

ВЕСТНИК ЭПИЛЕПТОЛОГИИ

№ 2, 2008 г.

специализированный медицинский журнал

Учредитель:
Шатенштейн А.А.

Редакционный совет:

Власов П.Н., д. м. н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии МГМСУ
Гехт А.Б., д. м. н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии РГМУ
Зенков Л.Р., д. м. н., профессор кафедры нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова
Калинин В.В., д. м. н., руководитель отдела экзогенно-органических расстройств и эпилепсии МИП МЗ РФ
Незнанов Н.Г., д. м. н., профессор, директор института им. В.М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии СПб ГМУ им. ак. И.П. Павлова, главный психиатр Ленинградской области
Мухин К.Ю., д.м.н., профессор, руководитель ФУВ при кафедре неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Редакция журнала:

Главный редактор: Петрухин А.С.
Научный редактор: Менделевич В.Д.
Ответственный секретарь: Пылаева О.А.
Верстка: Котова О.В.

Адрес редакции:

125445, г. Москва
Ленинградское шоссе, 114-57
т. (495) 457-1362
www.epilepsyhelp.ru.

Подготовка к печати и выпуск осуществлены

в издательстве «Советский писатель»
123995, Москва, Поварская, 11, стр. 1
Заказ № 80

Номер подписан к печати: 3 октября 2008 г.
Тираж: 1 500 экз.

Перепечатка опубликованных материалов разрешается только по согласованию с редакцией.

Мнение редакционного совета и редакции может не совпадать с мнением авторов.

Содержание

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

Бобылова М.Ю., Пылаева О.А., Петрухин А.С.
Нейробиологические основы патологии влечений..... 2

Менделевич В.Д.
Наркозависимость как медицинская проблема..... 7

Пылаева О.А., Воронкова К.В.
Наркомания и эпилепсия (обзор литературы)..... 11

**Бурд С.Г., Бадалян О.Л.,
Чуканова А.С., Авакян Г.Г., Крикова Е.В.**
Качество жизни больных эпилепсией (обзор литературы)..... 24

Воронкова К.В., Холин А.А.
Эволюция идиопатических генерализованных эпилепсий у детей и подростков..... 27

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Холин А.А., Косякова Е.С., Воронкова К.В., Петрухин А.С.
Эпилепсия в сочетании с наркоманией и токсикоманией: два клинических примера..... 37

ЭПИЛЕПСИЯ ГЛАЗАМИ ХУДОЖНИКОВ

Пылаева О.А.
Примеры описания экстатической ауры в художественной литературе..... 42

«Проект реализован на средства государственной поддержки, выделенные в качестве гранта в соответствии с распоряжением Президента Российской Федерации от 30 июня 2007 года №367-рп».



НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ВЛЕЧЕНИЙ

М.Ю. Бобылова, О.А. Пылаева, А.С. Петрухин

Кафедра неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

В соответствии с диагностическими критериями DSM-IV, зависимость от химического (психоактивного) вещества (ПАВ) — это неправильное употребление химического вещества, ведущее к ухудшению состояния или заболеванию, которое требует специального лечения. Основными клиническими признаками наркомании являются толерантность (необходимость увеличения количества принимаемого вещества для достижения желаемого эффекта или заметное ослабление действия одинакового количества вещества при продолжительном приеме) и абстиненция или синдром отмены. Наркоманию можно определить, как навязчивое и неконтролируемое (компульсивное) влечение к употреблению алкоголя или других ПАВ, для которого характерно появление симптомов отмены вследствие прекращения приема вещества после его длительного употребления. При отмене ПАВ возникают физические симптомы — проявления физической зависимости. Они появляются в течение 6—18 ч после последнего приема ПАВ, связаны с перевозбуждением нервной системы и включают тремор, повышение кровяного давления и частоты сердечных сокращений, судороги и др. Синдром отмены включает также изменения психического статуса (например, тревога, негативные эмоции и страстное влечение к наркотику), изменяющие мотивацию больного и способствующие возобновлению приема психоактивного вещества.

В развитие наркомании вносят вклад многочисленные компоненты. На первоначальное решение человека принять наркотик влияют наследственные, психосоциальные и средовые факторы. Попадая в организм, наркотик может способствовать хронизации поведения, направленного на поиск и получение наркотика, посредством прямого действия на головной мозг. Проявления наркомании связаны с изменением функции нервных клеток вследствие адаптации нервной системы к присутствию в организме ПАВ. Эти функциональные изменения влияют на инициальный ответ пациента на наркотик, формирование длительной наркотической зависимости и сохранение дискомфорта, приводящего к рецидивам после попыток отмены препарата [4, 5].

Многие критерии DSM-IV можно воспроизвести в исследованиях на животных с применением различных моделей. Благодаря этим исследованиям, в последние два десятилетия были получены новые данные об инициации и поддержании механизмов, лежащих в основе патологического поведения, направленного на поиск и получение наркотика, а также об анатомических и нейрохимических субстратах наркомании, о роли в этих процессах определенных рецепторов и нейромедиаторов. Результаты исследований способствуют расширению представлений о нейробиологических основах наркомании, что ведет, в конечном итоге, к созданию наиболее эффективных методов лечения, основанных на знаниях патогенеза наркотической зависимости [1—5].

Анатомические субстраты наркомании (нейроанатомия наркомании)

Исследования нейробиологических основ наркомании сфокусированы, прежде всего, на функции корковых и подкорковых структур, относящихся к лимбической системе. Лимбическую систему (от слова *limbus* — край, граница) образно называют границей между неврологией и психиатрией. Впервые связи коры со стволом мозга были описаны Thomas Willis (1664) под названием край мозга (*cerebri limbus*). Спустя почти 200 лет, в 1878 году, Paul Broca пришел к выводу о том, что поясная извилина, передняя часть обонятельного мозга и гиппокамп представляют собой замкнутый круг, и назвал эту область «большой лимбической долей».

В 1937 году James Papez предложил термин «лимбическая система» и подчеркнул ключевую роль данного анатомического субстрата в формировании памяти, эмоций и поведения (круг Пейпеца). К лимбической системе относят зубчатую и поясную извилины, энторинальную и септальную области, миндалевидное тело или миндале-



видное ядро (*corpus amigdaloides*), таламус (некоторые ядра), и сосцевидное тело (*corpus mammillare*). Однако центром лимбической системы является гиппокамп (аммонов rog) [5].

В последние два десятилетия стало известно о важной роли в развитии наркомании структуры, не относящейся к лимбической системе — прилежащего ядра (*accumbens*), которое считается центром мотивации и механизмов поощрения. Термин «прилежащее ядро» был предложен Ziehen около 100 лет назад. В середине 1970-х гг стало известно, что прилежащее ядро можно рассматривать, как интегральную часть полосатого тела, поскольку по особенностям развития и внешним связям эти образования имеют много общего. Прилежащее ядро — это непосредственное продолжение центральной части дорсального полосатого тела (хвостатого ядра и скорлупы), обладающее, однако, отличительными особенностями строения. Прилежащее ядро подразделяют на две части: ядро и раковину (подобное подразделение характерно для приматов и человека, но также существует у крыс, что предоставляет возможность проведения экспериментальных исследований на животных). Прилежащее ядро содержит дофаминергические нейроны и образует дофаминергические связи с другими отделами большого мозга, играющие роль в развитии наркомании. Многие наркотики (в том числе, кокаин, амфетамины и морфин) стимулируют выход дофамина и увеличивают его метаболизм в раковине в большей степени, чем в ядре. Эффекты никотина также связывают с воздействием на нейрональные механизмы в раковине прилежащего ядра. В соответствии с современной теорией, прилежащее ядро, и особенно, его раковину, можно считать переходной областью между полосатым телом и миндалевидным телом. Результаты экспериментов указывают, что миндалевидное тело также участвует в развитии наркомании [5].

Орбитофронтальная кора и передняя поясная извилина — области коры, нейроанатомически связанные с лимбической системой и играющие важную роль в развитии наркотической зависимости. Активация этих областей выявляется у наркоманов во время интоксикации, патологического влечения, и в период «запоя», а их дезактивация — при синдроме отмены. Эти структуры большого мозга играют роль в реализации высших психических процессов, формировании мотивации и поддержания импульсивного контроля [2].

Таким образом, в формировании зависимости от ПАВ участвуют отделы мозга, регулирующие когнитивные процессы (нарушение тормозного контроля над импульсами, реализуемого орбитофронтальной корой) и эмоциональные реакции (структуры лимбической системы, регулирующие ответ на получение удовольствия и положительное подкрепление) [2].

Нейрональные субстраты положительного подкрепления и нейроадаптации

Важный вклад в развитие наркомании вносят два процесса, модулирующих поведение — подкрепление и нейроадаптация. Подкрепление — процесс, при котором различные стимулы (например, такие безусловные стимулы, как сам препарат или его отмена; или условные стимулы, такие как внешние атрибуты наркомании) повышают вероятность ответа (например, длительное употребление препарата). При положительном подкреплении стимул, активирующий церебральную «систему награды» или поощрения в ответ на введение наркотика («drug reward») (например, эйфория, вызванная приемом наркотика), прямым путем повышает вероятность ответа (например, длительное употребление ПАВ). При отрицательном подкреплении облегчение болезненных или неприятных симптомов (физиологические или психические нарушения в рамках абстинентного синдрома) становится стимулом, побуждающим к приему наркотика. Понятие нейроадаптации относят, преимущественно, к процессам, которые усиливают (сенситизация) либо ослабляют (контрадаптация) начальные эффекты препарата при повторном приеме наркотика. Реакции на наркотик (подкрепление) модулируются посредством нейроадаптивных изменений, формирующихся в процессе употребления наркотика. Действуя совместно, эти факторы создают условия для начального, кратковременного (т.е., «острого») ответа на наркотик, а также формирования долговременного (т.е., «хронического») влечения к препарату, являющегося характерным признаком наркомании. Некоторые нейроадаптивные изменения при наркомании имеют стойкий (перманентный) характер, вызывая постоянное чувство дискомфорта в период абстиненции, приводящее к возобновлению употребления вещества (рецидив) [4].

В настоящее время нейробиологическим субстратом поощрения считаются компоненты связей, обеспечивающих реагирование на наркотик: передняя покрышечная область (зона, содержащая дофаминергические нейроны), базальные отделы



лобных долей (прилежащее ядро, обонятельный бугорок, лобная кора, миндалевидное тело) и дофаминергические связи между этими структурами. Другие компоненты — опиоидные пептиды, ГАМК, глутамат, серотонин и, возможно, другие нейромедиаторы, регулирующие активность передней покрышечной области и базальных отделов переднего мозга, также могут играть роль в этих процессах [4, 5].

Повторное введение стимуляторов, опиоидов или алкоголя может приводить к сенситизации, которая, по-видимому, опосредуется мезолимбической дофаминовой системой (Wise, Leeb, 1993). Процесс сенситизации, в основе которого лежит активация дофаминергической передачи, реализуется на уровне мезолимбической системы и может отражать «внутрисистемный» механизм нейроадаптации. В этих случаях нейроадаптация реализуется теми же системами, которые обеспечивают положительное подкрепление. Например, инъекция дофамина в переднюю покрышечную область вызывает сенситизацию при последующих инъекциях этих препаратов на периферии (White, Wolf, 1991). В случаях формирования толерантности, сенситизация может развиваться по отношению к одному, определенному эффекту наркотика, но не ко всем. В развитии сенситизации могут играть роль и другие системы (не участвующие в реализации острого эффекта положительного подкрепления). Такая нейроадаптация, в которой система нейромедиаторов, не связанная с острыми эффектами подкрепления наркотика, задействована или изменена в процессе хронического употребления, была названа «межсистемной». В ответ на стресс в миндалевидном ядре и в гипоталамусе происходит высвобождение кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ). Это вещество активирует высвобождение других гормонов стресса из гипофиза и надпочечников в кровотоке (гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось — система стрессового ответа). Функция КРФ повышается при острой отмене алкоголя или опиоидов, таким образом, формируется механизм стресса, связанного с абстиненцией. Воздействие различных стрессовых факторов может облегчать сенситизацию к эффектам наркотика, и в этом процессе может играть важную роль КРФ-опосредованная стрессовая система [4, 5].

Наркомания и нейромедиаторы (нейрохимия наркомании)

Поступая в организм человека, все наркотики первоначально взаимодействуют с белковыми структурами (рецепторами) межклеточного пространства вокруг синапсов. Взаимодействие с рецепторами приводит к изменениям функционального уровня определенных нейромедиаторов. Например, опиаты (опиоиды) активируют опиоидные рецепторы, кокаин ингибирует обратный захват моноаминовых нейромедиаторов (дофамин, норадреналин, серотонин). Алкоголь, предположительно, действует на специфические «этанол-восприимчивые рецепторы», в частности, ионотропные — рецепторы гамма-аминомасляной кислоты типа А (ГАМК-А), N-метил-D-аспаратные (НМДА) рецепторы глутамата, вольтаж-зависимые ионные каналы. Несмотря на то, что начальные эффекты наркотиков реализуются на внеклеточном уровне, в конечном итоге многие эффекты достигаются через внутриклеточные транспортные пути.

Таблица 1. Мишени действия (нейромедиаторы и рецепторы) и специфические эффекты наркотиков (Salloway S. и соавт., 2001)

Наркотик	Действие
Опиоиды	Агонисты опиоидных рецепторов. Ингибируют обратный захват моноаминов.
Кокаин	Стимулирует высвобождение моноаминов. Усиливает функцию ГАМК-А рецепторов и ингибирует функцию N-метил-D-аспарат (NMDA) и глутаматных рецепторов
Никотин	Агонист никотиновых ацетилхоновых рецепторов
Марихуана	Агонист каннабиоидных рецепторов
ЛСД	Частичный агонист 5-HT _{2A} серотониновых рецепторов Антагонист НМДА глутаматных рецепторов



Дофаминовые системы

Мезолимбическая дофаминовая система, связывающая переднюю покрышечную область и базальные структуры переднего мозга, играет наиболее важную роль при злоупотреблении психостимуляторами (особенно, кокаином и амфетаминами)

(Koob, 1992). Амфетамины и кокаин являются психомоторными стимуляторами и вызывают изменения поведения, в том числе, подавляют голод и усталость, вызывают эйфорию. У животных эти наркотики увеличивают двигательную активность, уменьшают потребность в пище, стимулируют оперантное поведение, активизируют формирование условных рефлексов и усиливают их выраженность, снижают порог восприятия при возбуждении. Тела дофаминовых нейронов располагаются в передней покрышечной области и их отростки проецируются на прилежащее ядро и базальные структуры переднего мозга, передавая информацию к дофаминовым рецепторам в этих областях мозга. Эффекты амфетаминов и кокаина реализуются, главным образом, через дофаминергическую систему. Наиболее очевидно это доказывается в опытах с самостоятельным внутривенным введением кокаина в условиях поощрения. Низкие дозы антагонистов дофаминовых рецепторов, которые систематически вводятся животному в виде инъекций, значительно снижают эффекты кокаина и амфетамина у крыс. Эксперименты, исследующие эффекты селективных антагонистов, действующих на определенные подтипы дофаминовых рецепторов, показали, что антагонисты D1, D2 и D3 рецепторов уменьшают свойства подкрепления кокаина [5].

В исследованиях с индуцированным нейротоксином повреждением дофаминергических проекций среднего мозга, селективное повреждение 6-гидроксидофамином прилежащего ядра длительно и значительно подавляло самостоятельное введение кокаина и амфетаминов [5].

Дофаминовая система также играет важную (но, возможно, менее драматичную) роль в формировании механизмов подкрепления при употреблении опиоидов, никотина и алкоголя (Koob, 1992; Pich и соавт., 1997). Например, прием алкоголя вызывает высвобождение дофамина в прилежащем ядре посредством путей, начинающихся нейронами передней покрышечной области, а введение антагонистов рецепторов дофамина приводит к уменьшению влечения к алкоголю у крыс. Однако практически полная деструкция дофаминовых нервных окончаний в прилежащем ядре существенно не изменяет степень влечения к алкоголю у экспериментальных животных [4].

Опиоидные системы

Эндогенные опиоиды представляют собой морфиноподобные нейромедиаторы. Существуют многочисленные доказательства того, что системы эндогенных опиоидов играют роль в формировании положительного подкрепления, как эффекта опиоидов (например, героина), так и других ПАВ. Например, Ettenberg и соавт. (1982) вводили антагонисты опиоидов крысам, предварительно обученным самостоятельному введению героина. В ответ животные повышали количество вводимого героина (и сокращали интервал между введениями), вероятно, компенсируя подавление опиоидной нейротрансмиссии; следовательно, применение конкурентных антагонистов наркотиков уменьшало наркотическое подкрепление. Уменьшение подкрепления в данном случае объясняется конкурентным взаимодействием между антагонистом и агонистом на уровне опиоидных рецепторов [1, 4].

Эффекты морфина и героина наиболее выражены при взаимодействии с опиоидными мю-рецепторами. Агонисты этих рецепторов вызывают дозозависимое уменьшение самостоятельного введения героина, а мю-селективные антагонисты — дозозависимое увеличение самостоятельного введения героина. Интрацеребральная инъекция четырех производных антагонистов опиатов с гидрофильными свойствами (в связи с которыми вещества не распространяются от зоны введения) блокировала самостоятельное введение героина у крыс. Этот антагонизм наблюдался в тех случаях, когда антагонисты были введены в переднюю покрышечную область или прилежащее ядро. Однако контроль над опиоидными пептидами также осуществляется непосредственно в области прилежащего ядра у крыс, и самостоятельное введение героина не блокировалось ни блокирующими действие кокаина дозами антагонистов дофамина, ни дофамин-селективными повреждениями дофаминовой системы [5].

Хроническая блокада дофаминовых рецепторов не изменяет самостоятельное введение героина, что доказывает существование дофамин-независимых механизмов героиновой наркомании. Кроме того, инъекция опиоидных пептидов в прилежащее ядро или переднюю покрышечную область вызывает дозозависимое увеличение двигательной активности животных [3, 5].

Однако, существуют надежные доказательства дофамин-зависимого действия опиоидов в передней покрышке. Опиоиды, также как кокаин и этанол, повышают высвобождение дофамина в прилежащем ядре. Контроль над опиоидными пептидами реализуется в передней покрышке, и введение микродоз опиоидов в эту зону снижает порог



поощрения. В целом, эти данные показали, что нервные элементы в передней покрышечной области и прилежащем ядре отвечают за свойства подкрепления опиоидов, и результаты исследований подтверждают существование дофамин-зависимых механизмов [5].

Опиоидные системы, по-видимому, играют важную роль при реализации эффектов подкрепления для алкоголя и никотина. Например, антагонисты опиоидных рецепторов налоксон и налтрексон уменьшают подкрепление при употреблении алкоголя и никотина в исследованиях на животных с применением нескольких моделей. Доказано также, что налоксон уменьшает количество употребляемого алкоголя, частоту рецидивов, и патологическое влечение к алкоголю у людей (O'Malley и соавт., 1992; Volpicelli и соавт., 1992). Эти данные позволяют предположить, что взаимодействия между мезолимбической дофаминовой и опиоидной системами играют важную роль при наркомании [4].

Серотониновая система

Нейромедиатор серотонин участвует в регуляции аппетита, сексуального поведения и эмоционального состояния. Доказано, что серотонин играет важную роль при алкогольной зависимости. Например, повышение уровня серотонина в области синапсов или блокада определенных подтипов серотониновых рецепторов может приводить к уменьшению употребления алкоголя (LeMarquand и соавт. 1994). Серотониновые системы также обуславливают развитие острых эффектов подкрепления при приеме и других ПАВ (кроме алкоголя) [4]. Несмотря на то, что механизмы подкрепления при кокаиновой зависимости связывают, прежде всего, с дофаминовой системой (исключением является кокаин — мощный ингибитор всех трех моноаминовых нейромедиаторов — дофамина, серотонина и норадреналина), однако, известно, что дофамин оказывает влияние и на серотониновый обмен и ингибирует высвобождение серотонина из синапсов (White, Wolf 1991). Антагонисты специфических серотониновых рецепторов (5-HT₂), по-видимому, снижают употребление кокаина у крыс (McMillen и соавт. 1993), а экспериментальная активация серотониновых рецепторов 5-HT_{1B} усиливает подкрепление, опосредованное дофамином (Parsons и соавт., 1996).

Система ГАМК

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — основной тормозной нейромедиатор в ЦНС. Седативно-снотворные препараты (или гипнотики), включая алкоголь, бензодиазепины и барбитураты, влияют на функцию рецепторов в ГАМКергической системе. Они вызывают эйфорию, расторможенность, уменьшение тревоги, седацию и сон. У этих препаратов выражено антитревожное и антиконфликтное действие, доказанное экспериментально на животных моделях; данный эффект коррелирует с седативно-снотворными свойствами, вызывая анксиолитическое действие. Седативный и анксиолитический эффекты гипнотиков вызваны их взаимодействием с рецепторами ГАМК-А. Однако наркотик связывается не с рецептором ГАМК-связанного участка, а с другими участками рецептора и, таким образом, облегчает через аллостерические эффекты активацию ГАМК рецепторов. В результате потенцируется ГАМК-зависимый поток ионов хлора через ионофор рецептора. Рецептор ГАМК-А представляет собой гетеромерный комплекс, и выраженность седативно-снотворных функций зависит от субъединиц рецептора, которые значительно отличаются в разных участках мозга. Бензодиазепины, барбитураты и этанол взаимодействуют с рецептором ГАМК-А в одном и том же участке; подобное сродство одного белкового комплекса, без сомнения, объясняет перекрестную толерантность и зависимость при употреблении этих веществ [5]. Экспериментальные препараты, подавляющие функцию ГАМК-рецепторов, уменьшают употребление алкоголя у крыс. Исследования, при которых проводили микроинъекции антагонистов ГАМК в различные области мозга у крыс, показали, что к наиболее важным областям мозга, участвующим во взаимодействиях алкоголь — ГАМК, относится центральное ядро миндалевидного комплекса — структура, образующая связи с базальными структурами переднего мозга и участвующая в регуляции эмоций и реакции на стресс.

Библиография

1. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Опиоидная зависимость и злоупотребление опиоидами. — М.: Медицина, 2005. — 304 с.
2. Goldstein R.Z., Volkow N.D. Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex // *Am J Psychiatry* — 2002. — V. 159. — P. 1642—1652.
3. Mega M.S., Cummings J. L., Salloway S., Malloy P. The limbic system: An anatomic, phylogenetic, and clinical perspective // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. — 1997. — V. 9. — P. 315—330.
4. Roberts A.J., Koob J.F. The Neurobiology of Addiction (An Overview) // *Alcohol health & research world*. — 1997. — V. 21, N. 2. — P. 101—106.
5. Salloway S., Malloy P. Cummings J. L. The Neuropsychiatry of Limbic and Subcortical disorders /*American Psychiatric Pub*, 2001. — 217 p.



НАРКОЗАВИСИМОСТЬ КАК МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА

В.Д. Менделевич

Казанский государственный медицинский университет

Учитывая социальную значимость употребления психоактивных веществ (в первую очередь, наркотиков), проблема наркомании стала предметом пристального внимания и анализа со стороны различных областей знаний. Меры, предлагаемые для решения данной проблемы, базируются, как правило, на специфических представлениях о данном виде патологии и зачастую противоречат друг другу. Наиболее часто сталкиваются позиции, характеризующие наркоманию как болезнь и как девиантное (чаще криминальное или аморальное) поведение. В первом случае основным подходом к коррекции считается терапия заболевания, во втором — меры социально-психологического, а иногда правового характера по отношению к отклонению поведения.

Несмотря на очевидность того, что наркомания обладает всеми признаками заболевания, включена в специальную рубрику в МКБ-10 и требует медицинского подхода к диагностике и терапии, даже сами медики не всегда готовы однозначно отстаивать эту позицию. По данным социологического опроса (В.Д. Менделевич, 2006), более половины отечественных врачей-наркологов утверждают, что основным и наиболее эффективным методом терапии наркомании является «религия» [10]. Именно врачи-наркологи, а не иные группы населения, утверждают, что наркомания в большей степени обусловлена социальными причинами (соответственно 65,6% и 37,3%), а не болезнью мозга (соответственно 3,4% и 11,2%). То есть, подавляющее большинство врачей-наркологов фактически признают, что наркомания является «социальной болезнью», и это, с их точки зрения, диктует необходимость опираться в лечении болезни не столько на биологические методы (т.е. непосредственно, лечение, в том числе, медикаментозное), сколько на социальные. Показательным в этом отношении следует признать аргументацию медиков, предлагающих введение принудительного лечения наркомании. Нередко в дискуссии об этом медики используют следующий аргумент: необходимость принудительного лечения диктуется общественной целесообразностью, т.к. согласно ст.17 ч.3 Конституции Российской Федерации «осуществление прав и свобод человека и гражданина не должно нарушать права и свободы других лиц» [7].

Многие ведущие наркологи страны (Н.Н. Иванец, А.Л. Игонин, Т.Н. Дудко) считают допустимым и корректным в научной дискуссии рекламировать деятельность религиозных «реабилитационных» центров, часто подменяющих врачебную деятельность. При этом, по непонятным причинам, одним из религиозных течений отдается приоритет. Так, утверждается, что наиболее успешны реабилитационные центры, «созданные под эгидой традиционных для нашей страны религиозных организаций — РПЦ», которые «более жизнестойкие и стабильно функционирующие, чем ячейки общества анонимных алкоголиков и наркоманов», т.е. основанные на протестантской вере [5].

