patients with epilepsy initially simulating Lennox syndrome - Pseudo-Lennox-Syndrom. *Epilepsia*, 1999, 40:2:168
120. Dlugos D.J., Sammel M.D., Strom B.L., Farrar J.T. - Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 2259-2264
121. Doose H., *Epilepsien im Kindes und jugendalter.*, Hamburg, 1995; 209-218
122. Doose Y. - Myoclonic astatic epilepsy of early childhood. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eds. J. Roger, V. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey 1992; 103-114
123. Dulac O., Bulteau C., Pedersen S. - The Challenges of epilepsy in children // *Epilepsia* - 1997., Vol 38, Suppl 2., P 14
124. Elger C.E. - Pharmacoresistance: Modern concert and basic data derived from human brain tissue. *Epilepsia* 2003; 44: Suppl 5: 9-15
125. Fuerst D., Shah J., Shah A., Watson C. - Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. *Ann Neurol* 2003; 53: 413-416
126. Ciliam F. - Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58:Suppl 5: S 9-20
127. Goyal M., Wiznitzer M. et al. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysthythmif in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2004; 19:8:588-591
128. Guerrini R., Belmonte A., Centon P. - Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children, *Epilepsia*, 1998: 39: Suppl 3:2-10

129. Hagemann G., Bruehl C., Lutrenberg M. et al. *Epilepsia*, 1998, 39, 339-348
130. Hirsch E., Borodia M.F. - Is there a risk of paradoxical seizure aggravation with valproate? *Epilepsia* 2000; 41 :Suppl Florence 141
131. Jandover M.D. - *Tpilepsy Foundation of America: Epilepsy: A Report to the Nation.* - Epilepsy Foundation of America, 1999.
132. Kodama K.M. - *Seishin Shinkeigaku Zasshi*: 1992, 94 (1), P 26-57
133. Kotagal P., Arunkumar G. - Lateral Frontal lobe seizures//*Epilepsia*, 1998, Vol 39, Suppl. 4, P 62-68
134. Kotsopoulos I.A., Evers S.M., Ament A.J. et al. The costs of epilepsy in three different populations of patients with epilepsy. *Epilepsia Res* 2003; 54: 2-3: 131-140
135. Kotsopoulos L.A., van Merode T., Kessels F.G. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43: 11: 1402-1409
136. Kuzniecky R., Ho S., Pan J. et al. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine and gabapentin in healthy adults // *Ibid.* - 2002. - Vol. 58.-P 368-372
137. Kwan P., Brodie M.J. - Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: Suppl 4: 2-12
138. Kwan P., Brodie M.J. - Early identification of refractory epilepsy. *New Engl J Med* 2000; 342: 314-319
139. Kwan P., Brodie M.J. - Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizures* 2002; 11: 77-84
140. Langfitt J., Wiebe S. - Cost-effectiveness of epilepsy therapy: how should treatment effects be measured? *Epilepsia* 2002; 43: Suppl 4: 17-24
141. Leonardy M., Ustun T.B. - The global burden of epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: Suppl 6: 21-25
142. Loscher W. - Multidrug transport proteins and AEDs. *Epilepsia* 2004; 45: Suppl 3: 18
143. Lowenstein D.M., Bleck T., MacDonald R.L. - *Epilepsia*, 1999; 40: 120-122

144. Luscher W., Potschka H. - Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 301. P 7-14
145. Malmgren K., Flink R., Guekht A.B. et al. ILAE Commission of European Affairs, Subcommittee on European Guidelines. The provision of epilepsy care across Europe. *Epilepsia* 2003; 44:5: 727-731
146. Meador K.J. - Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy *Neurology* 2002; 58: 8: Suppl 5: S 21-26
147. Meencke H.J. - *Epilepsia*, 1999;40:2: 74
148. Meencke H.J., Janz D. - *Epilepsia*, 1984, 25: 8-21
149. Mohanraj R., Brodie M.J. - Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizures* 2003; 12:413-443
150. Mohanraj R., Brodie M.J. - Predicting outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: Suppl 9: 15-16
151. New epileptic drugs. From discovery to practical use. Clinical directions for the future// *Epilepsia*, 1996, Vol. 47, Suppl. 6
152. Obeid T. *J Neurol* 1994; 241: 8: 487-491
153. Ormrod D., McClellan K. - Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy. *Paediatric Drugs* 2001; 3:4:293-319
154. Parra J., Augustijn P., Ceerts Y. et al, Classification of Epileptic seizures: a comparison of two systems// *Epilepsia*, 2001, Vol 42,P476-482
155. Peltier B., Hurtevent P., Trehan G., // *J. Radiol.*, 2005, Jan; 86 (1): 69-75
156. Perucca E. - *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 191 -204
157. Perucca E. - Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanism. *Epilepsy Res* 2002; 52: 25-34
158. Privitera M.D., Brodie M.J., et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107:3: 165-175
159. Rogen J., Davret C, Bureau M. et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London; J.Libbey 1992

160. Sander J.W.A.S., Shorvon S.D. - Epidemiology of the epilepsies *J.Neurol Neurosurg. Psychiat.* 1996; 61:433-443
161. Spenser S.S., *Epilepsia*, 1998,38:114-119
162. Sutula T.P., Hagen J., Pitcanen A. - Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 189-195
163. Tomson T., Johannessen S.I. - *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 697-705
164. Walker M.C. - Pro-epileptic action of GABAergic drugs. 5th European Congress on Epileptology. Madrid 6-10 October 2002. *Epilepsia* 2002; 43: suppl 8: 10
165. Wheless J.W., Neto W., Wang S. - Topiramate, carbamazepine and valproate in children with newly diagnosed epilepsy: a unique trial design. *Neurology* 2001; 56: Suppl 3
166. Wirrel E.C. - Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes., *Epilepsia*, 1998; 39:4:32-41
167. Yoshimura K., Hamada F., Morita H., Karashige T. - Identical twins with atypical benign partial epilepsy *No To Hattatsu*, 1993 25:283-288