По справедливому замечанию А.Г. Софронова (2003), в российской наркологии, «с одной стороны, постоянно увеличивается число проблемных пациентов с низкой результативностью лечения, с другой — продолжается эксплуатация устаревших методов лечения, неэффективных, но популярных у обывателя» [14]. Руководством наркологии лицензируются методики, не отвечающие критериям научной доказанности, эффективности и безопасности. Так, в частности, подпись главного нарколога страны стоит под рекомендацией к применению «оригинального метода психолога-биоэнерготерапевта Т.З. Мамукова — видеотерапии наркотической зависимости», суть которой заключается в «биоэнергетическом воздействии» на пациента с помощью просмотра видеозаписей терапевтических сеансов. Одно время поддерживалось и рекламировалось разрушение ядер лимбической системы стереотаксическим методом, осуществляемым в институте мозга г. Санкт-Петербурга.

С точки зрения Е.М. Крупицкого (2008), врач-нарколог в России уподоблен шаману, отличаясь от него «только наукообразным медицинским декором: [с утверждением о том], что его методы являются последним достижением медицинской науки, а атрибутами его действий являются не бубен и одежда из шкур животных, а белый медицинский халат и предметы медицинской техники (шприц, лазер и т.п.)». Сциентистски декорированным (т.е. наукообразно оформленным) шаманством называет Е.М. Крупицкий



широко используемый в современной российской наркологии метод лечения химической зависимости за один сеанс с помощью т.н. «Капсул», «Торпедо», «Кодирования» [8].

Таким образом, можно утверждать, что наркомания (наркозависимость) в современной российской наркологии часто рассматривается не как заболевание, несмотря на декларирование обратного. Предлагаемые методы «терапии» не отвечают требованиям доказательной медицины. В связи с этим представляется принципиально важным сравнительный анализ стандартов лечения и протоколов ведения больных с наркоманией в России и в странах мира.

Известно, что следование стандартам лечения любых заболеваний и расстройств, отраженным в документах Всемирной организации здравоохранения и профессиональных ассоциаций, считается правилом, рутинной нормой и признаком причастности к мировому научно-медицинскому сообществу. Это связано с тем, что традиционно стандарты лечения вырабатываются на основании консенсуса в среде специалистов по вопросам этиопатогенеза расстройств и заболеваний, их терапии. В таком случае приписывание стандартов в качестве эталонных и нормативных обусловлено фактом их неопровержимой доказанности (а в случае с лечебными мероприятиями — эффективности и безопасности), основываясь на принципах доказательной медицины.

Отечественные стандарты терапии психических расстройств (шизофрении, биполярного аффективного, личностных и невротических расстройств и др.) идентичны общемировым и демонстрируют сходство понимания этиопатогенетических механизмов и единые теоретические позиции ученых. Ни у одного российского психиатра не вызывает сомнений обоснованность и необходимость назначения нейролептиков при лечении психозов, транквилизаторов для купирования невротической симптоматики или антиконвульсантов при эпилепсии.

В отличие от психиатрии, в отечественной наркологии стандарты лечения по кардинальным характеристикам противоречат общемировым научным тенденциям. При терапии алкоголизма это заметно в меньшей степени, особенно, при терапии опиоидной зависимости, что отличает практику лечения данного заболевания в других странах. Этот факт позволяет утверждать, что позиция официальной российской наркологической науки в области анализа этиопатогенетических механизмов опиоидной зависимости специфична и уникальна. По непонятным причинам наркология в стране продолжает оставаться областью ненаучных дискуссий и антинаучных практик, игнорируя разработки зарубежных коллег, столкнувшихся с проблемой наркомании гораздо раньше и добившихся больших успехов в ее решении*.

В отечественные стандарты лечения опийной (героиновой) наркомании, в отличие от ВОЗовских, включено преимущественное использование нейролептиков, антидепрессантов и антиконвульсантов. Перечисленные психотропные средства названы в минздравовских стандартах российской наркологии «специфическими средствами подавления патологического влечения». При этом в ВОЗовских документах эти же психотропные препараты относятся к группе вспомогательных при лечении опиоидной зависимости. Их назначение считается оправданным исключительно в случае установления второго диагноза (коморбидной психической патологии), который и является терапевтической мишенью для этих препаратов. По данным Ю.П. Сиволапа, В.А. Савченкова (2005) и других исследователей «не имеется никаких научных и практических оснований считать, что нейролептики, антидепрессанты или антиконвульсанты способны купировать аддиктивное влечение» [13]. Следовательно, можно утверждать, что их представленность в стандартах (протоколах) лечения является нонсенсом. Более того, применение бензодиазепинов для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме может способствовать «напиванию» и усиливать тягу к алкоголю и наркотикам, приводя в конечном итоге к развитию полинаркомании*.

Научно обоснованными для купирования аддиктивного влечения признаются лишь агонисты и антагонисты опиоидов, первые из которых включены ВОЗ в список «основных (незаменимых) лекарственных средств» (бупренорфин, метадон) (ВОЗ, 2005) [3]. Применение агонистов опиоидов в российской наркологии не только запрещено законодательно, но и не поддерживается официальной наркологией. Наблюдается парадоксальная для современной науки ситуация. Отечественные наркологи не имеют права использовать эталонные для лечения опийной наркомании препараты, а пациенты не обладают возможностью получить в России весь объем современной медицинской помощи, доступной больным в других странах мира.

Если отказ от использования агонистов опиоидов и невключение их в стандарты лечения еще можно объяснить (но не понять), то доминирование в российской наркологии разнообразных психологических (психотерапевтических) методик, непри-

* Примечание редактора



меняемых в других странах, интерпретировать сложнее. Стандарты отечественной наркологии в части применения психотерапии при данной патологии крайне специфичны и уникальны. В ВОЗовских стандартах указывается на когнитивно-поведенческую психотерапию как основополагающую для лечения опиоидной зависимости, в российских — на суггестивную (эмоционально-стрессовую) и рациональную. Под эмоционально-стрессовой психотерапией, в первую очередь, понимается т.н. «кодирование», использование которого не признается мировым наркологическим сообществом по причине того, что эта методика не является научной и выходит за рамки деонтологии и медицинской этики. В России даже в государственных учреждениях к нему прибегают почти в 80% случаев [4].

Таким образом, можно констатировать, что стандарты лечения опиоидной зависимости в отечественной наркологии кардинально отличаются от общемировых, что, видимо, отражает не только различия в понимании этиопатогенеза заболевания, но и в некотором смысле антинозологическую позицию. Подобная ситуация оказывает негативное влияние на практику — показатель эффективности оказания помощи при опийной наркомании по критерию годовой ремиссии достигает в России лишь 9,2% (данные МЗСР РФ, 2007). В мировой наркологии он существенно выше — 30—35%.

Анализ кардинальных различий отечественных и мировых стандартов лечения опиоидной зависимости позволяет предполагать, что данный факт обусловлен, в первую очередь, теоретико-методологическими причинами. В частности, одним из наиболее спорных вопросов остается вопрос о психопатологической/психологической/патофизиологической сущности т.н. аддиктивного влечения. По данным большинства российских исследователей, этот феномен рассматривается исключительно как психопатологический. Считается, что в его основе лежит расстройство влечений по сути своей вторичное, обусловленное психопатологическим расстройством иного круга — аффективного, когнитивного. Именно поэтому авторы рассматривают психофармакотерапию с использованием нейрорептиков, антидепрессантов, транквилизаторов и антиконвульсантов как этиопатогенетически ориентированную.

Если выйти за рамки обсуждения т.н. патологического влечения к психоактивному веществу и попытаться сопоставить данный вид искаженной потребности с иными видами аддиктивного влечения, то можно заметить, что последний феномен по своим характеристикам не может быть с полным основанием обозначен как психопатологический. Он располагается ближе к инстинктивным (биологическим по своей сути) и сравним скорее с феноменом жажды, либидо и голода, которые не относятся к психопатологическим явлениям. При этом различие перечисленных видов влечения лишь в том, что влечение к наркотику имеет искусственное происхождение и носит характер нецелесообразности, тогда как формирование жажды, голода и либидо — биологически естественный и целесообразный процесс. При этом следует учесть, что патологическая жажда (полидипсия), патологический голод (булимия) и патологическое усиление или извращение сексуального влечения (парафилия) по своей физиологической сути и клиническим проявлениям мало отличимы от патологического (аддиктивного) влечения к употреблению ПАВ, например, наркотиков. Научные исследования доказали, что ни одно из известных психотропных средств (нейрорептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, антиконвульсантов) не способно купировать подобные собственно аддиктивные феномены. Гиперсексуальность невозможно устранить с помощью аминазина или диазепамом. Амитриптилин практически не влияет на истинные (не вторичные) нарушения пищевого поведения. Для нормализации сексуального или пищевого поведения более подходят гормональные средства, способные включиться в этиопатогенетически значимые биохимические процессы.

Те же закономерности обнаруживаются и при терапии т.н. патологического влечения к наркотикам. Клинический опыт и научные исследования демонстрируют неэффективность применения психотропных веществ для купирования аддиктивного влечения [9, 13]. Их влияние на этот феномен минимально и косвенно, поскольку терапевтическая мишень психотропных средств иная — психопатологические симптомы и синдромы. Даже антагонисты опиоидов (по данным многочисленных исследований) не способны в полной мере купировать аддиктивное влечение. Именно поэтому в стандарты лечения в качестве препаратов первого выбора включены агонисты опиоидов.

Как известно, разработка стандартов лечения основывается на данных современных исследований и разработках ученых. В этом отношении парадоксальной представляется ситуация с русскоязычными публикациями отечественных и зарубежных ученых (монографиями и практическими руководствами) последних лет. Как было отмечено выше, в большей части из них (Н.Н. Иванец, 2000; А.Г. Гофман, 2003) указывается на этиопатогенетическую роль и эффективность применения при терапии опиоидной



зависимости нейрореплетиков, антидепрессантов, транквилизаторов и антиконвульсантов [4, 6]. В других (Л.Н. Благов, 2005) отмечается, что из перечисленных психотропных средств в качестве эффективных и обоснованных следует говорить только о нейрореплетиках, тогда как ни антидепрессанты, ни антиконвульсанты, ни транквилизаторы не признаются сколько-нибудь значимыми в лечении опишной наркомании [2]. В отечественной литературе представлены альтернативные методы лечения опишной наркомании, которые отечественными авторами, в отличие от зарубежных, однозначно не отвергаются. К ним относится — гемосорбция, электросудорожная терапия, атропинокоматозная терапия.

Некоторые публикации российских ученых указывают на возможность и эффективность применения агонистов опиоидов (в первую очередь, метадона), однако указания сопровождаются предупреждением о том, что эти данные получены зарубежными коллегами и делается комментарий о запрете использования агонистов опиоидов для лечения наркомании в России.

С другой стороны, в русскоязычных переводах известных мировых практических руководств по лечению психических расстройств, подготовленных при участии и редакции ведущих отечественных ученых (Ю.А. Александровского, С.Н. Мосолова), обнаруживается иная картина [1]. В разделах, посвященных терапии опиоидной зависимости, имеется указание исключительно на применение агонистов опиоидов и отсутствует какая бы то ни было информация о том, что в подобных клинических случаях следует применять нейрореплетики, транквилизаторы, антидепрессанты или антиконвульсанты. При этом, в частности, делается однозначное заключение о том, что использование клонидина или антагонистов опиоидов (применяемых и в российских условиях для купирования абстинентного опиоидного синдрома) по эффективности существенно уступает действию агонистов опиоидов [11].

Практикующий отечественный врач-нарколог, имея возможность изучить все многообразие литературных источников — практических руководств — оказывается в крайне затруднительном положении. Перед ним встает неразрешимый вопрос: если у коллег из других стран мира имеется в распоряжении более эффективный метод купирования проявлений опиоидной зависимости, то по какой причине врач лишен возможности его применять и почему он должен руководствоваться стандартами лечения, не соответствующими современным мировым тенденциям? На данный вопрос до настоящего времени ответ не получен.

Таким образом, можно констатировать, что обнаруживаются существенные различия в мировой и отечественной наркологии в подходах к терапии опишной (героиновой) наркомании, нашедшие свое отражение в принятых стандартах лечения. Их причина коренится не только в идеологической и законодательной плоскостях, но и в теоретико-методологической. Правовые ограничения по применению агонистов опиоидов не позволяют российским наркологам получить собственный практический опыт, сделать выводы об эффективности методик детоксикации и заместительной терапии и рассмотреть этиопатогенетическое лечение опиоидной зависимости с принятых в мировом научном сообществе методологических позиций. Для того, чтобы найти истину и приблизить российскую наркологию к мировой, принципиально важно избежать пристрастного и идеологизированного подхода к проблеме и получить возможность провести собственные независимые исследования.

Библиография

1. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств /под редакцией С.Н. Мосолова. — М.: Бином, 2006. — 416 с.
2. Благов Л.Н. Опиоидная зависимость: клинико-психопатологические аспекты. — М.: Гениус, 2005. — 316 с.
3. ВОЗ. http://www.euro.who.int/document/csr/cdnews38_r.pdf
4. Гофман А.Г. Клиническая наркология. — М.: Миклош, 2003. — 215 с.
5. Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л. Место медицинских мероприятий в общей системе мер по противодействию злоупотреблению алкоголем в России //Наркология. — 2006. — №12.
6. Иванец Н.Н. Наркология — предмет и задачи. Современная концепция терапии наркологических заболеваний./Лекции по наркологии. — М.: «Нолидж», 2000. — С.7—15, 134—148.
7. Клименко Т.В. Презентация на международной конференции «Эффективная и доказательная наркология в эпоху ВИЧ», М., 2008.
8. Крупицкий Е.М. Краткосрочное интенсивное психотерапевтическое вмешательство в наркологии с позиций доказательной медицины /На пути к профессиональной наркологии. — М., 2008.
9. Менделевич В.Д. Наркозависимость и коморбидные расстройства поведения. — М.: МЕДПРЕСС-информ, 2003. — 324 с.
10. Менделевич В.Д. Наркомания в России в зеркале общественного мнения и профессионального анализа. — Казань: Медицина, 2006. — 262 с.
11. Психотропные средства. Справочник практикующего врача /под редакцией Ю.А. Александровского. — М.: Литтерра, 2006. — 296 с.
12. Руководство по аддиктологии /под ред. В.Д. Менделевича. — СПб.: Речь, 2007. — 768 с.
13. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. — М.: Медицина, 2005. — 304 с.
14. Софронов А.Г. Актуальные проблемы развития отечественной наркологии //Наркология. — 2003. — №3.



НАРКОМАНИЯ И ЭПИЛЕПСИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.А. Пылаева, К.В. Воронкова
Кафедра неврологии и нейрохирургии
педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Злоупотребление психоактивными веществами (наркомания) остается сложной и трудно-разрешимой проблемой для общества. Несмотря на научно-технический прогресс, повышение уровня благосостояния общества и улучшение качества жизни в развитых странах, а также значительные достижения в области медицины, наркомания продолжает «процветать», и со временем эта серьезная медицинская и социальная проблема все более «молодеет» — прослеживается явная тенденция к снижению возраста «первой пробы» наркотиков, обращения наркоманов за медицинской помощью и постановки на учет в наркологических диспансерах, а также развития необратимых нарушений со стороны нервной системы и внутренних органов, связанных с употреблением наркотиков [1-5, 15]. Злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ) связано с присущим человеку инстинкту — стремление получить удовольствие любой ценой. В немалой степени распространению наркомании способствует реклама в средствах массовой информации, с одной стороны, формирующая у молодежи стремление к получению удовольствия, связанного с употреблением психоактивных субстанций, и, с другой — подавляющая естественный страх перед негативными последствиями наркомании. Другие причины распространения наркомании — недостаток образования и распространения знаний в обществе, и, особенно, в детско-молодежной среде, об опасном действии психоактивных веществ на организм человека (особенно, ребенка, подростка). Поэтому перед педиатрами и подростковыми врачами стоит важная задача: своевременное выявление первых признаков злоупотребления ПАВ и предоставление пациенту и членам его семьи полной информации о вреде наркотиков, методах профилактики и лечения наркомании. Лечение пациента, злоупотребляющего психоактивными веществами, часто представляет комбинацию поведенческой терапии (включая семейную терапию), и специфической медикаментозной терапии. Продолжается создание новых препаратов, механизм действия которых направлен на специфические мишени в головном мозге, вовлеченные в развитие наркомании; прежде всего, эти препараты должны быть лишены наркотического потенциала и не должны вызывать зависимость. В настоящее время разрабатываются вакцины, которые будут блокировать эффекты таких наркотических препаратов, как кокаин и фенциклидин (PCP). Результаты исследований показали, что при наркомании могут быть эффективны препараты, применяющиеся для лечения некоторых заболеваний нервной системы и психической сферы, особенно, депрессии и эпилепсии. Перспективы применения этих препаратов изучаются в настоящее время [15].

Злоупотребление психоактивными веществами приводит к развитию многочисленных осложнений со стороны внутренних органов, нервной системы и психической сферы; формирующиеся функциональные и органические расстройства приводят к нарушению функционирования организма в целом, постепенному истощению его ресурсов и нередко — к летальному исходу. Рассмотрение всех многочисленных нарушений в структуре наркомании выходит за рамки одной статьи. Данный обзор посвящен одной из наиболее актуальных проблем — взаимосвязи между наркоманией и эпилепсией и роли антиэпилептических препаратов (АЭП) в лечении наркотической зависимости.

Эпилептические приступы, как осложнение злоупотребления психоактивными веществами

Эпилептические приступы часто возникают у лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами (хотя точные данные о распространенности эпилептических приступов у лиц, злоупотребляющих разными типами наркотических веществ, отсутствуют) [11, 17, 31, 35, 36]. Механизм развития приступов может быть как непрямым (инфекционные заболевания ЦНС, черепно-мозговая травма, инсульт, метаболические нарушения), то есть вызванным сопутствующими патологическими состояниями, так и



прямым — обусловленным непосредственно воздействием ПАВ (интоксикация или синдром отмены). При этом возможно сочетание нескольких механизмов развития эпилептических приступов у одного больного. Например, возможно сочетание очевидных клинических признаков интоксикации психоактивным веществом или синдрома абстиненции и проявлений менингита или субдуральной гематомы. Кроме того, больной, одновременно злоупотребляющий несколькими психоактивными веществами (полинаркомания), может страдать от симптомов интоксикации одним из препаратов, которые могут сочетаться с симптомами отмены других психоактивных веществ [7].

Механизм развития эпилептических приступов у лиц, употребляющих наркотики

Взаимосвязь между двумя клинически различными заболеваниями — эпилепсией и наркоманией, вероятно, сложна и многогранна. В работах современных исследователей предпринимается попытка рассматривать эту связь с разных точек зрения: изменения на уровне нейромедиаторов, нарушения иммунных процессов в нервной системе, изменение уровня нейростероидов и др. Вероятно, каждый из подходов может играть важную роль в понимании патогенеза этих заболеваний, взаимосвязи между ними, и, возможно, в разработке эффективных методов лечения (которые в некоторых случаях могут быть эффективны в лечении обоих заболеваний).

В последние два десятилетия появились многочисленные доказательства, указывающие на важную роль возбуждающей аминокислоты глутамата в развитии наркомании и алкоголизма. В обзоре Gass J.T., Olive M.F. (2008) суммированы данные о изменениях глутаматергической передачи, лежащих в основе наркомании, которые были получены в исследованиях на животных и с участием людей. Множество препаратов, являющихся объектом злоупотребления, оказывает влияние на глутаматергическую передачу. С другой стороны, предполагается, что некоторые глутаматергические препараты могут быть эффективны в лечении алкоголизма и наркомании. Целый ряд глутаматергических препаратов уже применяется в настоящее время в лечении наркомании или проходит стадию клинических исследований (в качестве препаратов для лечения наркотической зависимости), включая акампросат, N-ацетилцистеин, модафинил, антиконвульсанты — топирамат, ламотриджин, габапентин, а также мемантин [12]. Все препараты, являющиеся объектом злоупотребления, по-видимому, изменяют глутаматергическую передачу при помощи различных механизмов; и подобная модуляция нейромедиаторной передачи, как предполагается, приводит к длительно сохраняющимся обратимым изменениям в головном мозге, которые могут вносить вклад в формирование и сохранение поведения, направленного на получение удовольствия (поиск наркотика), и так называемой «наркотической памяти» (drug memory). В целом, аттенуация глутаматергической передачи уменьшает активность церебральной «системы награды» в ответ на введение наркотика («drug reward»), подкрепляющее действие наркотика (reinforcement), и частоту рецидивов патологической зависимости. С другой стороны, потенциация глутаматергической передачи, по-видимому, облегчает сохранение поведения, направленного на поиск наркотика. Однако, попытки идентифицировать генетический полиморфизм по компонентам глутаматергической передачи у людей привели к выявлению лишь небольшого числа генов-кандидатов, которые могут служить факторами риска для развития наркомании. Тем не менее, изучение и модуляция глутаматергической передачи, по-видимому, представляет перспективную область научных исследований, нацеленных на развитие и совершенствование терапевтических агентов для лечения наркомании и алкоголизма [12].

В обзоре Evseev V.A. и соавт. (2006) рассматриваются нейроиммунологические процессы, лежащие в основе таких нейropsихиатрических заболеваний, как наркомания, алкоголизм, эпилепсия и патологическая боль. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов, антител к нейромедиаторам (катехоламины, серотонин и глутамат) в развитии этих заболеваний, а также рассматриваются перспективы иммунотерапии в лечении данных форм нейроиммунопатологии.

Таким образом, наркомания и эпилепсия рассматриваются как разные формы нарушений иммунологических механизмов в центральной нервной системе [18].

В обзоре Martin-Garcia E. и соавт. (2007) рассматривается роль так называемых нейростероидов (стероидных компонентов нервной системы, синтезируемых *de novo* из холестерина) в патогенезе многих заболеваний нервной системы и возмож-



ности их терапевтического применения в лечении неврологических заболеваний. Эти вещества играют роль в реализации многих функций, связанных с аллостерической модуляцией основных ионотропных рецепторов в центральной нервной системе. Авторы сделали вывод о том, что нейростероиды имеют важный терапевтический потенциал при многих неврологических расстройствах, таких как когнитивные нарушения, ассоциированные с дегенеративными заболеваниями нервной системы, наркомания и алкоголизм, тревожные расстройства, эпилепсия и ситуационно-обусловленные судороги [28]. Вероятно, влияние нейростероидов может рассматриваться, как один из возможных механизмов, лежащих в основе двух разных заболеваний — эпилепсии и наркомании.

Экстази

В последние годы отмечено значительное повышение частоты употребления и объема употребляемого «клубного наркотика» экстази (3,4-метилendioксиметамфетамин, сокращенно MDMA), особенно, в среде молодых людей [37]. Параллельно с этим появилось множество сообщений о развитии тяжелых неврологических, психических и соматических осложнений после применения экстази, и о том, что употребление экстази может стать причиной летального исхода. Эпилептические приступы — наиболее часто встречающееся неврологическое осложнение, возникающее после употребления экстази. Theune M. и соавт. (1999) описали развитие серии генерализованных судорожных приступов (ГСП) у мужчины в возрасте 21 год после приема 12 таблеток экстази. Через 36 ч после употребления вещества MDMA его уровень достигал 300 нг/мл в плазме и ЦСЖ больного. После проведенного лечения (курс терапии клоназепамом, подбор адекватной дозы карбамазепина) приступы в дальнейшем не возобновлялись. Диагностика была затруднена в связи с тем, что пациент первоначально отрицал факт употребления наркотиков, а рутинный токсикологический скрининг не включал исследование уровня MDMA [38].

Vecellio M., Schopper C., Modestin J. (2003) описали развитие серьезных нейропсихиатрических осложнений злоупотребления экстази у двух больных. У первого пациента отмечено развитие яркой картины параноидного психоза, напоминающего симптомы шизофрении, после повторного длительного рекреационного употребления экстази; на ЭЭГ выявлялись значительные изменения фоновой активности в сочетании с пароксизмальными разрядами. У второго пациента сформировалась картина атипичного параноидного психоза в сочетании с проявлениями синдрома Фреголи и серией сложных парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией после однократного (впервые в жизни) употребления экстази. В анамнезе обоих пациентов были выявлены отягощающие факторы, которые, вероятно, могли повлиять на предрасположенность к развитию данных осложнений: минимальная мозговая дисфункция, как следствие перинатальной асфиксии, и стойкие проявления синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в одном случае и длительное злоупотребление опиоидными препаратами — во втором случае. Авторы делают заключение о том, что у предрасположенных лиц употребление экстази, независимо от дозы, может приводить к непредсказуемым и потенциально опасным нейропсихиатрическим последствиям, требующим всестороннего обследования и адекватного лечения [40].

Liechti M.E., Kunz I., Kupferschmidt H. и соавт. (2005) изучали клинические проявления интоксикации веществом экстази. В ретроспективном исследовании случай-контроль приняло участие 52 пациента с симптомами интоксикации после употребления экстази, поступивших в отделение неотложной терапии в период между январем 2001 и декабрем 2003. Большинство субъектов исследования употребляли экстази в сочетании с другими ПАВ, включая алкоголь (51,9%) или другие нелегальные препараты — наркотики (71,1%). Тяжелые проявления интоксикации, послужившие причиной поступления больных в отделение неотложной терапии, включали коллапс или потерю сознания (36,5%), сердцебиение (19,2%), головокружение или слабость (15,4%), и тревожное расстройство (13,5%). У участников исследования, употреблявших экстази в сочетании с другими препаратами, клинические проявления интоксикации значительно отличались. Панические реакции наблюдались у 4 из 13 пациентов, употреблявших экстази в сочетании с кокаином (30,7%), по сравнению с 3 из 39 субъектов исследования, употреблявших экстази, но не кокаин (7,7%). Развитие глубокой комы было диагностировано у 11 из 16 пациентов, сочетающих употребление гамма-гидроксибутирата (GHB)



или опиоидов (68,8%), однако ни одного случая не было зарегистрировано у 36 наркоманов, употреблявших экстази, но не принимавших эти препараты. 6 пациентов (11,5%) нуждались в проведении реанимационных мероприятий. Судорожные приступы расценивались, как тяжелые осложнения. В целом, тяжелые осложнения, связанные с употреблением наркотиков, наблюдались у 5 пациентов и включали остановку сердца, гипертермию, рабдомиолиз, ДВС-синдром, почечную и печеночную недостаточность, эпилептические приступы, и летальный исход в одном случае. Таким образом, сочетанное употребление экстази и других наркотиков приводило к развитию многочисленных осложнений, в том числе, неврологических нарушений. Сопутствующее применение кокаина индуцировало панические реакции. Сопутствующее применение ГНВ или опиоидов повышало риск нарушения сознания [26].

В статье Eifinger F., Roth B. и соавт. (2007) описан клинический случай тяжелого отравления у 8-месячного мальчика после случайного употребления таблетки экстази (MDMA). Сывороточный уровень MDMA через 2 ч после употребления препарата достигал 785 нг/мл, превышая дозу, рассматриваемую как летальная доза у взрослых (>500 нг/мл). После приема препарата было отмечено развитие угрожающей жизни тахикардии (210 уд/мин), гипертермии (38.9 С), эпилептических приступов, и артериальной гипертензии (125/70 мм рт. ст.). На фоне симптоматической поддерживающей терапии (препараты бензодиазепинового ряда, физические методы охлаждения, регидратация), через 6 ч после поступления в стационар отмечена нормализация температуры тела, артериального давления и частоты сердечных сокращений. Через 9 ч после употребления наркотика сывороточный уровень MDMA все еще сохранялся на высоком уровне — 274 нг/мл. В данном случае было отмечено полное выздоровление без отдаленных неблагоприятных последствий. Этот случай подтверждает необходимость учитывать возможность случайного (непреднамеренного) употребления экстази в дифференциальной диагностике судорожных приступов неясной этиологии в сочетании с лихорадкой у детей [16].

Злоупотребление экстази может стать причиной летального исхода. В исследовании Schifano F., Corkery J. и соавт. (2006), проводимом в Великобритании, за период 1994-2003 гг было идентифицировано 394 случая летальных исходов, связанных с употреблением экстази, и в 42% случаев экстази упоминался, как единственный употребляемый наркотик. В целом, количество летальных исходов, связанных с употреблением экстази, ежегодно увеличивалось за исследуемый период и позитивно коррелировало со следующими факторами: распространенность злоупотребления экстази в популяции за последний год ($p < 0,01$); количество наркоманов, употребляющих экстази ($p < 0,01$) и объем изъятого наркотика экстази ($p < 0,01$), однако негативно коррелировало с ценой экстази ($p < 0,05$). Увеличение объема продукции экстази в сочетании с сопутствующим снижением цены, вероятно, способствует распространению наркомании, что в свою очередь, приводит к повышению частоты летальных исходов, связанных с употреблением экстази [37].

Трамадол

В последние годы появились сообщения о том, что новый анальгетик центрального действия трамадол может вызывать эпилептические приступы при приеме в рекомендуемых дозах у людей, в то время как эксперименты, проводимые на животных, показали, что эпилептические приступы возникают только при введении препарата в высоких токсических дозах [23, 34]. Трамадол имеет двойной механизм действия, который включает слабый агонистический эффект на мю-опиоидные рецепторы, а также ингибирование обратного захвата моноаминов (серотонин, норадреналин). Основной (M1) метаболит моно-О-десметил трамадол, который быстро образуется *in vivo*, имеет значительно более высокую афинность к мю-рецепторам и, таким образом, может вносить значительный вклад в эффекты исходного вещества (трамадола). Кроме того, фармакологические эффекты трамадола, по-видимому, связаны с различными, однако комплементарными и взаимодействующими фармакологическими свойствами его энантиомеров.

Хотя эффективность и безопасность трамадола в лечении боли доказана во многих исследованиях, при приеме трамадола возможно развитие серьезных побочных эффектов (включая и судорожные приступы). В статье Tobias J.D. (1997) представлено описание клинического случая развития судорог после случайного (непреднамерен-



ного) введения 4 мг/кг трамадола ребенку. В литературе представлены многочисленные сообщения о возникновении судорог после введения трамадола [39]. Трамадол может провоцировать приступы у больных эпилепсией, а также способствовать развитию приступов у людей, ранее не страдавших эпилепсией. В работе Moreno-Izco F, Ruibal M. (2003) указывается, что трамадол может провоцировать миоклонические приступы у пациентов с миоклонической эпилепсией [30].

В статье Koussa S. и соавт. (2003) описано развитие двух генерализованных эпилептических приступов у 17-летнего пациента, ранее не страдавшего эпилепсией. Эпилептические приступы возникли после перорального приема трамадола в дозе 200—250 мг. Скрининговый анализ мочи на содержание психоактивных веществ выявил только содержание трамадола и его метаболитов. Таким образом, прием трамадола является фактором риска развития эпилептических приступов [22].

Целью исследования Jovanovic-Cupic V., Martinovic Z., Nasic N. (2006) был анализ частоты эпилептических приступов, ассоциированных с интоксикацией и злоупотреблением трамадола у молодых наркоманов. Пациенты, в анамнезе которых было отмечено злоупотребление и интоксикация трамадолом, являлись субъектами проспективного исследования на протяжении 3-летнего периода. Проводилось сравнение характеристик пациентов, у которых возникали эпилептические приступы и тех, у которых эпилептические приступы отсутствовали. В исследование было включено 57 пациентов (средний возраст — 22,3 года [пределы 16—43], из них 47 мужчин). Развитие тонико-клонических судорог зарегистрировано у 31 (54,4%) пациента, (26 мужчин и 5 женщин): единичные — у 14 (45%), множественные — у 17 (55%) пациентов после введения трамадола в дозах 250—2500 мг. Эпилептические приступы возникали в течение 24 ч после развития интоксикации трамадолом у 26 (84%) пациентов, и позднее — у 5 (16%) пациентов. По сравнению наркоманами, у которых эпилептические приступы отсутствовали, субъекты исследования, у которых злоупотребление трамадолом сочеталось с эпилептическими приступами, были моложе ($p < 0,05$). Изменения на ЭЭГ (эпилептиформные нарушения и другие изменения) чаще наблюдались у пациентов с эпилептическими приступами, чем у пациентов без эпилептических приступов, однако различия не достигали статистически значимых значений. Авторы делают вывод о том, что нейротоксичность трамадола часто проявляется в виде генерализованных тонико-клонических приступов, возникающих наиболее часто в течение 24 ч после введения трамадола. Судорожные приступы чаще ассоциировались с такими факторами как более молодой возраст, увеличение длительность употребления трамадола и сочетанное применение трамадола и алкоголя [20].

В двух исследованиях (Jick H. и соавт., 1998; Gasse C. и соавт., 2000), проводимых в Великобритании с применением дизайна случай-контроль, изучался риск возникновения впервые в жизни идиопатических непровоцируемых эпилептических приступов у пациентов, получавших трамадол (изолированно или в сочетании с другими анальгетиками), на фоне терапии и после ее окончания. Информация о пациентах была получена из базы данных «General Practice Research» за период 1994—1996 гг и 2000—2002 гг, соответственно. В исследовании Jick H. и соавт. (1998) участвовало 10.916 пациентов и было идентифицировано 17 случаев возникновения идиопатических эпилептических приступов: 8 пациентов получали опиоиды, 5 — трамадол в сочетании с опиоидами, 3 — трамадол в сочетании с другими анальгетиками и один пациент не получал анальгетики; ни один из больных не получал трамадол изолированно (в предшествующие 90 дней). В исследовании Gasse C. и соавт. (2000) из 11.383 субъектов исследования было идентифицировано 21 случай развития идиопатических эпилептических приступов; в 10 случаях связь между развитием приступов и приемом трамадола характеризовалась как определенная и в 11 случаях — как возможная. 3 пациента принимали трамадол изолированно в предшествующие развитию приступов 90 дней, 10 пациентов принимали опиоидные анальгетики, 3 — трамадол в сочетании с опиоидными анальгетиками, в одном случае пациент получал другие анальгетики, и в 4 случаях лечение анальгетиками не проводилось. Результаты исследования показали, что риск развития идиопатических эпилептических приступов в равной степени повышался у пациентов, получавших анальгетики разных классов, по сравнению с пациентами, не получавшими анальгетики. Риск приступов, связанных с введением трамадола, не превышал таковой у пациентов, принимающих другие анальгетики. Тем не менее, результаты двух исследований указывают на воз-



возможность развития *de novo* спонтанных эпилептических приступов у пациентов, получавших трамадол и наркотические анальгетики (изолированно или в комбинации) [13, 19].

Целью исследования Gardner J.S и соавт. (2000) явилось изучение частоты возникновения эпилептических приступов, индуцированных введением трамадола. Данные о пациентах, получающих трамадол, были получены из крупных медицинских центров в США. Исследуемая популяция включала 9.218 взрослых пациентов, получающих трамадол и, в качестве контрольной группы, 37.232 пациентов, не принимающих трамадол. Менее, чем у 1% (80) пациентов, получающих трамадол, были зарегистрированы эпилептические приступы после первого назначения трамадола. Риск эпилептических приступов был повышен в 2-6 раз у пациентов, получающих трамадол, после коррекции на сопутствующие заболевания и одновременно принимаемые препараты. Риск был наиболее высок у пациентов в возрасте 25-54 лет; у пациентов, которым трамадол вводился более 4 раз; и у пациентов со злоупотреблением алкоголем в анамнезе, инсультом или травмой головы в анамнезе [11].

Марихуана

По данным Gordon E., Devinsky O. (2001), в исследованиях на людях и животных, посвященных изучению эффекта марихуаны на судорожную активность, были получены противоречивые и недостаточно убедительные результаты. В настоящее время недостаточно данных, чтобы утвердительно говорить о том, влияет ли эпизодический или длительный прием марихуаны на частоту эпилептических приступов у пациентов с эпилепсией. Существуют доказательства, что марихуана и ее активные каннабиоиды обладают антиэпилептическим действием, однако возможно, что этот эффект специфичен в отношении парциальных или тонико-клонических приступов. В некоторых исследованиях на животных, показано, что марихуана или ее компоненты могут снижать судорожную готовность. Предварительные данные неконтролируемых клинических исследований позволяют предположить, что каннабидиол также может обладать антиэпилептическим эффектом у людей. Прием марихуаны может вызвать транзиторное нарушение кратковременной памяти, и, как и прием алкоголя, может ухудшить комплаентность при проведении антиэпилептической терапии. С другой стороны, прием или отмена (прекращение приема) марихуаны может спровоцировать возникновение судорожных приступов у предрасположенных лиц [14].

Морфин

Высокие дозы опиоидов могут провоцировать эпилептические приступы; однако, механизм такого опасного побочного эффекта наркотических анальгетиков остается не до конца ясен. Целью работы Saboory E. и соавт. (2007) явилась проверка гипотезы о том, что возбуждающее действие высоких доз морфина на нервную систему опосредовано селективной стимуляцией опиоидных рецепторов. Гиппокамп крыс был резецирован и помещен в раствор, аналогичный по составу ликвору с низким содержанием магния, чтобы индуцировать спонтанную эпилептиформную активность, регистрируемую от CA1-нейронов гиппокампа. Введение морфина оказывало двухфазный эффект на спонтанные эпилептиформные разряды, регистрируемые на ЭЭГ. В низкой концентрации (10 микромоляр) морфин уменьшал выраженность эпилептиформной активности на ЭЭГ. В более высоких концентрациях (30 и 100 микромоляр) морфин усиливал эпилептиформную активность, при этом прослеживался явный дозозависимый эффект. Налоксон, неселективный опиоидный антагонист, блокировал проконвульсивное действие морфина. Агонисты и антагонисты селективных мю-и каппа-опиоидных рецепторов, соответственно, усиливали и подавляли спонтанную эпилептиформную активность. Напротив, препараты, действующие на дельта-опиоидные рецепторы, не оказывали какого-либо влияния. Авторы сделали вывод о том, что проэпилептический эффект морфина опосредован через селективную стимуляцию мю- и каппа- опиоидных рецепторов, однако не через активацию дельта-рецепторной системы. Выявленное дозо-зависимое возбуждающее действие морфина на нервную систему требует тщательной оценки и индивидуального подбора доз наркотических анальгетиков в каждом клиническом случае [35].

Героин

Передозировка героина может стать причиной различных редких неврологических осложнений, таких как спонгиозная энцефалопатия, инсульт, токсическая



амблиопия, поперечная миелопатия, мононевропатия, плексопатия, острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, рабдомиолиз, туннельный синдром, миопатия, и эпилептические приступы. В статье Sahni V., Garg D., Garg S. и соавт. (2008) представлен клинический случай одновременного появления множественных осложнений токсического действия героина. Молодой героиновый наркоман был обнаружен без сознания. Обследование выявило квадриплегию и гангрену левой нижней конечности. В дальнейшем было отмечено развитие индуцированного героином поперечного миелита, рабдомиолиза, туннельного синдрома левой нижней конечности, и острой почечной недостаточности. Этот клинический случай позволяет предположить существование системного механизма повреждения, в отличие от локального механизма действия, в связи с одновременным развитием множественного повреждения разных органов, как осложнение употребления героина [36].

Оксикодон

Применение опиоидного анальгетика оксикодона гидрохлорида в лечении хронической боли приобретает популярность, главным образом, в связи с его достаточно хорошей переносимостью. Однако, в литературе описаны случаи развития судорог, связанных с приемом опиоидов, у пациентов с эпилепсией или другими заболеваниями, которые могут способствовать снижению порога судорожной готовности; в частности, введение оксикодона ассоциировалось с развитием судорожных приступов у пациентов с острой почечной недостаточностью. В работе Klein M. и соавт. (2005) описано развитие эпилептических приступов у пациента с эпилептическими приступами в анамнезе, но с нормальной функцией печени и почек, после повторного перорального введения оксикодона. У данного пациента 54 лет в прошлом возникли тонико-клонические эпилептические приступы, развившиеся после нейрохирургического вмешательства. На фоне длительного лечения карбамазепином в дозе 400 мг 4 раза в день была достигнута ремиссия приступов, которая сохранялась около 7 лет. Пациент обратился за медицинской помощью с жалобами на сильную головную боль с отсутствием эффекта от НПВП и агониста опиоидов трамадола. После начала лечения, включавшего оксикодон контролируемого высвобождения (CR) и трамадол в каплях (50 мг 1 раз в день по необходимости) через 3 дня возникли тонико-клонические приступы. Результаты лабораторных анализов демонстрировали отсутствие признаков нарушения функции печени и почек. При прекращении лечения оксикодоном приступы прекратились. Однако, в связи с тем, что оксикодон оказался эффективен в лечении головной боли, пациент принял решение о продолжении лечения. Возобновление приема оксикодона привело к возобновлению эпилептических приступов. В дальнейшем изменение схемы антиэпилептической терапии (карбамазепин был назначен за 4 ч до введения оксикодона) позволило продолжить лечение оксикодоном без возобновления приступов. Таким образом, описан случай возникновения эпилептических приступов у больного с эпилепсией и длительным лечением карбамазепином в анамнезе после начала приема оксикодона CR в рекомендованных дозах. Авторы указывают, что оксикодон CR должен применяться с крайней осторожностью у пациентов с эпилепсией или другими заболеваниями, которые могут способствовать снижению порога судорожной готовности [21].

Роль антиэпилептических препаратов в лечении наркомании

Еще одно из важных доказательств существования связи между наркоманией и эпилепсией — эффективность некоторых антиэпилептических препаратов (АЭП) в лечении наркотической зависимости (включая как алкоголизм, так и злоупотребление другими психоактивными веществами). Эффективность антиконвульсантов в лечении двух разных заболеваний — эпилепсии и наркомании — предполагает существование связи между этими заболеваниями. Препараты для лечения эпилепсии могут быть эффективны в лечении пациентов с наркотической зависимостью, даже в тех случаях, когда эпилептические приступы отсутствуют. Известно, что многие антиконвульсанты (особенно, АЭП нового поколения) с успехом применяются в лечении не только эпилепсии, но и многих других неврологических и психиатрических заболеваний, например, хронической нейропатической боли, невралгии тройничного нерва, полиневропатии, биполярных расстройств, тревожных расстройств, шизофрении, мигрени и даже для коррекции веса (топирамат) и др. [24, 25]. Таким образом, спектр применения этих лекарственных средств очень широк и далеко выходит за рамки лечения одного заболевания — эпилепсии.



Предполагается множество механизмов, посредством которых реализуется противосудорожное действие АЭП, однако они до сих пор не полностью изучены. Основные механизмы действия АЭП на уровне синапсов включают усиление ГАМКергической тормозной нейротрансмиссии, уменьшение глутаматергических возбуждающих влияний прямым путем или посредством ингибирования вольтаж-зависимых натриевых и кальциевых каналов, и взаимодействия с интрацеллюлярными сигнальными путями. Противоэпилептическое действие вигабатрина, тиагабина и вальпроата реализуется, главным образом, через ГАМКергические синапсы. Леветирацетам, топирамат, ламотриджин, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, прегабалин, фелбамат и зонисамид снижают глутаматергическую возбудимость. Кроме того, вальпроат, карбамазепин и окскарбазепин оказывают модулирующее влияние на внутриклеточные сигнальные пути. Будущие мишени для действия АЭП, нацеленного на снижение нейрональной возбудимости, могут включать ионотропные и метаболитные рецепторы ГАМК и глутамата, и астроциты [24, 25]. Вероятно, что антиэпилептические препараты могут оказывать положительный терапевтический эффект при алкоголизме и наркомании также посредством различных механизмов. Это предположение основано на том, что в лечении патологического влечения к психоактивным веществам и в процессе детоксикации с успехом применялись препараты разных групп с различными механизмами действия: например, блокаторы натриевых каналов, одновременно снижающие глутаматергическую возбудимость (карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин) и ГАМКергические препараты (бензодиазепины). Исходя из этих фактов, можно предположить, что препараты с множественным механизмом действия (сочетающие несколько различных механизмов действия) могут быть наиболее перспективны в лечении алкогольной и наркотической зависимости. Так, накоплен большой опыт применения топирамата — АЭП с несколькими механизмами действия (включая блокирование вольтаж-зависимых натриевых и кальциевых каналов, ГАМКергическое действие, антиглутаматергическое действие, ингибирование некоторых изоэнзимов карбоангидразы) — в лечении алкоголизма и наркомании [8, 10, 41]. Существуют работы, посвященные применению ламотриджина (АЭП, сочетающего антиглутаматергический механизм и блокаду натриевых каналов) [6] и леветирацетама (АЭП, представляющий производное препарата ноотропного ряда пирацетама, механизм действия которого в настоящее время не достаточно изучен) у пациентов с наркотической зависимостью [32].

В последние годы уделяется особое внимание роли возбуждающей аминокислоты глутамата и нарушений глутаматергической передачи в развитии наркомании. Отмечен выраженный эффект некоторых лекарственных препаратов, имеющих антиглутаматергический механизм действия, включая антиконвульсанты топирамат, ламотриджин и габапентин [12].

Результаты исследований показали целесообразность применения антиконвульсантов как в схеме детоксикации [41], так и в качестве препаратов для профилактического лечения (снижающих патологическое влечение к наркотикам) [41]. Хотя детоксикация не может, сама по себе, рассматриваться как метод лечения наркомании, эта фаза лечения имеет наиболее важное значение. Облегчая переход к программе реабилитации и/или ускоряя выздоровление, метод детоксикации достаточно прост и безопасен для пациента. В связи с многочисленными недостатками применяемых стандартных методик, представляет значительный интерес развитие альтернативных фармакологических стратегий. Обоснованием для использования антиконвульсантов в лечении пациентов, злоупотребляющих психоактивными веществами, служит отсутствие у этих препаратов наркогенного потенциала. Кроме того, существующие доказательства подтверждают роль механизмов киндинга при синдроме отмены (абстиненции), и многочисленные исследования подтверждают эффективность антиконвульсантов при сопутствующих психиатрических расстройствах. Антиконвульсанты с нормотимическими свойствами (карбамазепин и вальпроевая кислота) в течение многих лет применялись в качестве дополнительных препаратов в лечении алкогольной зависимости; существует отечественный опыт применения этих препаратов у пациентов с наркоманией, однако полученные результаты неоднозначны [4]. Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают целесообразность применения карбамазепина в процессе детоксикации у пациентов с выраженными симптомами интоксикации бензодиазепиновыми производными, алкоголем и опиоидными анальгетиками, а также в качестве эффективного препарата, способного уменьшить количество потребляемого кокаина. Вальпроаты хорошо за-



рекомендовали себя при алкогольной детоксикации, и, по-видимому, являются перспективным методом лечения для уменьшения объема употребляемого кокаина. Однако, результаты исследований показали, что вальпроаты не эффективны в лечении симптомов абстиненции после отмены препаратов бензодиазепинового ряда. Некоторые предварительные данные позволяют предположить, что ламотридин может быть эффективен при опиоидной и кокаиновой зависимости. Габапентин продемонстрировал потенциальную эффективность в лечении кокаиновой зависимости, и некоторые исследования (описания отдельных случаев) раскрывают перспективы применения габапентина при проведении детоксикации у пациентов с алкоголизмом и интоксикацией бензодиазепиновыми производными. В связи с особенностями фармакологического профиля, топирамат — один из наиболее перспективных АЭП нового поколения: обнаружена эффективность топирамата при детоксикации после опиоидной и, возможно, бензодиазепиновой интоксикации, а также теоретический потенциал этого препарата для превентивной терапии [41].

Лечение кокаиновой зависимости

Несмотря на значительный прогресс в изучении неврологических основ злоупотребления психоактивными веществами и наркотической зависимости в последние 20 лет, эффективные методы лечения кокаиновой наркомании в настоящее время отсутствуют [27, 33]. Применяемые препараты для лечения кокаиновой зависимости не достаточно эффективны, что обуславливает необходимость внедрения новых методов лечения. В течение двух последних десятилетий проводятся клинические исследования, главным образом, включающие антидепрессанты, антиконвульсанты и дофаминергические препараты [29]. Антиконвульсанты являются кандидатами для лечения наркомании на основании гипотезы о том, что в основе формирования эпилепсии лежит механизм киндлинга, и такие же механизмы, возможно, вносят вклад в развитие наркомании. Однако, результаты исследований, посвященных этой проблеме, противоречивы. Например, обзор Minozzi S. и соавт. (2008), основанный на информации, содержащейся в крупных современных базах данных и включавший 15 исследований (в которых участвовало 1066 пациентов), показал отсутствие современных доказательств, подтверждающих целесообразность клинического применения антиконвульсантов в лечение кокаиновой зависимости [29]. В тоже время, некоторые плацебо-контролируемые исследования указывают на эффективность новых антиконвульсантов, особенно, топирамата [33], тиагабина (ингибитора обратного захвата ГАМК), а также традиционных АЭП — вальпроатов и карбамазепина [41]. Топирамат и тиагабин эффективны в лечении кокаиновой абстиненции и лишены серьезных побочных эффектов. Многообещающие результаты получены при исследовании эффекта двух препаратов, действующих на обмен ГАМК — баклофен и вальпроевая кислота. На основании известных нейрохимических основ кокаиновой зависимости, целый ряд химических препаратов, являющихся объектом научного интереса, находится в процессе изучения, среди других: BP-897, D3 частичный агонист; ваноксерин, высоко селективный ингибитор обратного захвата дофамина; арипипразол, частичный агонист смешанного действия, одобренный для лечения шизофрении. В последние годы модафинил, одобренный для лечения нарколепсии, оказался эффективен в лечении кокаиновой абстиненции у лиц, злоупотребляющих кокаином. Наконец дисульфирам, назначаемый в сочетании с активной психосоциальной терапией, способствовал повышению частоты ремиссий и увеличению длительности периодов воздержания от приема психоактивных веществ (как алкоголя, так и кокаина) у пациентов с полинаркоманией. Альтернативный подход основывается на применении вакцин, которые в настоящее время находятся на экспериментальной стадии. В сочетании с фармакотерапией целесообразно применение психосоциальных методов лечения, методик групповой терапии и ситуационного управления (contingency management), которые улучшают мотивацию и социальное функционирование, особенно, у пациентов, также злоупотребляющих алкоголем [33].

Топирамат

В настоящее время, по всей вероятности, наибольшее количество исследований, посвященных применению АЭП в лечении наркомании, касается препарата с множественным механизмом действия — топирамат [41]. В последние годы возможности применения этого препарата не только в лечении эпилепсии, но и в лечении других



расстройств, активно изучаются, и топирамат все чаще применяется в психиатрической практике, главным образом, для лечения алкоголизма и наркомании (злоупотребления психоактивными веществами), а также мигрени. Топирамат относится к нейромодуляторам, действие этого препарата реализуется посредством нескольких различных механизмов, которые могут играть роль не только в лечении эпилепсии, но и при алкогольной и наркотической зависимости (оказывает ингибирующее действие на ЦНС, включая усиление ГАМКергической ингибиторной синаптической передачи и торможение глутаматергических путей в кортикомезолимбической системе).

В статье Chiu Y.H. и соавт. (2007) представлены результаты лечения топираматом пациентов, злоупотребляющих различными психоактивными веществами. Топирамат также применялся в этом исследовании для лечения патологического пищевого поведения. В целом, 46 пациентов, получавших топирамат, были идентифицированы из компьютерной базы данных. 19 из них получали топирамат, по крайней мере, в течение 1 мес. 12 пациентов получали топирамат для лечения наркотической зависимости (алкоголь, n = 9; героин / амфетамин, n = 1; меперидин, n = 1; и никотин, n = 1). Средняя доза топирамата составила 112,5 мг/сут. На фоне лечения у 9 из 12 пациентов, страдавших наркоманией (за исключением 3 пациентов с алкогольной зависимостью), была достигнута полная или частичная ремиссия. У 6 из 9 пациентов, страдавших алкоголизмом, также была достигнута полная или частичная ремиссия на фоне приема топирамата в дозе 100 мг/сут. Топирамат также применялся с целью контроля веса тела у 7 пациентов (среднее изменение веса тела составило 1,53 кг). У 4 из этих пациентов стабилизация или дальнейшее уменьшение веса тела наблюдалось во время 1-месячного периода катамнестического наблюдения, при этом среднее изменение веса тела составило 2,65 кг. Таким образом, результаты исследования показали, что топирамат в дозе около 100 мг/сут может быть эффективен в лечении пациентов, страдающих алкоголизмом и наркоманией, а также вызывать выраженное уменьшение веса и контролировать вес тела у пациентов с нарушением пищевого поведения [8]. В литературе также имеются данные об эффективности топирамата в лечении кокаиновой зависимости [33].

Интересно, что существует опыт применения антиконвульсантов (топирамата) не только в лечении наркотической зависимости но и при других видах патологического влечения — нарушения пищевого поведения [8] и игромании [10]. В этом отношении представляет интерес исследование Dannon P.N. и соавт. (2007): 12-месячное катамнестическое исследование медикаментозного лечения патологической игровой зависимости (патологического влечения к игре, игромании). Патологическое влечение к игре встречается относительно часто и представляет тяжелую форму расстройства в виде нарушения контроля над импульсами. В лечении игромании применяются многочисленные психотерапевтические и медикаментозные методы (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиэпилептические препараты и опиоидные антагонисты). Применение широкого спектра фармакологических препаратов в лечении игромании обусловлено наблюдениями, что игромания напоминает по своим характеристикам обсессивно-компульсивные расстройства, расстройства в виде нарушения импульсивного контроля и наркоманию. Целью исследования была оценка частоты рецидивов у лиц, страдающих игроманией и ответивших на проводимое лечение, после прекращения активной терапии. Исследуемая выборка включала 43 мужчин, страдающих игроманией, у которых был зарегистрирован полный терапевтический ответ на один из 4 препаратов (флувоксамин, топирамат, бупропион SR или налтрексон). Все пациенты были набраны в исследование из несколько предыдущих открытых сравнительных исследований кратковременной терапии (продолжительностью 12 нед). Полный терапевтический ответ рассматривался, как воздержание от азартных игр на протяжении 1 мес вместе с улучшением показателя по шкале общего клинического впечатления. 43 субъекта исследования, у которых был получен полный терапевтический ответ, в дальнейшем наблюдались еще в течение 9 мес, включая 3-месячную открытую фазу терапии, и 6-месячную свободную от лечения катамнестическую фазу. Катамнестические визиты проводились ежемесячно на протяжении всего исследования. Во время каждого катамнестического визита у всех пациентов проводилось всестороннее психиатрическое диагностическое обследование. Симптомы игровой зависимости оценивались при помощи опросников для самостоятельного заполнения пациентами, и параллельно при опросе членов семьи пациентов. Шкала общего клиническо-



го впечатления — Улучшение применялась во время каждого катамнестического визита. Исследователи не были осведомлены о предшествующей терапии (о препарате, который ранее получал пациент). У большинства пациентов не было зарегистрировано рецидивов во время 6-месячной фазы катамнестического наблюдения, во время которой лечение не проводилось. У 3 из 6 пациентов, получавших флувоксамин, у 3 из 9 пациентов, получавших топирамат, у 7 из 18 пациентов, получавших бупропион SR, и у 4 из 10, получавших налтрексон, был зарегистрирован рецидив. Рецидив определялся как возобновление симптомов игровой зависимости (проявлений игромании) в любое время в период 6-месячного свободного от лечения катамнестического периода. Большинство пациентов воздерживались от азартных игр во время катамнестического периода, и пациенты, которые не играли в азартные игры, сообщили о снижении денежных потерь, связанных с азартными играми. Авторы сделали вывод о том, что у большинства субъектов исследования, страдавших игроманией, ответивших на 6-месячный курс лечения, полный терапевтический ответ длительно сохранялся (и был зарегистрирован на протяжении 6-месячной свободной от лечения катамнестической фазы). Антиэпилептический препарат топирамат был одним из препаратов, применявшихся в этом исследовании для лечения игромании; и его эффективность оказалась не ниже, чем эффект других применяемых препаратов. Таким образом, топирамат может рассматриваться как один из методов лечения игромании [10].

Окскарбазепин

В работе Croissant B., Grosshans M., Mann K. (2008) описано успешное применение окскарбазепина с целью детоксикации у пациента, страдающего наркотической зависимостью и злоупотребляющего трамадолом. Авторы делают вывод о том, что благодаря хорошей переносимости и позитивному влиянию на аффективную сферу (препарат является стабилизатором настроения) применение окскарбазепина эффективно и целесообразно у пациентов с синдромом отмены трамадола. Применение окскарбазепина позволило значительно сократить период стационарного лечения (по сравнению с предыдущими эпизодами детоксикации). Результаты лечения (включая стабилизацию настроения) также были значительно лучше, чем после ранее проводимых курсов терапии. Авторы предполагают, что окскарбазепин можно рассматривать в качестве альтернативного метода лечения при наркомании [9].

Ламотриджин

В работе Brown E.S. и соавт. (2003) представлен опыт применения ламотриджина в лечении наркомании у пациентов, также страдающих биполярным расстройством (таким образом, наркотическая зависимость представляла собой сопутствующее расстройство у больных с психическим заболеванием). Известно, что биполярное расстройство ассоциируется с наиболее высокой частотой злоупотребления психоактивными веществами среди всех психических заболеваний [6]. Таким образом, разработка методов лечения, которые стабилизируют настроение, снижают патологическое влечение к наркотикам и подавляют желание принимать наркотики, представляет большой интерес. Эффективность ламотриджина изучалась в открытом исследовании с участием 30 пациентов, получавших амбулаторное лечение, у которых биполярное расстройство (диагностировано по критериям DSM-IV) сочеталось с кокаиновой зависимостью. Ламотриджин был добавлен к ранее проводимой терапии или назначался в монотерапии. Ламотриджин назначался в начальной дозе 25 мг/сут (12,5 мг/сут у пациентов, получающих вальпроевую кислоту) с постепенным повышением дозы до максимальной 300 мг/сут. Всем пациентам проводилось инициальное обследование, включающее структурированное клиническое интервью и еженедельное обследование в течение 12 нед с оценкой по следующим шкалам и опросникам: шкала депрессии Гамильтона — (Hamilton Rating Scale for Depression — HAM-D), шкала мании для молодых пациентов (Young Mania Rating Scale — YMRS), короткая психиатрическая шкала (Brief Psychiatric Rating Scale — BPRS) и опросник для оценки кокаиновой зависимости — Cocaine Craving Questionnaire (CCQ). Во время каждого визита проводилось исследование мочи на содержание психоактивных веществ, и участники исследования сообщали обо всех препаратах, которые они принимали на протяжении предыдущей недели. Субъекты исследования включали 13 мужчин и 17 женщин с кокаиновой зависимостью и биполярным расстройством I типа (N = 22), биполярным расстройством



II типа ($N = 7$), или биполярным расстройством неуточненным ($N = 1$); средний возраст пациентов составлял $35,4 \pm 7,2$ лет. После проведенного лечения ламотриджином наблюдалось значительное улучшение по шкалам HAM-D, YMRS, и BPRS ($p = 0,02$). Отмечено также значительное уменьшение патологического влечения при оценке по опроснику CCQ ($p < 0,001$). Зарегистрировано уменьшение затрат на приобретение наркотиков (не достигающее статистически достоверных значений). Ламотриджин хорошо переносился (и ни в одном из случаев не был отменен в связи с побочными эффектами), а также способствовал статистически значимому улучшению настроения и уменьшению патологического влечения. Авторы подчеркивают необходимость проведения более масштабных контролируемых исследований ламотриджина в популяции пациентов, страдающих наркоманией [6].

Леветирацетам

В исследовании Pietrzak В. и соавт. (2008) применялся фармако-электроэнцефалографический метод для изучения взаимодействий между этанолом и леветирацетамом. Изучалось влияние леветирацетама на эффекты, которые оказывает этанол на ЭЭГ кроликов (ретикулярная формация среднего мозга, гиппокамп, кора лобной доли). Леветирацетам вводился перорально, однократно (50 мг/кг или 200 мг/кг) или повторно в дозе 100 мг/кг/сут в течение 14 дней. Этанол вводился внутривенно в дозе 0,8 г/кг через 60 мин после введения леветирацетама. Этанол вызывал усиление низкочастотной активности (0,5—4 Гц), а также выраженное снижение представленности колебаний высокой частоты (13—30 Гц и 30—45 Гц). Изменения на ЭЭГ после изолированного введения леветирацетама были более выраженными, если препарат вводился повторно (множественно). Препарат снижает чувствительность гиппокампа к этанолу, что может играть важную роль в лечении алкогольной зависимости [32].

Габапентин

Габапентин — аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), обладающий ГАМКмиметическими фармакологическими свойствами. Габапентин применяется в лечении эпилепсии, тревожных расстройств и нейропатической боли. Предполагается, что габапентин может быть эффективен в лечение кокаиновой зависимости [31]. Однако, клинические исследования габапентина показали противоречивые результаты, в то время как доклинические исследования немногочисленны. В исследовании Peng X.Q. и соавт. (2007) изучались эффекты габапентина на самостоятельное введение кокаина, а также провоцируемые кокаином эффекты: поведение, направленное на поиск наркотика, и повышение уровня дофамина в прилежащем ядре у крыс. В изучаемых дозах (25—200 мг/кг, интрапарентально, за 30 мин или 2 ч до введения кокаина) габапентин не оказывал эффекта на поведение, направленное на получение наркотика в исследуемых моделях на животных. Габапентин вызывал умеренное повышение (приблизительно 50%, $p < 0,05$) экстрацеллюлярного уровня ГАМК в прилежащем ядре, однако не изменял базальный или индуцированный кокаином уровень дофамина в прилежащем ядре. Однако данные этого исследования противоречат данным, полученным в других исследованиях ГАМКмиметических препаратов на животных с использованием тех же моделей [31].

Библиография

1. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. — М., 1999. — 416 с.
2. Менделевич В.Д. Наркозависимость и коморбидные расстройства поведения. — М., МЕДпресс-информ. — 2003. — 328 с.
3. Менделевич В. Д., Скиданенко Т. В. Структура невротических расстройств при эпилепсии и прогностическая компетентность пациентов // Российский психиатрический журнал: научно-практический журнал. — 2002. — N 5. — С. 16—19.
4. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Опиоидная зависимость и злоупотребление опиоидами. — М.: Медицина, 2005. — 304 с.
5. Скиданенко Т. В. Пограничные психические расстройства при эпилепсии и их связь с антиципационными особенностями психической деятельности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2003.
6. Brown E.S., Nejtck V.A., Perantie D.C., Orsulak P.J., Bobadilla L. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence // J Clin Psychiatry. — 2003. — V. 64(2). — P. 197—201.
7. Brust J.C. Seizures and substance abuse: treatment considerations // Neurology. — 2006. — V. 67(12 Suppl 4). — P. 45—8.
8. Chiu Y.H., Lee T.H., Shen W.W. Use of low-dose topiramate in substance use disorder and bodyweight control // Psychiatry Clin Neurosci. — 2007. — V. 61(6). — P. 630—3.
9. Croissant B., Grosshans M., Mann K. [Rapid inpatient tramadol-detoxification using oxcarbazepine] // Psychiatr Prax. — 2008. — V. 35(3). — P. 146—8. Epub 2007 Nov 6.



10. Dannon P.N., Lowengrub K., Musin E., Gonopolsky Y., Kotler M. 12-month follow-up study of drug treatment in pathological gamblers: a primary outcome study // *J Clin Psychopharmacol.* — 2007. — V. 27(6). — P. 620—4.
11. Gardner J.S., Blough D., Drinkard C.R., Shatin D., Anderson G., Graham D., Alderfer R. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population // *Pharmacotherapy.* — 2000. — V. 20(12). — P. 1423—31.
12. Gass J.T., Olive M.F. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism // *Biochem Pharmacol.* — 2008. — V. 75(1). — P. 218—65.
13. Gasse C., Derby J.L., Vasilakis-Scaramozza C., Jick H. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol // *Pharmacotherapy.* — 2000. — V. 20(6). — P. 629—34.
14. Gordon E., Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy // *Epilepsia.* — 2001. — V. 42(10). — P. 1266—72.
15. Greydanus D.E., Patel D.R. Substance abuse in adolescents: a complex conundrum for the clinician // *Pediatr Clin North Am.* — 2003. — V. 50(5). — P. 1179—223.
16. Eifinger F., Roth B., Kroner L., Rothschild M.A. Severe Ecstasy poisoning in an 8-month-old infant // *Eur J Pediatr.* — 2007 Sep 26. [Epub ahead of print]
17. Emre M., Walser H., Baumgartner G. Non-convulsive status epilepticus after abrupt withdrawal of hypnotic-sedative drugs // *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* — 1985. — V. 235(1). — P. 21—5.
18. Evseev V.A., Davydova T.V., Vetrile L.A., Trekova N.A., Fomina V.G. [Common neuroimmunological features of drug addiction, alcoholism, epilepsy, and neurogenic pain syndromes] // *Vestn Ross Akad Med Nauk.* — 2006. — V. 7. — P. 38—43.
19. Jick H., Derby L.E., Vasilakis C., Fife D. The risk of seizures associated with tramadol // *Pharmacotherapy.* — 1998. — V. 18(3). — P. 607—11.
20. Jovanovic-Cupic V., Martinovic Z., Nesic N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol // *Clin Toxicol (Phila).* — 2006. — V. 44(2). — P. 143—6.
21. Klein M., Rudich Z., Gurevich B., Lifshitz M., Brill S., Lottan M., Weksler N. Controlled-release oxycodone-induced seizures // *Clin Ther.* — 2005. — V. 27(11). — P. 1815—8.
22. Koussa S., Rizk T., Tohme A. [Tramadol-induced epileptic seizures] // *Rev Neurol (Paris).* — 2003. — V. 159(11). — P. 1053—4.
23. Labate A., Newton M.R., Vernon G.M., Berkovic S.F. Tramadol and new-onset seizures // *Med J Aust.* — 2005. — V. 182(1). — P. 42—3.
24. Landmark C.J. Targets for antiepileptic drugs in the synapse // *Med Sci Monit.* — 2007 — V. 13(1):RA1-7. Epub 2006 Dec 18.
25. Landmark J.C. Antiepileptic Drugs in Non-Epilepsy Disorders : Relations between Mechanisms of Action and Clinical Efficacy // *CNS Drugs.* — 2008 — V. 22(1) — P. 27—47.
26. Liechti M.E., Kunz I., Kupferschmidt H. Acute medical problems due to Ecstasy use. Case-series of emergency department visits // *Swiss Med Wkly.* — 2005. — V. 135(43—44). — P. 652—7.
27. Macedo D.S., Santos R.S., Belchior L.D., Neto M.A., Vasconcelos S.M., Lima V.T., Fonteles M.M., Viana G.S., de Sousa F.C. Effect of anxiolytic, antidepressant, and antipsychotic drugs on cocaine-induced seizures and mortality // *Epilepsy Behav.* — 2004. — V. 5(6). — P. 852—6.
28. Martin-Garcia E., Darbra S., Pallares M. [Involvement of neurosteroids in normal and pathological behaviour] // *Rev Neurol.* — 2007. — V. 44(11). — P. 661—76.
29. Minozzi S., Amato L., Davoli M., Farrell M., Lima Reisser A.A., Pani P.P., Silva de Lima M., Soares B., Vecchi S. Anticonvulsants for cocaine dependence // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2008, Apr 16;(2):CD006754.
30. Moreno-Izco F., Ruiuibal M. [Myoclonic seizures induced by tramadol in patients with juvenile myoclonic epilepsy] // *Rev Neurol (Paris).* — 2003. — V. 159(11). — P. 1053—4.
31. Peng X.Q., Li X., Li J., Ramachandran P.V., Gagare P.D., Pratihari D., Ashby C.R. Jr, Gardner E.L., Xi Z.X. Effects of gabapentin on cocaine self-administration, cocaine-triggered relapse and cocaine-enhanced nucleus accumbens dopamine in rats // *Drug Alcohol Depend.* — 2007 Dec 5 [Epub ahead of print].
32. Pietrzak B., Czarnecka E. Pharmacology-EEG-based assessment of interaction between ethanol and levetiracetam // *Alcohol.* — 2008. — V. 42(2). — P. 115—22.
33. Preti A. New developments in the pharmacotherapy of cocaine abuse // *Addict Biol.* — 2007 — V. 12(2). — P. 133—51.
34. Potschka H., Friderichs E., Loscher W. Anticonvulsant and proconvulsant effects of tramadol, its enantiomers and its M1 metabolite in the rat kindling model of epilepsy // *Br J Pharmacol.* — 2000. — V. 131(2). — P. 203—12.
35. Saboory E., Derchansky M., Ismaili M., Jahromi S.S., Brull R., Carlen P.L., El Beheiry H. Mechanisms of morphine enhancement of spontaneous seizure activity // *Anesth Analg.* — 2007. — V. 105(6). — P. 1729—35.
36. Sahni V., Garg D., Garg S., Agarwal S.K., Singh N.P. Unusual complications of heroin abuse: transverse myelitis, rhabdomyolysis, compartment syndrome, and ARF // *Clin Toxicol (Phila).* — 2008. — V. 46(2). — P. 153—5.
37. Schifano F., Corkery J., Deluca P., Oyefeso A., Ghodse A.H. Ecstasy (MDMA, MDA, MDEA, MBDB) consumption, seizures, related offences, prices, dosage levels and deaths in the UK (1994-2003) // *J Psychopharmacol.* — 2006. — V. 20(3). — P. 456—63.
38. Theune M., Esser W., Druschky K.F., Interschick E., Patscheke H. [Grand mal series after Ecstasy abuse] // *Nervenarzt.* — 1999. — V. 70(12). — P. 1094—7.
39. Tobias J.D. Seizure after overdose of tramadol // *South Med J.* — 1997. — V. 90(8). — P. 826—7.
40. Vecellio M., Schopper C., Modestin J. Neuropsychiatric consequences (atypical psychosis and complex-partial seizures) of ecstasy use: possible evidence for toxicity-vulnerability predictors and implications for preventative and clinical care // *J Psychopharmacol.* — 2003. — V. 17(3). — P. 342—5.
41. Zullino D.F., Khazaal Y., Hattenschwiler J., Borgeat F., Besson J. Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal // *Drugs Today (Barc).* — 2004. — V. 40(7). — P. 603—19.



КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.Г. Бурд, О.Л. Бадалян, А.С. Чуканова, Г.Г. Авакян, Е.В. Крикова
Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

О негативном влиянии эпилепсии на качество жизни пациентов известно давно, в связи с этим в настоящее время оценка и улучшение показателя качества жизни признана важным компонентом программы лечения больных эпилепсией [6, 7, 10, 24, 43]. Доказано, что люди, у которых установлен диагноз эпилепсии, всегда чувствуют неуверенность и страх по поводу возможности развития следующего приступа [24, 28, 29, 41]. Замечено, что физические симптомы у пациентов с эпилепсией коррелируют с психологическим дистрессом и ощущением благополучия [42]. Изменения показателя качества жизни могут объясняться влиянием различных психосоциальных факторов [39]. По мнению пациентов с эпилепсией, качество жизни при эпилепсии связано, прежде всего, с различными психосоциальными факторами (здоровье, семья, межличностные отношения, личное развитие, социально-экономический статус, материальное благополучие, социальная активность, и общественное признание) [10, 12, 25].

Контроль над приступами — самый важный фактор, оказывающий наибольшее влияние на качество жизни у пациентов с эпилепсией. Примерно у 40% пациентов с эпилепсией не удается достичь ремиссии (контроля над приступами) [31]. В исследованиях, включающих взрослых и детей с эпилепсией, большие тяжелые приступы и отсутствие контроля над ними коррелировали с низким качеством жизни. Пациенты с хорошо контролируемым приступами сообщали, что эпилепсия оказывает негативное влияние на их жизнь [1, 5, 16, 17]. Большинство людей, страдающих эпилепсией, сообщают, что на их социальный статус оказывают значительное влияние эпилептические приступы [26]. Полная свобода больного от приступов ассоциируется с более высокой вероятностью достижения высокого качества жизни [11]. Подобные выводы делают и врачи, считая, что отсутствие приступов оказывает важное влияние, как на общее самочувствие, так и на качество жизни пациента с эпилепсией. Однако, даже в тех случаях, когда не удается добиться полной ремиссии, возможно значительное улучшение качества жизни пациента при уменьшении частоты приступов [35]. Результаты проведенных исследований пациентов с эпилепсией при помощи краткой формы опросника для оценки качества жизни — SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36) продемонстрировали, что в тех случаях, когда у пациентов с эпилепсией был достигнут полный контроль над приступами, связанное со здоровьем качество жизни у этих пациентов не отличается от показателя в общей популяции [32].

Хотя эпилептические приступы представляют собой достаточно объективные события, восприятие их негативного влияния варьирует у разных людей с эпилепсией, а также может изменяться с течением времени [40, 8]. Непредсказуемость приступов может значительно нарушать качество жизни и оказывать серьезное негативное влияние на перспективу социальной адаптации у людей с эпилепсией [3, 5, 6, 8, 13, 15, 16, 18, 23, 27, 30, 36, 37].

Нельзя стремиться к достижению медикаментозной ремиссии любой ценой без учета критерия безопасности терапии. Качество жизни при эпилепсии тесно связано с эффективностью, переносимостью и безопасностью антиэпилептической терапии [4]. При выборе антиэпилептического препарата на сегодняшний день врач должен учитывать множество факторов, таких как: возраст, пол, сопутствующую патологию, социальный статус, «пожелания» самого больного. Важно, что у одних пациентов улучшение контроля над приступами и показатель качества жизни может быть достигнут при приеме антиэпилептических препаратов (АЭП), а у других пациентов — побочные эффекты (ПЭ), часто возникающие при приеме АЭП, могут снижать качество жизни. Эти наблюдения привели к заключению, сделанному Международной комиссией по оценке исхода терапии при эпилепсии (International Commission on Outcome Measurement in Epilepsy), о том, что изолированный анализ



частоты приступов, как критерия оценки антиэпилептической терапии, не предоставляет клиницисту адекватную информацию, позволяющую сделать правильный выбор антиэпилептического препарата [4]. В соответствии с рекомендациями Комиссии, изолированный анализ частоты приступов в сочетании с систематической оценкой тяжести приступов, побочных эффектов и влияния антиэпилептической терапии на качество жизни пациента являются компонентами всестороннего анализа исходов лечения. Предполагается, что при эпилепсии могут применяться те же основы для оценки качества жизни, которые уже используются у пациентов с другой патологией [2]. Опросник для оценки качества жизни при эпилепсии (QOLIE) является одним из немногих доступных инструментов, в настоящее время хорошо валидизированных, надежных и отличающихся всесторонним подходом к проблеме оценки качества жизни [9, 12—16]. QOLIE был разработан на основе ранее применяющихся опросников оценки качества жизни и позволяет оценить различные аспекты, связанные с эпилепсией и полом пациентов, которые оказывали влияние на качество жизни на протяжении предшествующих 4 недель (до проведения исследования). Показатели по опроснику QOLIE-31 чувствительны к изменениям частоты и тяжести приступов и улучшаются при уменьшении частоты приступов (Birbeck G., 2002). Предполагается, что взрослые и дети могут по-разному оценивать качество жизни в зависимости от возраста (зрелости) и стиля жизни. Применение опросников для оценки качества жизни (QOLIE) возможно только у пациентов, умеющих читать, в возрасте не младше 10—12 лет (Cramer J., 1998).

Другим подробным, хорошо валидизированным и надежным инструментом является индекс качества жизни Ferrans и Powers (QLI) [22]. Индекс качества жизни включает вопросы экзистенциального характера в противовес многим другим опросникам для оценки качества жизни [16, 19, 33, 38, 42]. Кроме того, QLI объединяет в себе общее (глобальное) определение качества жизни, «удовлетворенностью» жизнью и «важности» (значимости) для описания состояния благополучия, связывает жизнь в единое целое, что имеет очень большое значение с позиции целостного (всестороннего) подхода к лечению пациентов с эпилепсией [20, 21]. Ferrans и Powers считают, что понимание компонентов жизни, играющих наиболее важную роль для конкретного пациента, является необходимой частью оценки качества жизни [22]. Авторы определяют качество жизни как «восприятие (понимание, представление) пациентом благополучия в целом, основанное на ощущении удовлетворенности или неудовлетворенности в тех областях жизни, которые имеют наиболее важное значение для конкретного пациента».

Проводимые многочисленными исследованиями, сравнивающие качество жизни пациентов с другими хроническими заболеваниями, мало уделяли внимания негативному влиянию эпилепсии на качество жизни [2]. Существующая проблема связана с тем, что исследования, посвященные качеству жизни при эпилепсии, часто включали пациентов, страдающих не только эпилепсией, но и другими заболеваниями. Кроме того, часто в центре внимания подобных исследований находились пациенты с резистентной эпилепсией. В последние годы, наибольший интерес вызывает влияние хирургического лечения и медикаментозных методов терапии в оценке качества жизни, связанного со здоровьем пациента и медицинскими аспектами проблемы (связанное со здоровьем качество жизни). Немногочисленны исследования, охватывающие всю популяцию пациентов с эпилепсией, особенно, пациентов с неосложненной эпилепсией, фокусирующие внимание на всестороннем подходе к качеству жизни, с учетом возраста [34].

Таким образом, дальнейшее изучение качества жизни больных эпилепсией является актуальной и непростой задачей, требующей более точных и всеобъемлющих методологических подходов, что в свою очередь позволит выявить более тонкие механизмы, лежащие в основе изменений качества жизни больных эпилепсией, а так же провести реабилитацию пациентов с эпилепсией на более высоком качественном уровне.

Библиография

1. Austin J., Huster G., Dunn D., Risinger M. Adolescents with active or inactive epilepsy or asthma: a comparison of quality of life // *Epilepsia*. — 1996. — V. 37. — P. 1228—38.
2. Baker G. Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications // *Epilepsia*. — 2001. — V. 42(Suppl.3). — P. 66—9.
3. Baker G. Employment. // In: Sander J., Walker M., Smalls J., editors. *EPILEPSY 2005 from neuron to nice: a practical guide to epilepsy: lecture notes*. — St. Anne's College, Oxford: ILEA, 2005. — P. 495—9.
4. Baker G., Jacoby A., Buck D., Stalgis C., Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study // *Epilepsia*. — 1997. — V. 38. — P. 353—62.



5. Baker G., Jacoby A., Smith D., Dewey M., Chadwick D. Development of a novel scale to assess life fulfilment as part of the further refinement of a quality-of-life model for epilepsy // *Epilepsia*. — 1994. — V.35. — P. 591–6.
6. Bishop M. Barriers to employment among people with epilepsy: report of a focus group // *J Vocational Rehabil.* — 2002. — V. 17. — P. 281–6.
7. Bishop M., Allen C. The impact of epilepsy on quality of life: a qualitative analysis // *Epilepsy Behav.* — 2003. — V. 4. — P. 226–33.
8. Bishop M. Determinants of employment status among a community-based sample of people with epilepsy: implications for rehabilitation interventions // *Rehabil Couns Bull.* — 2004. — V. 47. — P. 112–20.
9. Birbeck G., Kim S., Hays R., Vickrey B. Quality of life measures in epilepsy: how well can they detect change over time? // *Neurology*. — 2000. — V. 54. — P. 1822–7.
10. Collings J. Life fulfillment in an epilepsy sample from the United States // *Social Sci Med.* — 1995. — V. 40. — P. 1579–84.
11. Collings J., Chappell B. Correlates of employment history and employability in a British epilepsy sample // *Seizure*. — 1994. — V.3. — P. 255–62.
12. Cramer J. Quality of life for people with epilepsy // *Neurol Clin.* — 1994. — V. 12. — P. 1–13.
13. Cramer J. Quality of life assessment in clinical practice // *Neurology*. — 1999. — V. 53. — P. 49–52.
14. Cramer J., Perrine K., Devinsky O., Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10 // *Epilepsia*. — 1996. — V.37. — P. 577–82.
15. Cramer J., Westbrook L., Devinsky O., Perrine K., Glassman M., Camfield C. Development of the Quality of Life Inventory for Adolescents: the QOLIE-AD-48 // *Epilepsia*. — 1999. — V. 40. — P. 1114–21.
16. Devinsky O., Vickrey B., Cramer J., et al. Development of the quality of life in epilepsy inventory // *Epilepsia*. — 1995. — V. 36. — P. 1089–104.
17. Devinsky O., Westbrook L., Cramer J., Glassman M., Perrine K., Camfield C. Risk factors for poor health-related quality of life in adolescents with epilepsy // *Epilepsia*. — 1999. — V. 40. — P. 1715–20.
18. Dodrill C., Breyer D., Diamond M., Dubinsky B., Geary B. Psychosocial problems among adults with epilepsy // *Epilepsia*. — 1984. — V. 25. — P. 168–75.
19. Eiser C., Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness // *Arch Dis Child*. — 2001. — V. 84. — P. 205–11.
20. Farquhar M. Definitions of quality of life: a taxonomy // *J Adv Nurs*. — 1995. — V.22. — P.502–8.
21. Ferrans C. Quality of life as an outcome of cancer care // In: Yarbro C., Frogge M., Goodman M. editors. *Cancer nursing: principles and practice*. — Boston: Jones and Barlett, 2000. — P. 243–58.
22. Ferrans C., Powers M. Psychometric assessment of the quality of life index // *Res Nurs Health*. — 1992. — V. 15. — P. 29–38.
23. Fisher R., Vickrey B., Gibson P., et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective: I. Descriptions and subjective perceptions // *Epilepsy Res*. — 2000. — V. 41. — P. 39–51.
24. Hayden M., Penna C., Buchanan N. Epilepsy: patients' perception of their condition // *Seizure*. — 1992. — V. 1. — P. 191–7.
25. Hartshorn J., Byers V. Impact of epilepsy on quality of life // *J Neurosci Nurs*. — 1992. — V. 24. — P. 24–9.
26. Heaney D. Epilepsy at work: evaluating the cost of epilepsy in the workplace // *Epilepsia*. — 1999. — V. 40. — P. 44–7.
27. Hermann B., Whitman S. Behavioral and personality correlates of epilepsy: a review, methodological critique and conceptual model // *Psychol Bull.* — 1984. — V. 95. — P. 451–97.
28. Jacoby A. Felt versus enacted stigma: a concept revisited. Evidence from a study of people with epilepsy in remission // *Soc Sci Med*. — 1994. — V. 38. — P. 269–74.
29. Jacoby A. Epilepsy and the quality of everyday life: findings from a study of people with well-controlled epilepsy // *Soc Sci Med*. — 1992. — V. 34. — P. 657–66.
30. Jacoby A. Impact of epilepsy on employment status: findings from a UK study of people with well-controlled people with epilepsy // *Epilepsy Res*. — 1996. — V. 21. — P. 125–32.
31. Kwan P., Brodie M. Early identification of refractory epilepsy // *N Engl J Med*. — 2000. — V. 342. — P. 314–9.
32. Leidy N., Elixhauser A., Vickrey B., Means E., William M. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy // *Neurology*. — 1999. — V. 53. — P. 162–6.
33. Pal D. Quality of life assessment in children: a review of conceptual and methodological issues in multidimensional health status measures // *J Epidemiol Community Health*. — 1996. — V. 50. — P. 391–6.
34. Raty L., Wilde L. Quality of life in young adults with uncomplicated epilepsy // *Epilepsy & Behavior*. — 2007. — V. 10 (1). — P. 142–147.
35. Sachdeo R. et al. Improved quality of life in patients with partial seizures after conversion to oxcarbazepine monotherapy // *Epilepsy & Behavior*. — 2006. — V. 9 (3). — P. 457–463.
36. Schachter S. Improving quality of life beyond seizure control // *Epileptic Disord*. — 2005. — V. 7. — P. 34–8.
37. Shackleton D., Kasteleijn-Nolst T., de Craen A., Vandenbroucke J., Westendorp R. Living with epilepsy: long-term prognosis and psychosocial outcomes // *Neurology*. — 2003. — V. 61. — P. 64–70.
38. Spieth L., Harris C. Assessment of quality of life in children and adolescents: an integrative review // *J Pediatr Psychol*. — 1996. — V. 21. — P. 175–93.
39. Suurmeijer S., Reuvekamp M., Aldenkamp B. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy // *Epilepsia*. — 2001. — V. 42. — P. 1160–8.
40. Swinkels W., Shackleton D., Kastelijin-Nolst T. Psychosocial impact of epileptic seizures in a Dutch epilepsy population: a comparative Washington Psychosocial Seizure Inventory study // *Epilepsia*. — 2000. — V. 41. — P. 1335–41.
41. Tedman S., Thornton E., Baker G. Development of a scale to measure core beliefs and perceived self efficacy in adults with epilepsy // *Seizure*. — 1995. — V. 4. — P. 221–31.
42. Wagner A., Keller S., Kosinsky M., et al. Advances in methods for assessing the impact of epilepsy and antiepileptic drug therapy on patients' health-related quality of life // *Qual Life Res*. — 1995. — V. 4. — P. 115–34.
43. Wilde M., Haslam C. Living with epilepsy: a qualitative study investigating the experiences of young people attending outpatients clinics in Leicester // *Seizure*. — 1996. — V. 5. — P. 63–72.



ЭВОЛЮЦИЯ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЭПИЛЕПСИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

К.В. Воронкова, А.А. Холин

Кафедра неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

С течением времени специалисты отмечают как трансформацию клинической картины эпилепсии, так и изменение состояния высших психических функций. Исходя из этого, лечащему врачу необходимо быть готовым не только к возможным переменам основных симптомов заболевания, но и к постановке нового диагноза — к диагностике иной формы эпилепсии, которая может сопровождаться нарушениями в высшей психической сфере. Это, несомненно, влечёт за собой в отдельных случаях изменение антиэпилептической терапии, а также назначение специфических препаратов для коррекции психических нарушений.

Выявлены различия в течение эпилепсии у детей и взрослых. В детском возрасте на эволюцию заболевания и трансформацию эпилептических приступов оказывают влияние процессы «созревания» нервной системы, генетические факторы и гормональные изменения у подростков, а у взрослых важную роль играют приобретенное поражение головного мозга и дегенеративные процессы. Во всех возрастных категориях неоспоримо влияние антиэпилептической терапии на течение эпилепсии.

Особый интерес представляют пациенты с идиопатическими генерализованными эпилепсиями (ИГЭ). Эти, с одной стороны, «доброкачественные» формы заболевания, с другой стороны, могут характеризоваться резистентным течением и склонностью к эволюционированию. Эволюция ИГЭ у детей и подростков наблюдается, как правило, внутри одной так называемой «ядерной группы». Видоизменение клинической картины заболевания, включая трансформацию приступов, в этих случаях носит возрастзависимый характер и является генетически детерминированным явлением, находящимся под влиянием плейотропного действия гена эпилепсии. «Доброкачественность» упомянутых форм эпилепсии также основывается на отсутствии у больных тяжёлых нарушений в высшей психической сфере, однако, в настоящее время положение о полном отсутствии данных нарушений у больных ИГЭ пересмотрено.

Одна из основных задач при лечении эпилепсии — социальная адаптация пациентов, в том числе, обеспечение возможностей для получения образования в детском и подростковом возрасте, трудоустройство взрослых больных, особенно, в случаях непрерывного течения и эволюции болезни. В связи с этим необходимо изучение возрастных особенностей эпилепсии, причин и направлений её трансформации с целью адекватной комплексной медико-психологической помощи пациентам на всех этапах болезни.

Возрастная семиология и эпидемиология приступов

Известно, что семиология приступов и картина ЭЭГ различаются в зависимости от возрастного периода [4, 12]. Абсансы встречаются, главным образом, у детей до 10 лет с частотой 11/100.000. В подростковом возрасте часто наблюдается исчезновение абсансов и появление генерализованных тонико-клонических приступов. По данным разных авторов, от 1/3 до 2/3 детей с абсансами страдают в последствии большими судорожными приступами. Hauser W. (1993), Annegers J.F. и соавт. (1991) приводят следующие данные по частоте встречаемости различных типов приступов у детей до 15 лет: генерализованные тонико-клонические — 18,6%, абсансы — 12,8%, миоклонические — 6,9%, простые фокальные — 11,3%, сложные фокальные — 23,4%, другие типы приступов — 6,6%, полиморфизм приступов — 9,1%. Covan L.D. и соавт. (1989) изучали эпидемиологию эпилептических синдромов у детей и подростков (2703 ребенка с эпилепсией в возрасте от 1 дня до 19 лет). Наиболее высокая частота эпилепсии была зарегистрирована в группе детей в возрасте от 1 до 4 лет (5,48/1000). У детей до 1 года заболевание диагностировалось с частотой 4,11 на 1000, а в возрасте от 15 до 19 лет — с частотой 3,86 на 1000. Фокальные приступы наиболее часто отмечались в возрастных группах от 5 до 9 лет (1,39/1000) и от 10 до 14 лет (1,07/1000),



и наименее часто — в возрасте до 1 года (0,52/1000). Генерализованные приступы чаще выявлялись в возрастной группе от 1 до 4 лет (2,37/1000), а к 15—19 годам их распространенность уменьшалась более, чем в 2 раза (1,097/1000).

Особенности и эволюция эпилепсий у детей и подростков

Особое положение среди эпилепсий детского возраста занимают возрастзависимые идиопатические формы эпилепсии, при которых изменения клинической картины генетически детерминированы.

В настоящее время существует два противоположных представления об ИГЭ. Некоторые авторы рассматривают идиопатические эпилепсии, как одно заболевание. Другие исследователи рассценивают разные формы ИГЭ, как самостоятельные заболевания, для которых характерны: генетическая предрасположенность, лимитированный возраст дебюта, отсутствие изменений в неврологическом статусе и структурных нарушений в головном мозге при нейровизуализации, в основном — нормальный интеллект, сохранность основного ритма на ЭЭГ, относительно благоприятный прогноз [13]. В настоящее время ILAE рассматривает положение о том, что юношеская абсанс эпилепсия и миоклоническая эпилепсия, а также эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами представляют собой фенотипические варианты ИГЭ у взрослых.

Развитие ИГЭ может происходить в различных направлениях: формирование ремиссии (с последующим излечением или возможным рецидивом заболевания), контролируемое течение со снижением частоты приступов, резистентность, клиническая трансформация или эволюция. Клиническая трансформация происходит на фоне, как резистентного, так и контролируемого течения ИГЭ. Наиболее типична следующая трансформация синдромов. У некоторых пациентов с дебютом генерализованных судорожных приступов в возрасте 5—7 лет в 9—11 лет могут присоединиться абсансы, а в 13—15 лет — миоклонические пароксизмы. Причины подобной трансформации до конца не ясны. По-видимому, этот процесс генетически детерминирован и не зависит от каких-либо экзогенных факторов, таких как, например, антиэпилептическая терапия; хотя, этот вопрос остается спорным [2]. Однако, возможно, что в данном случае речь может идти не об истинной эволюции эпилепсии, а о течении болезни и трансформации приступов. В настоящее время имеются данные о том, что многие формы ИГЭ возникают на единой патогенетической основе, определяющей генетически детерминированную нестабильность мембран нейронов.

Wolf P. исследовал исход эпилепсий, дебютировавших в детском возрасте. Он выделил ряд факторов, влияющих на прогноз заболевания: форма эпилепсии, этиология, тип приступов, тяжесть течения, сопутствующие заболевания, «ответ» на терапию, качество терапии и наблюдения [14, 15]. Формы эпилепсии, которые обычно завершаются наступлением ремиссии, рассцениваются, как доброкачественные. Несомненно, критерий «доброкачественности» течения и исхода эпилепсии включает в себя не только возможность достижения контроля над приступами, но и отсутствие влияния заболевания на высшие психические функции, отсутствие структурного поражения головного мозга; кроме того, учитывается также качество жизни больных. Известно, что некоторые «доброкачественные» эпилепсии могут ассоциироваться с риском дальнейшего развития приступов или возобновления приступов во взрослом возрасте после периода длительной ремиссии. Некоторые формы эпилепсии, продолжаясь во взрослом возрасте, требуют пожизненного наблюдения и терапии, например, синдром Леннокса-Гасто, и могут эволюционировать, в большинстве случаев, в височную эпилепсию. Эпилепсии, сопряженные с повреждением головного мозга, во взрослом возрасте наиболее часто становятся резистентными к терапии. С самого начала лечения любой формы эпилепсии неоспоримо влияние антиэпилептической терапии на течение заболевания. На течение заболевания влияет так же и тип приступов. У пациентов с полиморфными приступами прогноз, в целом, менее благоприятный, по сравнению с пациентами с одним типом приступов. Хороший прогноз ассоциирован с такими формами заболевания, как эпилепсия с типичными абсансами, генерализованными миоклоническими приступами, генерализованными тонико-клоническими приступами; менее благоприятный прогноз у больных с абсансами с миоклонусом, атипичными абсансами, фокальными приступами; неблагоприятный прогноз у больных с инфантильными спазмами, тоническими, атоническими приступами и приступами падений, бессудорожным эпилептическим статусом. Частота эпизодов эпилептического статуса также



ассоциирована с неблагоприятным течением. Чем раньше начинается антиэпилептическая терапия, тем более вероятно достижение контроля над приступами. Длительный период течения эпилепсии, не контролируемой антиэпилептическими препаратами, определяет более тяжёлый прогноз, так же как и явление аггравации. Dulac O. (2004) считает, что более раннее назначение антиэпилептической терапии оказывает влияние на прогрессирование эпилепсии, на формирование фармакорезистентности; с другой стороны, персистирование приступов ассоциировано с нарушением высших психических функций. Напротив, Jallon (2004) считает, что антиэпилептическая терапия практически не оказывает влияния на течение эпилепсии, приводя в качестве доказательства формы эпилепсии со спонтанными ремиссиями, а также тот факт, что в странах, где проводится адекватное лечение заболевания, и в странах, где по тем или иным причинам больные лишены адекватного лечения, практически не отмечено различий в течении и исходах различных форм эпилепсии. Автор указывает на высокую частоту побочных эффектов при приёме АЭП и приводит экономические данные, утверждая, что антиэпилептическая терапия должна назначаться не во всех случаях заболевания.

Проблема эпилепсии у подростков представляет особый интерес по следующим причинам: частый дебют эпилепсии в подростковом возрасте (особенно, семейная височная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия); нередко встречающееся персистирование или трансформация форм болезни; появление признаков фармакотерапевтической резистентности; повышение риска развития психического дефекта и поведенческих расстройств, включая девиантное поведение; персистирование приступов в последующие годы жизни; негативное действие эпилепсии на изменяющийся под влиянием гормональной перестройки организм подростка.

Существуют истинно юношеские формы эпилепсии с характерным возрастом дебюта и особенностями течения, включая влияние приступов на высшие психические функции (ВПФ) подростка. К ним относятся юношеская абсанс эпилепсия и юношеская миоклоническая эпилепсия. Основные факторы риска дебюта эпилепсии в подростковом возрасте включают наследственную отягощенность, патологию периода новорожденности, фебрильные судороги, черепно-мозговую травму (чаще у мальчиков). Основные факторы провокации эпилепсии у подростков: депривация сна и психо-эмоциональный стресс (преобладающие у мальчиков), первый менструальный цикл у девочек. Интересно, что дебют эпилепсии в подростковом возрасте модифицирует такой существенный фактор, как распределение приступов в цикле сон-бодрствование. В исследованиях Карлова В.А., Петрухина А.С. (2002) было выявлено преобладание приступов бодрствования и отсутствие приступов во сне у лиц обоего пола. Это указывает на определённые особенности взаимоотношения между эпилептическими очагами и неспецифическими системами мозга у данного контингента больных.

Для эпилепсий подросткового возраста характерно «запаздывание» диагностики заболевания при изолированных миоклониях в рамках юношеской миоклонической эпилепсии. Во многих случаях эта форма распознаётся лишь при присоединении генерализованных тонико-клонических приступов, иногда через несколько лет после манифестации миоклоний.

Специфику психофизиологических функций в подростковом периоде определяет не только созревание структур мозга (Johnson M., 1993). С наступлением пубертатного периода эпилептические приступы приобретают циклический характер, формируется связь приступов с периодом пробуждения, усложняются тип и течение приступов, течение болезни сопровождается выраженными психопатологическими и поведенческими реакциями. Патогенетическим механизмом этой эволюции служит перестройка нейронных сетей, завершение этапов миелинизации комиссуральных связей (в частности, передних отделов мозолистого тела), что приводит к генерализации приступов и возникновению первичной билатеральной синхронизации электрической активности мозга с вовлечением медиобазальных отделов лобных долей. Также большое значение имеет патогенез эпилепсии, определяющий в разных случаях различную частоту трансформации приступов. В частности, при наличии структурного дефекта головного мозга персистирование приступов сопровождается постепенным распространением эпилептического возбуждения по аномальным путям в новой зоне коры, то есть, имеет место эволюция эпилепсии. В возникновении синдрома генерализованных судорожных приступов пробуждения играет роль первичная билатеральная синхронизация с вовлечением медиобазальных отделов лобных долей и медиальной части допол-



нительной моторной зоны, что наиболее характерно для более старших детей и подростков (Niedermeyer E., 1991).

Значительное влияние на организацию деятельности мозга подростков оказывают эндокринные изменения, связанные с половым созреванием. Известно, что в период активной гормональной перестройки (половое созревание), сопровождающейся колебанием уровня половых гормонов, происходит изменение характера эпилептических пароксизмов. Подтверждение этого — часто встречающийся дебют эпилепсии в период полового созревания. Стероидные гормоны модулируют возбудимость мозга, изменяют фенотип эпилепсии в пубертате, во время менструального цикла, беременности и в менопаузе у женщин (Мухин К.Ю., 1996). Менструальная (катамениальная) эпилепсия — форма эпилепсии, при которой возникновение приступов тесно взаимосвязано с определенными фазами менструального цикла. Менструальная эпилепсия относится к формам эпилепсии с циклическим течением и составляет 30,0% в общей популяции женщин с эпилепсией, достигая максимума при височной эпилепсии (40,0%). Дебют эпилептических приступов при менструальной эпилепсии варьирует в возрастном интервале от 5 до 20 лет с максимумом в пубертатном периоде. Синдромологическое распределение больных представлено следующим образом: равные пропорции пациенток, страдающих юношеской миоклонической эпилепсией (33,3%), эпилепсией с ГСП (33,3%) и юношеской абсанс эпилепсией (29,2%), только в одном случае (4,2%) была диагностирована детская абсанс эпилепсия. «Чистая» менструальная эпилепсия, при которой приступы возникают только в связи с менструацией, отмечалась в 12,5% случаев (Мухин К.Ю., 1996).

На завершающих стадиях полового созревания снижается активность гипоталамо-гипофизарной системы и уменьшается ее отрицательное влияние на функциональное состояние коры больших полушарий (Бурд С.Г., 2002). Есть данные о преимущественном влиянии половых гормонов на лобные отделы мозга. Физиологические изменения стероидных гормонов могут оказывать влияние на эффективность АЭП. Лучше всего изучены эффекты на нейрональную возбудимость эстрогена и прогестерона — основных стероидных гормонов яичников [16, 17, 18]. Эти гормоны могут рассматриваться, как фармакоактивные соединения, изменяющие порог судорожной готовности — эстроген действует, как проконвульсант и прогестерон — как антиконвульсант [11]. 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. Многие нейроактивные эффекты стероидов реализуются, вероятно, на уровне нейрональной мембраны. Эстрогены могут активировать кортикальный очаг и углублять тяжесть фармакоиндуцированных приступов [10]. По мнению Назаряна К.Б. и соавт. (1987), одним из механизмов изменения порога судорожной готовности головного мозга половыми стероидами является влияние данных гормонов на уровень глюкозы в головном мозге.

D.V. Lewis, S.R. Ikeda. (1997) показали влияние гонадотропин-рилизинг гормона на возбудимость нейрональной мембраны. Гонадотропин-рилизинг гормон (GnRH) секретируется гипоталамическими нейронами и оказывает действие на эндокринную систему через гипофизарные гонадотропины. Он может ингибировать M-тип калиевых и N-тип кальциевых каналов центральных нейронов, которые содержат GnRH-рецепторы, что может приводить к подавлению нейрональной возбудимости. Соматотропный гормон также обладает эпилептогенной активностью, что, наряду с влиянием выше описанных гормональных изменений, может существенно модифицировать действие АЭП, обуславливая резистентность к терапии. Таким образом, гормоны являются мощными организаторами нейронных сетей и влияют на функцию ионных каналов клеточных мембран; при этом тироксин, соматотропин, вазопрессин, инсулин и эстрадиол обладают просудорожной активностью, а адренкортикотропный гормон, альдостерон, мелатонин, прогестерон, тестостерон, церулеин, холецистокинин, дезоксикортикостерон являются антиконвульсантами. Исследования Мухина К.Ю. (1989) показали, что частота нейроэндокринных нарушений у подростков зависит от трех факторов: раннего возраста дебюта эпилепсии, локализации очага в медиобазальных отделах височной доли, длительного приёма АЭП — индукторов микросомальных ферментов печени. Полученные результаты продемонстрировали, что у детей с генерализованными приступами (абсансы, миоклонии, тонико-клонические приступы), в отличие от пациентов с фокальными приступами, в 2 раза чаще отмечались нейроэндокринные нарушения, приво-



дящие к задержке физического развития подростков; подобное явление также отмечается при частых приступах (Полунина В.В., 1998). В генезе задержки полового развития также важную роль играет раннее органическое поражение головного мозга, что приводит к позднему формированию либидо в 14 лет (при норме в 12,8 лет), позднему появлению эякуляций к 15—16 годам (при норме в 14 лет). У подростков, страдающих эпилепсией, обнаружена высокая частота задержки развития в пубертатном периоде — 48% (частота задержки полового развития у мужчин в общей популяции составляет 0,4—2,5%).

По мнению большинства исследователей, ЭЭГ подростков отражает функциональную активность мозга и, таким образом, зависит от степени организации нейрональных систем. Поэтому возрастные изменения ЭЭГ имеют большое значение как для диагностики, так и для оценки зрелости ЦНС.

Наличие тета-активности и десинхронизации корковой ритмики у подростков связывают с функциональными изменениями ЦНС в период полового созревания. После 15 лет происходит трансформация ЭЭГ-картины с формированием показателей ЭЭГ, характерных для взрослых людей в 18—20-летнем возрасте (Matshura K. и соавт., 1985). Многие авторы подтверждают данные исследований Eeg-Olofsson O. (1970), согласно которым ЭЭГ достигает полной зрелости к 19—20 годам. По данным Фарбер Д.А. (1988), к 14—16 годам наблюдается усиление степени синхронизации ЭЭГ, что связано с совершенствованием ансамблевой организации нейронального аппарата коры большого мозга. Формирование паттерна ЭЭГ, характерного для взрослого человека, продолжается до 21 года, причем у девочек процесс созревания электрической активности мозга опережает таковой у мальчиков на 2—3 года (Горбачевская Н.Л., Кожушко Л.Ф., 1990; Зенков Л.Р., 1996; Nidermeyer E., 1993). Кроме того, с возрастом происходит трансформация ЭЭГ во время эпилептических приступов, особенно, если приступы становятся более редкими. Christian W. (1982) показал, что каждой медленной волне может предшествовать 2—3 пика, ритмическая регулярность разрядов может заменяться пароксизмальной дизритмией с включением отдельных синхронизированных комплексов спайк-волна.

В последние годы благодаря успехам в области генетики при многих формах эпилепсии обнаружены специфические изменения генетического аппарата. В настоящее время локализованы гены только нескольких форм идиопатической эпилепсии. Известно, что для многих наследственных форм эпилепсии характерно двулокусное доминантно-рецессивное наследование. ЮМЭ и другие формы ИГЭ, включая ДАЭ, ЮАЭ, за исключением эпилепсии с изолированными ГСП с дебютом в подростковом возрасте и приступами, возникающими в любое время суток (не привязанными четко ко времени пробуждения), связаны с локусом гена на шестой хромосоме (доминантный ген), который обозначен как EGM-1. Этот локус детерминирует развитие приступов, а дополнительные локусы вносят вклад в формирование фенотипических особенностей каждого типа ИГЭ, что приводит как к возникновению клинических проявлений двух и более форм ИГЭ в одной родословной, так и эволюции эпилепсии у одного больного. Эпилепсию с ГСП при пробуждении с дебютом в подростковом возрасте также связывают с локусом EGM-1, как и ЮМЭ (Greenberg F. и соавт., 1995). Однако большинство исследователей ЮМЭ также связывают эту форму эпилепсии с геном, ответственным за $\alpha 7$ -субъединицу никотин-ацетилхолинового рецептора CHRNA7 с локусом в регионе хромосомы 15q14 (Elmslie F. и соавт., 1997), ИГЭ — с мутацией гена, ответственным за $\alpha 4$ -субъединицу никотин-ацетилхолинового рецептора CHRNA4. За возникновение доброкачественных семейных судорог новорожденных ответственны гены, которые локализируются на длинном плече 20 хромосомы в локусе 20q13.3 и на длинном плече 8 хромосомы в локусе 8q24; а при роландической эпилепсии аномальный ген локализован в локусе 15q14.

Подростковый период характеризуется выраженными изменениями психики. По мнению Niedermeyer E. (1991), — это следствие влияния половых гормонов на лобные отделы мозга. Отмечаются такие изменения, как неадекватность самооценки, стремление к независимости, в то же время, ранимость, обостренная проблема выбора друзей, профессии. В подростковом периоде нередко встречается начало сексуальной жизни, что может сопровождаться физическими и психологическими проблемами. В связи с этим необходимо назначать гормональные противозачаточные средства с учётом их взаимодействия с АЭП. В этот период в жизни подростка нередко появляются наркотики, алкоголь, курение, что провоцирует клинические проявления заболевания или усугубляет тяжесть его течения (Карлов В.А., Петрухин А.С., 2002). Назначение некоторых АЭП в этот период может



приводить к неблагоприятным последствиям. Например, препараты барбитурового ряда, кроме негативного влияния на ВПФ, задерживают созревание эндокринной системы, что отражается на физическом развитии больных.

Целью нашего исследования явилось динамическое изучение развития отдельных идиопатических генерализованных форм эпилепсии с дебютом в детском и подростковом возрасте, а также изучение состояния высшей психической сферы у больных с эпилепсией (посредством нейропсихологического обследования).

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. В исследование было включено 26 больных. Все случаи эпилепсии были классифицированы по характеру приступов (классификация Киото, 1981) и по форме заболевания (Международная классификация Нью-Дели, 1989). Всем больным проводилось обследование, включающее методы лабораторно-функциональной диагностики (общие и биохимические анализы мочи и крови) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости для выявления побочных реакций антиэпилептической терапии, а также электрофизиологическое обследование (ЭЭГ и видео-ЭЭГ мониторинг) посредством системы «ЭНЦЕФАЛАН-ВИДЕО» на базе мобильного регистратора ЭЭГ РМ-ЭЭГ-19/26 «ЭНЦЕФАЛАН-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», г. Таганрог) и 32-канальных систем производства Grass-Telefactor (США) и Biola NS432 (НПФ «Биола», г. Москва).

Результаты

Эволюция эпилепсии у детей и подростков с детской абсансной эпилепсией (ДАЭ). Под нашим наблюдением находилась группа из 15 пациентов с ДАЭ в возрасте 4-18 лет: 8 мальчиков (53%) и 7 девочек (47%). Во всех случаях отмечено отсутствие патологических изменений в неврологическом статусе. В 11 случаях (73,3%) заболевание дебютировало в возрасте от 3 до 6 лет со сложных абсансов ($p < 0,05$). У 3 пациентов (20%) первые приступы носили характер простых абсансов, у 1 ребенка заболевание начиналось с генерализованных тонико-клонических приступов, возникавших, преимущественно, в период пробуждения. По характеру приступа преобладали сложные абсансы с версивным компонентом в виде небольшого поворота глаз в сторону (в 33,3% случаев), абсансы с фаринго-оральными автоматизмами отмечались несколько реже — в 26,7%. Так же были зарегистрированы абсансы с ретропульсивными движениями головы, замирения с миоклоническим и вегетативным компонентом.

На ЭЭГ у 7 пациентов (46,7%) отмечался наиболее типичный для детской абсанс эпилепсии ЭЭГ-паттерн: генерализованная спайк-волновая активность 3—3,5 Гц. У двух детей (13,3%) была зарегистрирована региональная эпилептиформная активность наряду с типичными генерализованными спайками 3 Гц. В возрастной группе от 11 до 14 лет у одного ребенка (6,7%) зарегистрировано региональное начало генерализованной активности из фронтальных отделов полушарий. По данным исследований, переходящие очаговые изменения (замедление, пик-волны) не являются исключением и не противоречат диагнозу (Карлов В.А., Гнездицкий В.В., 2005). Отмечена тенденция к исчезновению эпилептиформной активности к подростковому возрасту, что связано с регулярным приемом АЭП. Лишь у одного пациента (6,7%) было отмечено возобновление эпилептиформной активности в связи с самостоятельной отменой препарата. У одного ребенка к возрасту 11 лет наблюдалась трансформация генерализованной активности частотой 3—3,5 Гц в более «быструю» (3,5—4 Гц), что указывало на трансформацию в ЮАЭ.

Проследив возрастную динамику заболевания, мы выявили следующие варианты исхода детской абсансной эпилепсии: трансформация в ЮАЭ отмечалась у 1 больного, в ЮМЭ — также у 1 пациента, и в 86% случаев отмечена клиническая ремиссия, что соответствует данным литературы [1, 2, 4].

Анализ представленных нами данных свидетельствует о наличии четкого возрастного диапазона дебюта и течения детской абсанс эпилепсии. Манифестация заболевания у большинства пациентов отмечалась в детском возрасте от 3 до 6 лет включительно, наиболее часто в 6 лет. Аналогичные данные, свидетельствующие о максимуме дебюта ДАЭ в возрасте 6—7 лет, приводят Guiwer J. и соавт. (2003) [8]. В большинстве случаев (73,3%) первый приступ носил характер сложных абсансов. В дальнейшем



простые абсансы сменяли сложные абсансы, что могло ассоциироваться с трансформацией ДАЭ в ЮАЭ. Подобная трансформация могла коррелировать с изменениями на ЭЭГ в виде «убыстрения» пик-волновой активности: у одного ребенка исчезновение сложных и появление простых абсансов сопровождалось более «быстрой» генерализованной спайк-волновой активностью частотой до 3,5—4 Гц, что ассоциировалось с трансформацией в ЮАЭ. У одного больного в возрасте 12 лет присоединились миоклонические подергивания рук, что свидетельствовало о трансформации ДАЭ в ЮМЭ. На ЭЭГ отмечалась генерализованная спайк-волновая активность (3 Гц) в начале заболевания, в дальнейшем сочетание генерализованной спайк-волновой активности 3 Гц и региональных паттернов — в 13,3% случаев и региональное начало генерализованных паттернов — в 13,3% случаев. Трансформация ДАЭ в ЮАЭ и в ЮМЭ, по нашим данным, ассоциирована с трудностью достижения полной клинической ремиссии в первые месяцы от момента начала терапии, наличием эпилептиформных паттернов в сочетании с генерализованной спайк-волновой активностью. Наши данные совпадают с результатами исследования Репнова Н.У. (2002), в котором трансформация ДАЭ в ЮАЭ была выявлена в 27% случаев, что ассоциировалось с резистентностью к терапии.

Эволюция юношеской абсанс эпилепсии (ЮАЭ). Мы наблюдали 6 пациентов — 4 мальчика (67%) и 2 девочки (33%) с ЮАЭ в возрасте от 11 до 18 лет. В неврологическом статусе не отмечалось очаговой симптоматики, при нейропсихологическом обследовании отклонений не было выявлено. В связи с малочисленностью данной возрастной группы статистическая достоверность не определялась.

Наиболее часто дебют ЮАЭ отмечался в возрастном интервале от 11 до 14 лет, первым типом приступов были, в основном, простые абсансы (50%), у 2 детей (33,3%) в возрасте от 7 до 10 лет — сложные абсансы и у одного ребенка (16,7%) — генерализованные тонико-клонические приступы. Следует уточнить, что у пациентов с манифестацией заболевания со сложных абсансов была диагностирована ДАЭ с последующей трансформацией в ЮАЭ.

Одним из критериев диагностики ЮАЭ является генерализованная быстрая спайк-волновая активность на ЭЭГ. Однако, в нашем исследовании не встречались комплексы 5 Гц при проведении ЭЭГ, описанные в литературе [5, 8]. У 4 пациентов (66,7%) регистрировалась генерализованная спайк-волновая активность 3,5 Гц одинаково часто (33,3%) в возрасте от 7 до 10 и от 11 до 14 лет. Генерализованная спайк-волновая активность с частотой 4 Гц отмечалась у одного ребенка (16,7%) в возрасте 12 лет и сочеталась с диффузной эпилептиформной активностью с амплитудным акцентом в лобных отделах полушарий.

В процессе катamnестического наблюдения за пациентами с юношеской абсанс эпилепсией мы выявили следующие варианты исхода заболевания: трансформация ЮАЭ в ЮМЭ при присоединении миоклонических подергиваний, преобладающих в руках, отмечалась у одного ребенка в возрасте 14 лет; клиническая ремиссия зарегистрирована у 5 человек (83%).

Значимые изменения характера приступов в виде присоединения миоклонических приступов позволили констатировать трансформацию ЮАЭ в ЮМЭ, с чем были ассоциированы рецидив простых абсансов на фоне терапии вальпроатами и наличие региональных пик-волновых разрядов. Sovanis A. (2005) подтвердил, что появление единичных пик-волновых разрядов на ЭЭГ повышает риск присоединения судорожных приступов [6].

Эволюция юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ). Группа обследуемых больных включала 5 пациентов в возрасте от 14 до 18 лет, среди которых преобладали девочки — 4 (80%) больных. В неврологическом статусе очаговая симптоматика отсутствовала, при нейропсихологическом исследовании отклонений от нормы не выявлялось.

Манифестация первого приступа наиболее часто (у 4 детей — 80%) отмечалась в возрастной период 11—14 лет, заболевание дебютировало с миоклонических приступов (в 40% случаев), и в равной степени — с абсансов или генерализованных судорожных приступов. В разные периоды заболевания у каждого пациента отмечались различные виды миоклонических приступов.

Множественные миоклонические приступы в виде серии «залпов», возникавшие у детей в начальный период заболевания, как и единичные миоклонические подергивания, отмечались одинаково часто — в 60% случаев, соответственно. Падения в результате миоклонически-астатических приступов зарегистрированы у одного пациента.

Необходимо отметить, что ЮМЭ представляет собой «конечную ветвь эволюции» форм ИГЭ, то есть трансформации этой формы эпилепсии нет, что подтверждается рядом авторов (Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2005).



Основной особенностью иктальной и интериктальной ЭЭГ больных с ЮМЭ было наличие полиспайк-волновой активности в виде отдельных генерализованных всплесков длительностью 1—2 с или разрядов большей продолжительности — как субклинических, так и клинических. Ни в одном из случаев не была зарегистрирована спайк-волновая активность с частотой 3 Гц. Максимальная амплитуда комплексов у 90% пациентов отмечалась в лобных отделах полушарий. Практически отсутствовали «ответы» на гипервентиляцию, лишь у одного пациента данный вид провокации вызвал приступ сложного абсанса. Депривация сна и насильственное пробуждение приводило к возникновению приступов в 90% случаев в начале заболевания. Во сне описанные изменения на ЭЭГ резко усиливались. У 80% больных во время стадии «сонных веретен» регистрировались короткие разряды полиспайк-волновой активности длительностью не более 3 с.

Трансформации ЮМЭ не наблюдалось ни в одном из случаев.

Наблюдение показало следующие варианты исхода идиопатических генерализованных форм эпилепсии: трансформация ДАЭ в ЮАЭ и затем в ЮМЭ отмечалась у одного пациента. Эволюция ДАЭ в ЮМЭ зарегистрирована также у одного больного: после исчезновения приступов сложных абсансов наблюдалось присоединение или замещение их на простые абсансы, а также выявлялись соответствующие изменения на ЭЭГ в виде «убыстрения» эпилептиформной активности. ЮАЭ трансформировалась в ЮМЭ у одного пациента (в возрасте 15 лет у ребенка возникли молниеносные миоклонические приступы в виде бросковых движений в руках).

Больная П., 22 года. Клинический диагноз: «Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца)».

Жалобы: подергивания кистей и нижних конечностей при пробуждении утром, «замирания» с подергиваниями век, редкие генерализованные судорожные приступы длительностью 2-3 мин, в том числе, связанные с просмотром телевизора или ритмической фотостимуляцией (фотосенситивность).

Anamnesis morbi: Дебют заболевания на фоне полного здоровья в возрасте 7 лет, когда возникли приступы по типу абсансов. На ЭЭГ (рис. 1) на фоне сохранной возрастной ритмики отмечались генерализованные разряды пик-волновых комплексов частотой 3,5—3 Гц с клиническими проявлениями в виде абсансов с заведениями глаз вверх; приступы провоцировались гипервентиляционной пробой. В 12 лет на фоне менструации впервые возник генерализованный тонико-клонический приступ утром через полчаса после пробуждения, через полгода отмечено развитие ГСП во время просмотра телевизора. На фоне терапии депакином хроно была достигнута ремиссия. При снижении дозы препарата в 15 лет возник ГСП во время менструации и на фоне недосыпания. В возрасте 16 лет присоединились миоклонические присту-

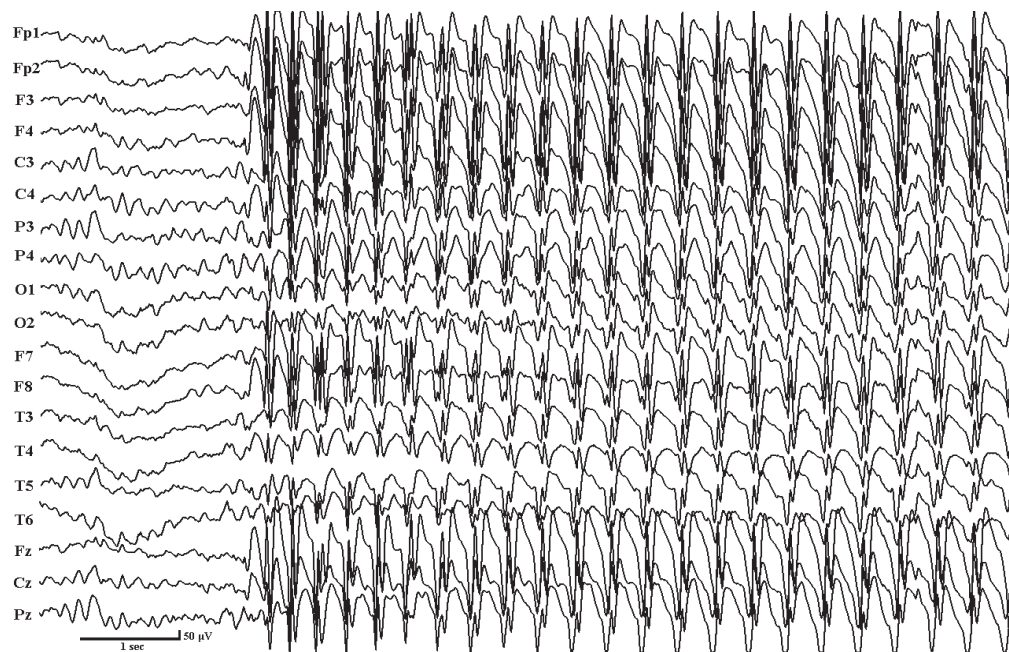


Рис. 1



пы при пробуждении утром, а также абсансы с миоклониями век и мышц верхнего плечевого пояса, чаще также в утренние часы. При возобновлении приема депакина хроно (в дозе 1750 мг/сутки) на фоне терапии наблюдался единичный ГСП в 17 лет после деривации сна. После 5 лет ремиссии в возрасте 22 лет отмечена провокация ГСП во время ритмической фотостимуляции в ходе видео-ЭЭГ мониторинга. В терапию введен ламиктал в дозе 150 мг/сут. В связи с эндокринными изменениями (дисменорея, поликистоз яичников) и прибавкой веса планируется замена вальпроатов на топирамат.

Anamnesis vitae: Ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей, 1-х срочных родов. Вес при рождении — 3100 г, длина — 51 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Раннее развитие по возрасту. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность по эпилепсии не отягощена.

При осмотре: В соматическом статусе: гипертрихоз, поликистоз яичников, дисменорея. *В неврологическом статусе:* Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Черепные нервы: без особенностей. При исследовании двигательной, чувствительной и координаторной сфер патологии не выявлено. Развитие высших психических функций в пределах возрастной нормы.

Результаты продолженного видео-ЭЭГ мониторинга:

Фоновая биоэлектрическая активность сформирована соответственно возрасту, альфа-ритм сохранен. Отсутствие эпилептиформных разрядов в фоновой ЭЭГ. На фоне ритмической стимуляции с частотой 24 Гц отмечено возникновение генерализованного миоклонико-тонико-клонического приступа (рис. 2), начавшегося с миоклоний век и мышц верхнего плечевого пояса, с вокализацией, последующей тонической и клонической фазой приступа. Длительность приступа до 2,5 мин. На ЭЭГ вслед за возникновением групповых спайков с акцентом в задних отделах полушарий отмечено появление генерализованной полиспайк-волновой активности (миоклоническая фаза приступа), с обилием также двигательных и миографических артефактов, продолженные пробеги генерализованных спайков и острых волн (тоническая фаза) и трансформация в кластерную пик- и полипик-волновую активность (клоническая фаза) с нарастанием амплитуды и постепенным замедлением. Постприступная ЭЭГ характеризовалась выходом в дезорганизованную дельта-волновую активность с медленным восстановлением физиологического альфа-ритма и последующим переходом в сон с наличием физиологических сонных паттернов.

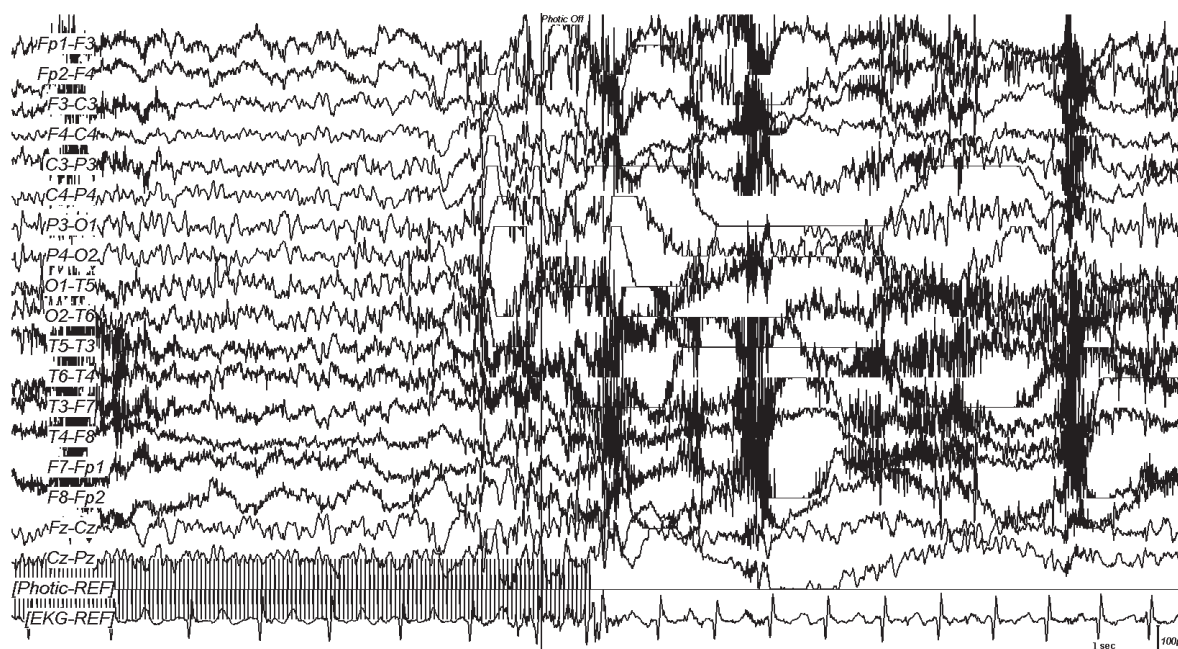


Рис. 2

Заключение: у данной пациентки в течение 5 лет от момента начала заболевания (в 7 лет) наблюдалась трансформация детской абсанс эпилепсии в юношескую абсанс эпилепсию с присоединением ГСП в возрасте 12 лет. Еще через 4 года ЮАЭ, в свою

очередь, эволюционировала в юношескую миоклоническую эпилепсию с полной триадой приступов, характерных для группы ИГЭ. Отмечена связь ГСП с периодом менструаций, также наблюдаются явления фотосенситивности.

При исследовании высших психических функций у детей и подростков с ИГЭ наиболее часто встречалась гиперактивность — у 33,3% детей с ДАЭ. По данным Петрухина А.С. (2000), лишь у 5% детей с ИГЭ обнаруживается интеллектуальный дефицит, признаки синдрома гиперактивности и дефицита внимания [4]. У одной пациентки с эволюцией ДАЭ в ЮАЭ отмечались дисфория, приступы агрессии и суицидальные мысли. У одной больной ЮМЭ с ярко выраженным эгоцентризмом возникало недоверие к назначенной медикаментозной терапии и отмечалось несоблюдение рекомендаций врачей. Аналогичные данные получены другими исследователями (Devinsky O. и соавт., 1997, Gelisse P. и соавт., 2001), которые отмечали психологическую незрелость при ЮМЭ и ЮАЭ и дисфункцию лобных отделов полушарий при ДАЭ.

В заключение необходимо отметить, что аггравация эпилептических приступов, включая возникновение новых типов пароксизмов, под воздействием АЭП наблюдается во всех возрастных группах и при всех формах эпилепсии. Эволюция эпилепсии у детей и подростков наблюдается, как правило, внутри одной ядерной группы при различных формах ИГЭ и доброкачественных фокальных эпилепсиях. Видоизменение клинической картины заболевания, включая трансформацию приступов, в этих случаях носит возрастзависимый характер и является генетически детерминированным процессом, реализованным под влиянием плейотропного действия гена эпилепсии. Эволюция форм эпилепсии, как фармакоиндуцированное явление, наблюдается, преимущественно, внутри одной ядерной группы ИГЭ, у лиц молодого возраста. Неадекватно подобранная терапия может приводить к трансформации абсансных форм эпилепсии в юношескую миоклоническую эпилепсию (чаще при назначении карбамазепина и ламотриджина). Сам факт фармакоиндуцированной трансформации эпилептических приступов в этой группе не служит признаком плохого прогноза.

Библиография

1. Мухин К.Ю. Идиопатические генерализованные формы эпилепсии: диагностика и терапия: Дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1996.
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. — М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. — 320 с.
3. Назарян К.Б., Геворкян Э.С., Костанян А.А. и др. // Журн. Невропатол и психиатр. — 1987. — Т.87. — №6. — С. 870—873.
4. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста — М.: Медицина, 2000 — 622 с.
5. Aicardi J. Epilepsy in children. — Lippincott-Raven Publishers, 1996. — 555 p.
6. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies // *Epilepsia*. — 2005. — V. 46 Suppl 9. — P. 67-72.
7. Devinsky O., Gershengorn J., Brown E., Perrine K., Vazquez B., Luchiano D. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy // *Neurol Neuropsychol Behav Neurol* — 1997 — V. 10. — P. 243—6.
8. Guiwer J., Valenty M.P., Bourazza A., Hirsch E., Loiseau P., Prognosis of idiopathic absence epilepsies., John Libbey Eurotext Ltd., Paris., — 2003. — P. 249—257.
9. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940—1980 // *Epilepsia* — 1991. — V. 32. — P. 429—45.
10. Hom A.C., Buterbaugh G.G. Estrogen alters the acquisition of seizures kindled by repeated amygdala stimulation or pentylentetrazol administration in ovariectomized female rats. — *Epilepsia*. — 1986. — V. 27. — P. 103—108.
11. Morrel M.J. Catamenial epilepsy and issues of fertility, sexuality and reproduction / In:Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*, 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — P. 671—680.
12. Ohtsuka Y. et al. Partial seizures in West syndrome. // *Epilepsia*. — 1996. — V. 37(11). — P. 1060—1067.
13. Panayiotopoulos C.P. *The Epilepsies, Seizures, Syndromes, Management*. — Bladon medical publishing, 2005. — 541 p.
14. Wolf P. *Epileptic seizures and syndromes*. — London, 1994.
15. Wolf P. Juvenile mioclonic epilepsy Международная конференция «Эпилепсия — медико-социальные аспекты. Диагностика и лечение» — 2004. — P. 125—128.
16. Wooley C.S., Weiland N.G., McEwen B.S., et al. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA-1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input with correlation with dendritic spine density. — *J Neuroscience*. — 1997. — V. 17. — P. 1848—1859.
17. Wooley C.S., Wenzel H.J., Schwartzkoin P.A. Estradiol increases the frequency of multiple synapse boutons in the hippocampal CA-1 region of the adult female rat // *J Comp Neurol* — 1996. — V. 373. — P. 108—117.
18. Wooley C.S., Schwartzkroin P.A. Hormonal effects on the brain. — *Epilepsia*. — 1998. — V. 39 (Suppl 8). — P. 2—8.



ЭПИЛЕПСИЯ В СОЧЕТАНИИ С НАРКОМАНИЕЙ И ТОКСИКОМАНИЕЙ: ДВА КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРА

А.А. Холин, Е.С. Косякова, К.В. Воронкова, А.С. Петрухин

Кафедра неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Сочетание эпилепсии с наркоманией, токсикоманией и алкоголизмом представляет важную проблему. Это обусловлено, прежде всего, социальной значимостью данных явлений, а также утяжелением течения эпилепсии под влиянием факторов токсического воздействия на мозг, существующей тенденции к нарушению режима и низкой комплаентности пациентов, что вызывает дополнительные трудности в лечении подобных клинических случаев.

Вашему вниманию предоставляются два клинических примера сочетания эпилепсии с наркоманией и токсикоманией.

Больной П., муж., 19 лет.

Anamnesis vitae et morbi:

Перинатальный анамнез: От 2 беременности, протекавшей с умеренным токсикозом, 2 родов, в срок без особенностей. Старшая сестра здорова. Ранее развитие — без особенностей.

В 11 лет перенес черепно-мозговую травму: упал с крыши одноэтажного дома от удара электрическим током, удар левой лобно-височной области о кирпичный блок, утрата сознания на несколько минут, затем тошнота, головная боль; в районной больнице произведена хирургическая обработка и ушивание раны кожных покровов головы, переломов костей черепа не выявлено; в течение 1 нед проводилось стационарное лечение, получал дегидратационную и нейротрофическую терапию.

С 17,5 лет приобщился к наркотическим психостимуляторам и начал регулярно принимать экстази (3,4-метилendioксиметамфетамин, MDMA) по 1 табл. 1—2 раза в нед на ночных дискотеках. Наряду с употреблением экстази на фоне регулярного посещения ночных дискотек, пациент пристрастился к приему так называемых «спидов¹».

Был однократный опыт употребления кокаина, который состоял в приеме в течение 1 сут 4 дорожек кокаина *per nasi*, с подходами через 30—40 мин (после стихания эффекта предшествующего приема).

В 17 лет 8 мес впервые развился генерализованный судорожный (тонико-клонический) приступ (ГСП) в 4 ч утра на фоне депривации сна (провел ночь на дискотеке), после приема 1 табл. экстази, во время физической нагрузки (половой акт). Длительность приступа составила около 3 мин.

В 18 лет — повторный генерализованный тонико-клонический приступ, который возник на фоне недосыпания. После второго приступа пациент принял решение прекратить прием наркотиков.

Однако отмечалось постепенное учащение приступов (ГПС возникали с частотой 1 приступ каждые 1—2 нед). Присоединились миоклонические приступы по утрам, как правило, спровоцированные ранними пробуждениями и недосыпанием. Во время миоклонических приступов пациент отбрасывал в сторону предметы, находившиеся в руках, а также возникало ощущение «эффекта пробега тока по телу». Нередко миоклонические приступы предшествовали развитию ГСП.

ГСП провоцировались недосыпанием, возникали на фоне эмоциональных нагрузок, после длительной работы за компьютером.

Лечение антиэпилептическими препаратами (АЭП) не проводилось.

В неврологическом статусе: Менингеальных симптомов нет. Сглаженность левой носогубной складки. Сухожильные рефлексы повышены с нижних конечностей S>D, симптом Вендеровича слева. Координаторные пробы выполняет с дисметрией в левой руке.

¹ спиды (от англ. speed — скорость) — общее название стимулирующих препаратов амфетаминового ряда (амфетамин, фенамин), кустарного производства, представляют собой порошок желтоватого, белого и розового цвета, вдыхаемый через нос.



Высшие психические функции: В сознании, контактен, ориентирован во времени и пространстве. Отмечается некоторая манерность, эйфория с элементами анозогнозии, проявления негативизма.

Консультация офтальмолога: Диск зрительного нерва с четкими границами. Артерии умеренно сужены. Вены полнокровны.

Дополнительные методы обследования:

В возрасте 18 лет 2 мес проведена магнитно-резонансная томография головного мозга. МРТ головного мозга в трех проекциях (коронарные, сагиттальные, аксиальные) в импульсных последовательностях: TSE (T2), SE (T1), GE (T1). Описание: Смещения срединных структур не выявлено. Определяется нижняя ретроцеребеллярная арахноидальная киста размером 2,9 x 1,2 x 2,1 см. Сильвиевы щели расширены. Субарахноидальное пространство обоих полушарий мозга расширено. Структура конвекситальных субарахноидальных пространств однородна. Борозды полушарий головного мозга не углублены. Боковые желудочки головного мозга симметричны, не расширены. Мозолистое тело и подкорковые ядра сформированы обычно. Периваскулярные пространства не расширены. Дифференциация на серое и белое вещество головного мозга не изменена. В белом веществе обоих полушарий мозга и субкортикально определяются единичные очаги повышенного МР-сигнала в T2 взвешенном изображении, вероятно, обусловленные нарушением микроциркуляции. Гипофиз однородной структуры сагиттальный размер 1,2 см, фронтальный размер 1,5 см, вертикальный размер 0,5 см. Воронка расположена срединно, верхний контур гипофиза прямой. Гипертрофия слизистой гайморовых пазух, ячеек решетчатой кости и слизистой носоглотки. Искривление носовой перегородки. Заключение: Нижняя ретроцеребеллярная арахноидальная киста. Умеренная кортикальная атрофия, заместительное расширение субарахноидального пространства (ex vacuo). Признаки дисциркуляторной энцефалопатии.

ЭКГ: синусовая брадикардия 52 уд/мин.

Рутинные ЭЭГ обследования не выявляли специфических эпилептиформных изменений, и в возрасте 19 лет пациенту был проведен *ночной ЭЭГ-видеомониторинг*. Заключение: Замедленный альфа-вариант. Умеренные функционально-органические изменения биоэлектрической активности (б.э.а.) с акцентом в лобно-центрально-височных отделах D>S в виде медленноволнового преобладания. Отсутствие эпилептиформных разрядов по ходу вечернего бодрствования и вечерних функциональных проб (ритмическая фотостимуляция, гипервентиляция). На фоне ночных пробуждений с б.э.а. бодрствования и на редких эпохах I—II стадий сна зафиксированы отдельные и короткие группы диффузных и генерализованных пик- и полипик-волновых разрядов, чаще с лобно-центральным преобладанием, D>S. Разряды носили субклинический характер. По ходу утреннего бодрствования в фоне отмечались отдельные разряды и группы диффузных и генерализованных пик- и полипик-волновых разрядов, нередко возникавших в сочетании с пробой с «открыванием-закрыванием глаз» (феномен “eyes closure” sensitivity). Отмечалась провокация разрядов при ритмической фотостимуляции с частотой 16 Гц, а также их провокация при гипервентиляционной пробе. Разряды носили субклинический характер.

Сон модулирован по фазам. Физиологические паттерны сна выражены. По ходу сна отдельные К-комплексы имели пиковый компонент. На отдельных эпохах в затылочных отделах отмечались такие физиологические паттерны сна, как POST в виде групп заостренных полифазных потенциалов, чаще с правосторонней латерализацией, а также выявлены короткие группы заостренных низкоамплитудных полифазных потенциалов с височно-лобно-центральным преобладанием (паттерны «6—14»). Парциальные пробуждения с персистенцией ЭЭГ-картины глубокого сна расценены в рамках парасомний из группы расстройств пробуждения. Клинических эпилептических приступов по ходу записи не отмечалось (рис. 1—3).

Больной В., муж., 30 лет.

Диагноз: Симптоматическая фокальная лобнодолевая эпилепсия с вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами. Токсическая энцефалопатия. Сенсо-моторная дистальная токсическая полиневропатия верхних конечностей аксонально-демиелинизирующего типа.

Хронический токсический гепатит. Буллезный дерматоз с изъязвлениями. Ожирение 3 степени.



Рис. 1. Больной П., 19 лет. ЭЭГ утреннего бодрствования.

По ходу записи утреннего бодрствования отмечались короткие группы генерализованных пик- и полипиковых разрядов, амплитудой до 200 мкВ, с акцентом в лобных отделах полушарий. Эпилептиформные разряды возникали на фоне пробы с «открыванием-закрыванием глаз» в первые секунды после закрывания глаз (так называемый феномен «eyes-closure sensitivity»).

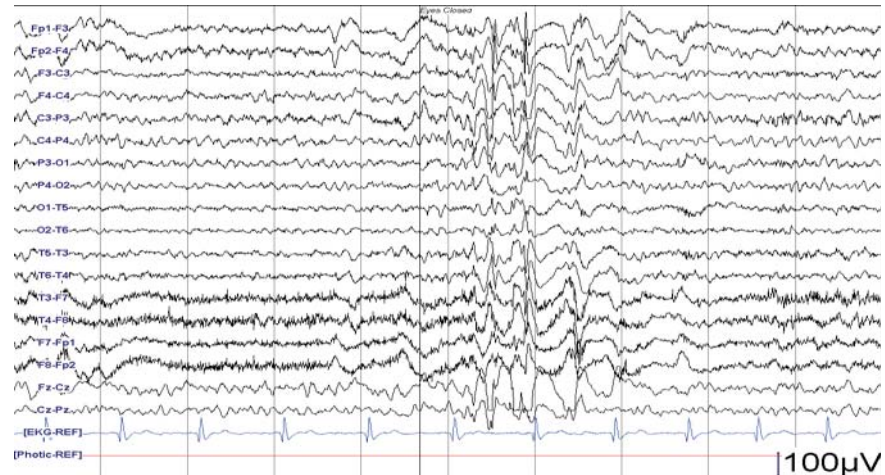


Рис. 2. Больной П., 19 лет. ЭЭГ утреннего бодрствования. РФС 16 Гц.

Проба с ритмической фотостимуляцией с предъявлением частоты 16 Гц спровоцировала короткую группу генерализованных пик- и полипиковых разрядов, амплитудой до 200 мкВ, с акцентом в лобных отделах полушарий. Эпилептиформные разряды возникали на фоне сочетания ритмической фотостимуляции с пробой с «открыванием-закрыванием глаз» (сочетание фотосенситивности и феномена «eyes-closure sensitivity»).

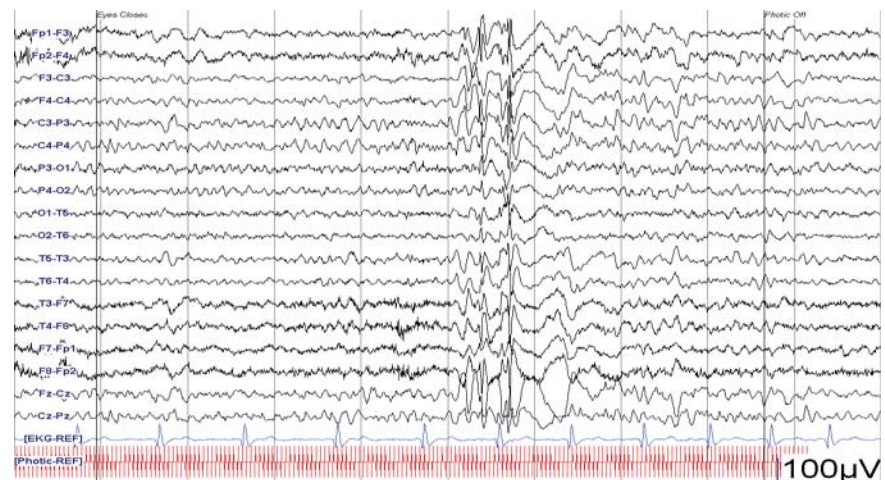
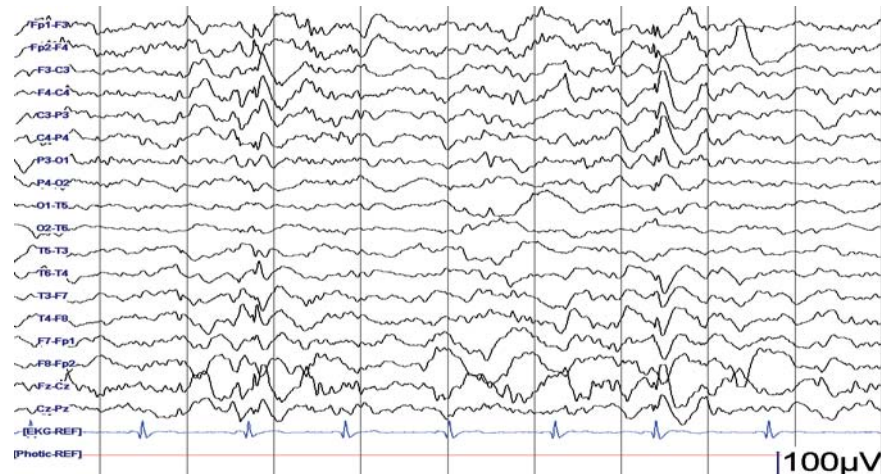


Рис. 3. Больной П., 19 лет. ЭЭГ сна.

На фоне II стадии сна отмечаются отдельные диффузные и генерализованные пик- и даблпик-волновые разряды, чаще с лобно-центральной преобладанием, D>S, амплитудой до 200 мкВ.



Anamnesis vitae et morbi:

Перинатальный анамнез: От 1 беременности, 1 срочных родов. Родовая травма — правосторонняя плечевая плексопатия с удовлетворительным восстановлением, но с некоторым относительным снижением активности и мышечной силы правой руки.

В возрасте 3 года отмечен эпизод типичных фебрильных судорог.

В возрасте 17—18 лет систематически ингаляционно употреблял ацетонсодержащие делирианты (клей «Момент» и др.), злоупотреблял алкогольными напитками (преимущественно, пиво), с периодами запоя длительностью 5—6 дней.



Употребление других психоактивных веществ категорически отрицает, хотя хорошо ориентируется в «сленге наркоманов» (со слов больного, из-за наличия родственника в семье, систематически употребляющего наркотики).

С 22 лет отмечается возникновение генерализованных судорожных приступов (1-й приступ на фоне работы за компьютером, спустя 7 мес — повторный приступ, ночью, также во время работы за компьютером). Затем приступы отмечались с частотой 1 раз в 1—6 мес. Приступы возникают чаще в дневное и вечернее время в состоянии бодрствования, провоцируются депривацией сна, утомлением, длительной работой за компьютером, употреблением алкогольных напитков, шоколада, кофеин-содержащих напитков. Приступам предшествует ощущение «провала» в голове, нечеткости изображения, подергивания век, затем — закатывание глазных яблок вверх, с последующим развитием генерализованных тонико-клонических приступов, продолжительностью до 3 мин, часто с уриной и прикусом языка. В возрасте 30 лет развился генерализованный тонико-клонический приступ статусного течения, в связи с чем больной был направлен в отделение реанимации.

Проводилось лечение антиэпилептическими препаратами. Принимал топамакс (до 200 мг/сут) и ламиктал (до 100 мг/сут) — без существенного эффекта. На момент обследования получает антиэпилептическую терапию по схеме: депакин хроно 300 мг (1 табл.) x 2 раза/сут (600 мг/кг/сут) + клоназепам (0,002) 3 раза/сут (1/4 табл. — 1/2 табл. — 1/2 табл.).

В неврологическом статусе: Менингеальных симптомов нет. Черепные нервы — без особенностей. Дистальная гипотрофия мышц верхних конечностей (предплечья, кисти, преимущественно, в зоне иннервации локтевого нерва), более выраженные слева, мышечная контрактура сгибателей пальцев обеих рук, затруднение сгибания и разгибания пальцев обеих кистей. Сухожильная арефлексия в руках, снижение сухожильных коленных и ахилловых рефлексов. Нарушения чувствительности по полиневритическому типу, чувство онемения в руках по типу «перчаток», снижение вибрационной чувствительности в пальцах рук. Гипергидроз ладоней и стоп. Высшие психические функции: В сознании, контактен, ориентирован во времени и пространстве. Отмечается нарушение чувства дистанции, вязкость, элементы негативизма.

Дополнительные методы обследования

В возрасте 28 лет проведена магнитно-резонансная визуализация головного мозга.

MPT головного мозга в стандартных импульсных последовательностях SE и FSE в T1 и T2 взвешенном изображении в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях:

Срединные структуры не смещены, желудочковая система нормальных размеров и формы (ширина III желудочка — 4 мм), симметрична. Субарахноидальные пространства конвекситальной поверхности мозга несколько расширены в передне-центральных отделах; толщина кортикальной пластинки в этих регионах (лобно-теменные доли билатерально) уменьшена. Перивентрикулярные зоны интактны. Убедительных признаков наличия дополнительных образований, очаговых и деструктивных изменений на исследованном уровне не выявлено. Гипоталамо-гипофизарный регион без очаговых изменений сигнала. Кранио-вертебральный переход сформирован удовлетворительно. Заключение: лобно-теменная кортикальная субатрофия.

В возрасте 30 лет пациенту проведена *электронейромиография*. Выявлены признаки сенсорного поражения периферических нервов обеих рук по аксонально-демиелинизирующему типу с явлениями грубой текущей денервацией в дистальных мышцах. Параметры проводящей функции по двигательным и чувствительным нервам на нижних конечностях в пределах нормы.

Рутинные ЭЭГ обследования не выявляли специфических эпилептиформных изменений, и в возрасте 30 лет пациенту был проведен 6-часовой *видео-ЭЭГ мониторинг* с включением дневного сна.

Заключение: Умеренно-замедленный альфа-вариант. Умеренные функциональные изменения б.э.а. с резидуальным органическим компонентом с акцентом в лобных отделах.

Ирритативные изменения в виде повышения индекса бета-активности и заостренных колебаний в структуре основного ритма. По ходу бодрствования отмечается отсутствие типичных признаков эпилептиформной активности. По ходу мониторинга сна на фоне дремоты и II стадии сна зафиксированы 4 эпизода появления диффузных синхронизированных и генерализованных разрядов пик- и полипик-волновых комплексов с преобладанием в лобных и лобно-центральных отделах полушарий, без четкой



латерализации, и в однократном пролонгированном эпизоде (группы пик-, полипик-волновых комплексов и острых волн длительностью до 4 с) — с правополушарной инициальной латерализацией. Амплитуда пикового компонента разрядов — до 120 мкВ, медленноволнового — до 150 мкВ. Разряды носили субклинический характер. Сон модулирован по фазам, физиологические паттерны сна выражены. Клинических эпилептических приступов в ходе исследования отмечено не было (рис. 4).

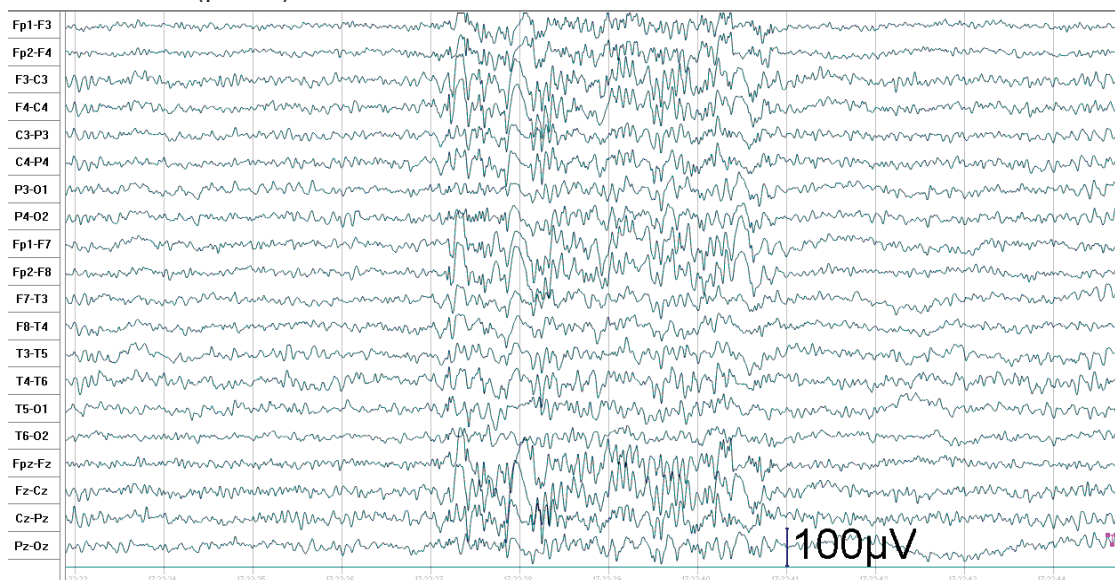


Рис. 4. Больной В., 30 лет. ЭЭГ в стадии дремоты.

Группа диффузных синхронизированных и генерализованных пик-, полипик-волновых комплексов и острых волн длительностью до 4 с. В структуре разрядов отмечается правополушарная инициальная латерализация. Разряды носили субклинический характер.

Заключение

Первый клинический пример демонстрирует сочетание идиопатической генерализованной эпилепсии (юношеская миоклоническая эпилепсия — синдром Янца) с наркоманией (злоупотребление препаратами амфетаминовой группы). Эпилепсия дебютировала с изолированных генерализованных тонико-клонических приступов с последующим присоединением миоклонических приступов, которые в дальнейшем предшествовали развитию ГСП. Представляет интерес сочетание в данном случае всех провоцирующих приступы факторов: хроническое недосыпание на фоне приема психостимуляторов, фотосенситивный эффект на дискотеках, длительная работа за компьютером, эмоциональные нагрузки и эффект гипервентиляции (танцы, секс). Несмотря на указание на черепно-мозговую травму в анамнезе и выявление очаговых симптомов в неврологическом статусе (сглаженность левой носогубной складки, анизорефлексия $S>D$), эти данные не исключают диагноз идиопатической формы эпилепсии. Ретроцереbellлярная арахноидальная киста и субкортикальные очаги нарушения микроциркуляции, выявленные на МРТ, не имеют отношения к эпилептогенезу.

Второй случай наряду с эпилепсией демонстрирует множественные последствия токсикомании и хронического алкоголизма (токсическая энцефалопатия, полиневропатия, токсический гепатит). Дифференциальный диагноз проводился между идиопатической эпилепсией с изолированными ГСП и симптоматической фокальной эпилепсией. В пользу последней свидетельствовали специфические ощущения «провала» в голове до развития ГСП (вероятно, фронтополярная аура), а также наличие правополушарной лобной заинтересованности в структуре диффузных и генерализованных разрядов на ЭЭГ.

При анализе терапии пациента В. следует отметить неадекватно низкие дозы антиэпилептических препаратов, в связи с чем рекомендовано увеличить дозу депакина с 600 до 2000 мг/сут. Пациенту П., страдающему эпилепсией в течение двух лет, но при этом не получавшему антиэпилептической терапии, также рекомендован постоянный прием вальпроатов (депакин) в дозе 40 мг/кг/сут.



ПРИМЕРЫ ОПИСАНИЯ ЭКСТАТИЧЕСКОЙ АУРЫ В ХУДОЖЕСТВЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЕ

О.А. Пылаева

Наиболее яркое и известное описание экстатической ауры в мировой литературе принадлежит перу великого русского писателя Федора Михайловича Достоевского. Предполагается, что Ф.М. Достоевский сам страдал эпилепсией и мог описать испытанные им переживания, однако, этот вопрос, безусловно, спорный. Литературные герои, страдающие «падучей болезнью», встречаются в нескольких произведениях Достоевского: например, Нелли («Униженные и оскорбленные»), Кирилов («Бесы») и Смердяков («Братья Карамазовы») [1], однако, наиболее яркий персонаж — князь Мышкин в романе «Идиот». В этом романе встречается описание эпилептического приступа, экстатической ауры и продромального (предприступного) состояния. Развернутое описание приступа позволяет предположить его вторично-генерализованный характер:

«...вдруг как бы что-то разверзлось пред ним: необычайный внутренний свет озарил его душу. Это мгновение продолжалось, может быть, полсекунды; но он однако же ясно и сознательно помнил начало, самый первый звук своего страшного вопля, который вырвался из груди его сам собой и который никакою силой он не мог бы остановить. Затем сознание его угасло мгновенно, и наступил полный мрак. С ним случился припадок эпилепсии... Известно, что припадки эпилепсии, собственно самая падучая, приходят мгновенно. В это мгновение вдруг чрезвычайно искажается лицо, особенно взгляд. Конвульсии и судороги овладевают всем телом и всеми чертами лица. Страшный, невообразимый и ни на что не похожий вопль вырывается из груди; в этом вопле вдруг исчезает как бы все человеческое... на многих же вид человека в падучей производит решительный и невыносимый ужас, имеющий в себе даже нечто мистическое... князь отшатнулся... и вдруг упал навзничь, прямо вниз по лестнице, с размаху ударившись затылком о каменную ступень... От конвульсий, биения и судорог, тело больного спустилось по ступенькам, которых было не более пятнадцати, до самого конца лестницы... Князя перенесли в его номер; он хоть и очнулся, но в полное сознание довольно долго не приходил.»

Нужно отметить, что, несмотря на имеющие место симптомы «предприступного» состояния, припадок был спровоцирован в конечном итоге сильнейшей эмоциональной провокацией. Он начался в тот момент, когда князь столкнулся лицом к лицу с Рогожиным, который прятался в нише над лестницей и, по всей вероятности, задумал убить князя; только страшное впечатление он начавшегося припадка остановило его и тем самым спасло князю жизнь. Первые симптомы приступа («необычайный внутренний свет озарил его душу»), по всей вероятности, представляют собой проявление экстатической ауры, предполагающей начало приступа в структурах височной доли. Далее в романе встречается развернутое, необыкновенно красивое описание экстатической ауры (длящейся всего несколько мгновений), аналогов которого в мировой литературе нет:

«...в эпилептическом состоянии его была одна степень почти пред самым припадком (если только припадок приходил наяву), когда вдруг, среди грусти, душевного мрака, давления, мгновениями как бы воспламенялся его мозг, и с необыкновенным порывом напрягались разом все жизненные силы его. Ощущение жизни, самосознания почти удесятерилось в эти мгновения, продолжавшиеся, как молния. Ум, сердце озарялись необыкновенным светом; все волнения, все сомнения его, все беспокойства как бы умиротворялись разом, разрешались в какое-то высшее спокойствие, полное ясной, гармоничной радости и надежды, полное разума и окончательной причины. Но эти моменты, эти проблески были еще только предчувствием той окончательной секунды (никогда не более секунды), с которой начинался самый припадок, та секунда была, конечно, невыносима. Раздумывая об



этом мгновении впоследствии, уже в здоровом состоянии... он все-таки дошел, наконец, до чрезвычайно парадоксального вывода: «что же в том, что это болезнь?»... «какое до того дело, что это напряжение ненормальное, если самый результат, если минута ощущения, припоминаемая и рассматриваемая уже в здоровом состоянии, оказывается в высшей степени гармонией, красотой, дает неслыханное и негаданное дотоле чувство полноты, меры, примирения и встревоженного молитвенного слития с самым высшим синтезом жизни?» ... В том же, что это действительно «красота и молитва», что это действительно «высший синтез жизни», в этом он сомневаться не мог... Мгновения эти были именно одним только необыкновенным усилением самосознания, — если бы надо было выразить это состояние одним словом, — самосознания и в то же время самоощущения в высшей степени непосредственного. Если в ту секунду, то есть в самый последний сознательный момент пред припадком, ему случилось успевать ясно и сознательно сказать тебе: «Да, за этот момент можно отдать всю жизнь!» то, конечно, этот момент сам по себе и стоил всей жизни ... отупение, душевный мрак, идиотизм стояли пред ним ярким последствием этих «высочайших минут».

Похожее описание экстатической ауры встречается и в другом произведении Достоевского — романе «Бесы». Герой романа — Кирилов, также страдавший эпилепсией, рассказывает о переживаемых им ощущениях (подобные пароксизмы возникают у него достаточно часто — «в три дня раз, в неделю раз»:

«Есть секунды, их всего зараз приходит пять или шесть, и вы вдруг чувствуете присутствие вечной гармонии, совершенно достигнутой. Это не земное; я не про то, что оно небесное, а про то, что человек в земном виде не может перенести. Надо перемениться физически или умереть. Это чувство ясное и неоспоримое. Как будто вдруг ощущаете всю природу и вдруг говорите: да, это правда. Бог, когда мир создавал, то в конце каждого дня создания говорил: «да, это правда, это хорошо». Это... это не умиление, а только так, радость. Вы не прощаете ничего, потому что прощать уже нечего. Вы не то что любите, о — тут выше любви! Всего страшнее, что так ужасно ясно и такая радость. Если более пяти секунд — то душа не выдержит и должна исчезнуть. В эти пять секунд я проживаю жизнь и за них отдаю всю мою жизнь, потому что стоит!...»

Описание «продромального» состояния в романе «Идиот», включающее возможные элементы автоматического поведения и нарушения восприятия, не исключает, что эти симптомы могут быть отражением (сложных) фокальных приступов без вторичной генерализации с серийным (возможно, статусным) течением, также исходящих из височной доли:

«Князь вышел и направился машинально куда глаза глядят... Несколько времени князь бродил без цели... чаще всего не замечал ни прохожих, ни где именно он идет. ... Уединение скоро стало ему невыносимо; новый порыв горячо охватил его сердце, и на мгновение ярким светом озарился мрак, в котором тосковала душа его... вот уже несколько часов... он, нет-нет, и вдруг начинал как бы искать чего-то кругом себя. И забудет, даже надолго, на полчаса, и вдруг опять оглянется с беспокойством и ищет кругом... он заметил в себе это болезненное и до сих пор совершенно бессознательное движение, так давно уже овладевшее им... он и в самом деле чувствует себя сегодня в особенно болезненном настроении, почти в том же, какое бывало с ним прежде при начале припадков его прежней болезни. Он знал, что в такое предприпадочное время он бывает необыкновенно рассеян и часто даже смешивает предметы и лица, если глядит на них без особого, напряженного внимания... Да, болезнь его возвращается, это несомненно; может быть, припадок с ним будет непременно сегодня. Через припадок и весь этот мрак, чрез припадок и «идея»!»

«..в толпе, мне даже кажется, что померещилось; мне начинает все что-то мерещиться. Я ...чувствую себя почти в роде того, как бывало со мной лет пять назад, еще когда припадки приходили...»

Автор обращает внимание читателя на когнитивные нарушения (носившие у героя романа транзиторный характер), наблюдавшиеся в клинической картине болезни и становившиеся наиболее выраженными в периоды частых припадков:

¹ Достоевский Ф.М. Бесы. Собрание сочинений в 15-ти томах. Том 7. Л.: Наука, 1990.



«...я только молча смотрел и, помню, даже ни о чем не расспрашивал. Это было после ряда сильных и мучительных припадков моей болезни, а я всегда, если болезнь усиливалась и припадки повторялись несколько раз сряду, впадал в полное оупение, терял совершенно память, а ум хотя и работал, но логическое течение мысли как бы обрывалось. Больше двух или трех идей последовательно я не мог связать сряду. Так мне кажется. Когда же припадки утихали, я опять становился и здоров и силен, вот как теперь²».

Нарушения памяти и другие когнитивные нарушения нередко встречаются при височной эпилепсии, особенно, у пациентов с гиппокампальным склерозом [9], и служат еще одним завершающим штрихом в картине болезни князя Мышкина. По данным Engel J., дефицит вербальной памяти наблюдается при локализации эпилептогенного очага в доминантном полушарии, а дефицит зрительно-пространственной памяти — при поражении субдоминантного полушария. При этом, в клинической картине могут преобладать нарушения кратковременной (Squire and Alvarez, 1995) или долговременной памяти (Sanders, Warrington, 1971; Nadel, Moscovitch, 1997), при относительной сохранности второго вида памяти. По данным Норре С. и соавт. (2007), к факторам, оказывающим важное влияние на нарушения памяти, относятся: характеристики эпилептогенного очага, задержка развития и ряд динамических факторов (например, частота приступов, влияние медикаментозной терапии). По имеющимся данным, несмотря на частые жалобы больных и их родственников на нарушение памяти, они часто не подтверждаются при нейропсихологическом исследовании. Тем не менее, субъективные жалобы на нарушение памяти при эпилепсии высоко коррелируют с развитием депрессии [15].

Дискуссия об этиологии заболевания Ф.М. Достоевского (1821—1881) продолжается уже более 100 лет. Этот вопрос горячо обсуждается, как в художественной и публицистической, так и в специальной (в том числе, в научной медицинской) литературе, в многочисленных биографиях, монографиях, мемуарах современников и других источниках [1, 4, 6, 7, 14, 18, 21, 23, 26, 28, 29]. В том числе, изучением этой проблемы занимались профессор Гасто (Gastaut H.) и Зигмунд Фрейд [20, 32]. Страдал ли Достоевский эпилепсией, или его приступы имели психогенное происхождение? Безусловно, точный ответ невозможен, так как объективное подтверждение эпилепсии методом ЭЭГ было недоступно во времена Достоевского (электроэнцефалографический метод исследования был внедрен Гансом Бергером в 1929 г) [32]. Также невозможно точно установить, испытывал ли сам автор симптомы экзотической ауры, столь ярко и глубоко описанной им в романе «Идиот». Этот вопрос имеет принципиальное значение для определения типа приступа и формы эпилепсии в соответствии с международной классификацией. Многие исследователи считают, что у Достоевского возникали сложные фокальные вторично-генерализованные ночные приступы [32]. Вероятно, великий писатель страдал мезиальной височной эпилепсией [3, 1]. Выделена даже особая форма височной эпилепсии — «экзотическая эпилепсия» или «эпилепсия Достоевского» [24]. Другие авторы, однако, предполагают диагноз идиопатической генерализованной эпилепсии [16]. Указания на время дебюта приступов противоречивы, одни данные указывают на начало болезни в детском возрасте, другие — в подростковые годы или на третьем десятилетии жизни [16]. Особенности стиля жизни писателя предполагают множество факторов, которые могли провоцировать эпилептические приступы, включая стресс и депривацию сна [16]. В тоже время, целый ряд драматических событий в жизни писателя (ссылка в Сибирь, служба в русской армии, приговор к смертной казни и изменение приговора на ссылку всего за несколько мгновений до предполагаемой казни и др.) мог спровоцировать психогенные приступы. Большую негативную роль, в качестве мощного стрессового фактора, сыграла страсть к азартным играм (рулетка). На вероятность наследственной предрасположенности к эпилептическим приступам указывает возникновение приступов у отца и младшего сына писателя (как предполагается, умершего в раннем возрасте в результате эпилептического статуса) [16]. Gastaut H. (1984) предполагал, что у Достоевского могло иметь место сочетание двух этиологических факторов — ограниченного поражения височной доли, сочетающегося с конституциональной предрасположенностью к эпилепсии. В этих условиях поражение височной доли (которое могло бы быть бессимптомным — «немым» в другой ситуации) стало играть роль эпилептогенного очага, и практически каждый фокальный приступ сопровождался вторичной генерализацией [12].

² Ф.М. Достоевский. Собрание сочинений в 15-ти томах. Л., Наука, 1988. Том 6.



Многие современные исследователи сходятся во мнении, что гениальный роман Достоевского — ключ к пониманию внутреннего мира и психологических особенностей пациента, страдающего эпилепсией, и пример того, как произведение искусства (художественной литературы) может представлять большой практический интерес для изучения медицины [24].

В отличие от экстатической ауры, запечатленной Достоевским, подобные сложные духовные (даже мистические) переживания перед приступом (однако, с принципиально иной эмоциональной окраской и содержанием), описанные другим русским писателем (Дмитрием Сергеевичем Мережковским в романе «Петр и Алексей»), вероятно, менее известны в медицинской среде. Два героя романа страдают эпилепсией — русский царь Петр Первый и молчаливый, задумчивый, болезненно-чувствительный мальчик Тихон. По всей вероятности, приступы имеют фокальный характер в обоих случаях. Описание приступов великого русского царя позволяет предположить моторные фокальные приступы с вовлечением моторных центров лобной доли:

«в правой щеке, в углу рта и глаза, во всей правой стороне лица его началось быстрое дрожание, подергивание; постепенно усиливаясь, перешло оно в судорогу, которая сводила лицо, шею, плечо, руку и ногу. Многие считали его одержимым падучею, или даже бесноватым за эти судорожные корчи, которые предвещали припадки бешенства... Судорога в теле слабела. Только мертвая маска лица, теперь уже совсем окаменелая, с закрытыми глазами, все еще порою дергалась, как будто корчила шутовские рожи...»

Интересно, что представленное в романе описание приступов соответствует данным научной литературы. По данным J.R. Hughes (2007), у Петра Первого возникали простые фокальные приступы в виде судорог в одной половине лица, распространяющиеся на руку и в конечном итоге — на ногу, в дальнейшем эволюционирующие в сложные парциальные приступы с потерей сознания. Этиология приступов остается спорной: предполагается психогенный характер заболевания (в возрасте 10 лет будущий царь стал свидетелем жестокого убийства двух близких людей — они были буквально разрублены на куски на его глазах, и эта страшная сцена насилия могла оставить неизгладимый след в его душе); приступы, как проявления синдрома абстиненции в результате злоупотребления алкоголем; а также последствия тяжелого энцефалита. J.R. Hughes (2007) считает, что эпилептические приступы Петра Первого являются примером новой нозологии, получившей название острый энцефалит с рефрактерными, повторными парциальными приступами, иногда ассоциированной с *epilepsia partialis continua* и периодическими латерализованными эпилептиформными разрядами на ЭЭГ [17].

Приступы второго героя романа — мальчика Тихона — в большей степени отвечают характеристикам височной эпилепсии. *«Восьмилетний Тихон остался круглым сиротой ... Ребенок был слаб и хил; страдал припадками, похожими на черную немочь»*. Перед приступами Тихон испытывал сложные эмоциональные и духовно насыщенные переживания, близкие к экстазу («восторг и ужас»); однако, в отличие от князя Мышкина в романе Достоевского, они носили негативную окраску, были неприятными. Основным проявлением ауры перед приступами «падучей» была «страшная тоска» и «чувство конца»:

«С раннего детства у Тихона бывало иногда, особенно перед припадками, странное чувство, ни на что не похожее, нестерпимо жуткое и вместе с тем сладкое, всегда новое, всегда знакомое. В чувстве этом был страх и удивление, и воспоминание, точно из какого-то иного мира, но больше всего — любопытство, желание, чтобы скорее случилось то, что должно случиться. Никогда ни с кем не говорил он об этом, да и не сумел бы этого выразить никакими словами. Впоследствии, как уже начал он думать и сознавать, чувство это стало в нем сливаться с мыслью о кончине мира, о втором пришествии. Порою ... что-нибудь случайное, мгновенное — цвет, звук, запах — пробуждало в нем это чувство со внезапною силою.»

Также, как и у князя Мышкина, приступы у мальчика могли провоцироваться сильными эмоциональными воздействиями. Например, один приступ возник в тот момент, когда Тихон узнал своего отца, которого он «любил со страстной нежностью», в казенном стрельце на Красной площади:

«В то же мгновение он лишился чувств... В ту ночь у Тихона сделался такой припадок падучей, какого еще никогда не было. Он едва остался жив.»



Другой приступ возник после того, как мальчик впервые увидел комету:

«Однажды зимою появилась комета ...Мальчик давно хотел, но не смел взглянуть на нее; нарочно отвертывался, жмурил глаза, — чтобы не видеть. Но увидел нечаянно... на самом краю черно-синего неба сверкала огромная, прозрачная, нежная звезда, немного склоненная, как будто убегающая в неизмеримые пространства. Она была не страшная, а точно родная, и такая желанная, милая, что он глядел на нее и не мог наглядеться. Знакомое чувство сильнее, чем когда-либо, сжало сердце его нестерпимым восторгом и ужасом. Он весь потянулся к ней, как будто просыпаясь, с нежною сонной улыбкою. И в то же мгновение Пахомыч почувствовал в теле его страшную судорогу. Крик вырвался из груди мальчика. С ним сделался второй припадок падучей.»

Третий описанный в книге приступ возникает у Тихона в юности, когда, погруженный в молитву и размышления, он хочет выбрать свой дальнейший жизненный путь:

«Тихон положил книгу, опустил на колени перед образом. Но молиться не мог. Тоска напала на него, какой он еще никогда не испытывал... Он задыхался. Холодный пот выступал на теле. И опять ему казалось, что он летит стремглав, проваливается в черную тьму... Раздался оглушительный треск, как будто небо распалось и рушилось. Это была та самая молния...Баба Алена услышала сквозь вой, свист и грохот бури ужасный нечеловеческий крик: у Тихона сделался припадок падучей.»³

Данные об эмоциональной провокации приступов требуют проведения дифференциально-го диагноза с неэпилептическими (психогенными) приступами. Известно, однако, что эпилептические приступы также могут быть индуцированы активацией высших психических функций или психическими процессами, ассоциированными с эмоциями. Подобные случаи были описаны при симптоматических и фокальных, а также при идиопатических эпилепсиях; и эпилептические приступы могут иметь при этом симметричные, асимметричные и даже локализованные клинические проявления [19]. В своей статье Y. Inoue (2007) приводит известные формы рефлекторных эпилепсий, спровоцированных активацией высших психических функций (в скобках указаны авторы, впервые описавшие данный синдром):

Музыкальная эпилепсия (Critchley, 1937)
Эпилепсия чтения (Bickford <i>et al</i> , 1954)
Эпилепсия арифметического счета (Ingvar, Nyman, 1962)
Эпилепсия письма (Asbury <i>et al</i> , 1963)
Эпилепсия шахмат и карточной игры (эпилептические приступы, индуцированные игрой в шахматы и в карты) (Ch'en <i>et al</i> , 1965)
Эпилепсия, индуцированная разговором (Geschwind <i>et al</i> , 1967)
Эпилепсия, индуцированная процессом принятия решений (Forster, 1977)
Эпилептические приступы, индуцированные рисованием (Brenner <i>et al</i> , 1979)
Эпилептические приступы, спровоцированные мыслительным процессом (Wilkins <i>et al</i> , 1982)
Эпилепсия размышления (Martin da Silva <i>et al</i> , 19891)
Ноогенная эпилепсия ⁴ (Gastaut, 1989)
Эпилептические приступы, вызванные выполнением целенаправленных движений (праксис-индуцированные приступы) (Inoue <i>et al</i> , 1994)

Y. Inoue (2007) описал представленные в литературе случаи провокации эпилептических приступов сильными эмоциями [19]. Reisin и соавт. (2001) сообщили о пациенте 36 лет, у которого в течение 22 лет возникали приступы в виде эпигастральной ауры с последующими автоматизмами. В 90% всех случаев приступы были спровоцированы размышлениями и воспоминаниями о своем детстве, отчем доме или своем отце, при этом воспоминания носили неприятную эмоциональную окраску или сопровождалась страхом. Больной мог самопроизвольно спровоцировать приступ с помощью подобных воспоминаний. По данным ЭЭГ приступы начинались в левой височной доле; морфологическим субстратом приступов явилась кортикальная дисплазия [27].

Woods R.J., Gruenthal M. (2006) описали случай пациентки 32 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией, у которой провокацией абсансов (93% всех приступов) служили разговоры о неприятных событиях в прошлом, обычно, о сексуальном насилии, пережитом в детском возрасте, о своем заболевании (эпилепсии) или об отце, страдавшем ши-

³ Мережковский Д.С. Петр и Алексей: Роман. — М.: Прометей, 1990. — 485 с.

⁴ Ноогенный (от греческого “ноос”, “нус” — ум как носитель смыслов) — связанный с утратой смысла жизни



зофренией [34]. Систематические исследования, устанавливающие связь между эмоциями и провокацией приступов при эпилепсии, в настоящее время отсутствуют. Некоторые авторы считают, что большинство приступов возникает спонтанно, независимо от внешних провоцирующих факторов и внутренних изменений в организме. Другие авторы, напротив, считают, что приступы не бывают истинно спонтанными, а всегда являются результатом взаимодействия между различными внутренними и внешними возбуждающими и тормозными влияниями [30].

Спорность предположения о том, что у Достоевского действительно возникла экстатическая аура, заключается также в том, что этот тип ауры встречается крайне редко [2, 16]. Данные исследований на животных и с участием людей, в том числе, включающих электрическую самостимуляцию, позволяют предположить существование «центров удовольствия» в лимбической системе, особенно, в ядрах перегородки [16]. Результаты исследования миндалевидного тела у людей показали, что практически во всех случаях аура воспринимается больным, как неприятное ощущение [16]. Тем не менее, в современной научной литературе представлено описание отдельных случаев экстатической эпилепсии. Например, Cirignotta F., Todesco C.V., Lugaresi E. (1980) представили первое описание паттерна ЭЭГ во время экстатического приступа и доказали, что приступы этого типа могут быть проявлением височной эпилепсии [7]. Morgan H. (1990) описал случай экстатической эпилепсии у больного с опухолью височной доли [24]. Asheim Hansen B., Brodtkorb E. (2003) описали 11 пациентов с иктальными симптомами в виде сильных приятных ощущений, удовольствия или экстаза. У 8 из них выявлялись сенсорные галлюцинации, в 4 случаях имели место эротические ощущения, 5 пациентов описывали «религиозные/духовные переживания» и 7 пациентов сообщили, что у них возникают ощущения, которые они не могут описать словами, так как эквиваленты подобных чувств и переживаний отсутствуют в реальной жизни. Запись ЭЭГ во время приступа была выполнена у 4 пациентов; у двух из них приступ начинался в правой височной доле, и в 2 случаях источником приступа явилась левая височная доля. У 7 пациентов очаг эпилептической активности не удалось локализовать. Диагноз эпилепсии во многих случаях устанавливался поздно в связи с тем, что необычные переживания не расценивались как проявления эпилептического приступа. 8 пациентов сообщили, что хотят, чтобы у них возникали приступы (в связи с приятными переживаниями во время приступа); аутоиндукция приступов предполагалась в 5 случаях, и в 4 случаях была отмечена низкая комплаентность к терапии [2]. В работе Binnie C.D., Wilkins A.J. (1997) описаны экстатические приступы, индуцированные просмотром телевизора [5]. Naito H., Matsui N. (1988) описали больного эпилепсией с иктальными экстатическими переживаниями и изменениями поведения в интериктальном периоде в виде гиперграфии. На ЭЭГ был выявлен фокус эпилептиформной активности (спайки) в височной доле доминантного полушария. Экстатические состояния у данного больного могут рассматриваться, как истинная эпилептическая аура, т.е. как простой парциальный приступ, берущий начало в височной доле или близлежащих структурах. Авторы предполагают существование связи между гиперграфией и фокусом эпилептиформной активности в височной доле доминантного полушария у данного больного [25]. Vuilleumier P. и соавт. (1997) описали пациентку 38 лет с эпилепсией височно-теменной локализации и необычными иктальными ощущениями «выхода из тела». Эпилепсия не была диагностирована более 10 лет после начала заболевания; и диагноз был установлен только после появления моторных приступов, вовлекающих мышцы левой половины тела (в связи с чем больная обратилась к врачу). Пациентка описывала эпизоды «выхода из тела», как эмоционально сильные, сопровождающиеся экстазом «астральные перемещения» в пространстве. ЭЭГ демонстрировала билатеральное распространение эпилептиформных разрядов от височных к теменным областям, преимущественно справа. Авторы предполагают, что хеатускопия¹ в данном клиническом случае может быть обусловлена сочетанным поражением неокортекса теменной доли и темпоралимбических структур [33].

В соответствии с данными литературы, экзистенциальные (эмпирические) и экстатические приступы, вероятно, оказали значительное влияние на развитие культуры и формирование религиозных представлений в историческом масштабе [2]. Предполагается, что экстатические ауры могли служить причиной сложных духовных переживаний или изменений зрительного и слухового восприятия (видения, «голоса») у таких известных исторических личностей, оказавших значительное влияние на мировую историю и культуру, как св. апостол Павел [22, 31], Жанна д'Арк [10, 11], Тереза Авильская (Тереза де Хесус, св. Тереза де Сепеда и Аумада) [13] и др.; однако, подобные предположения не имеют четких научных доказательств и требуют очень осторожной интерпретации.

⁵ Изменение восприятия, при котором у человека возникает ощущение, что он видит себя со стороны



Библиография

1. Amâncio E.J. Dostoevsky and Stendhal's syndrome // *Arq Neuropsiquiatr.* — 2005. — V. 63(4). — P. 1099—103.
2. Asheim Hansen B., Brodtkorb E. Partial epilepsy with «ecstatic» seizures // *Epilepsy Behav.* — 2003. — V. 4(6). — P. 667—73.
3. Baumann C.R., Novikov V.P., Regard M., Siegel A.M. Did Fyodor Mikhailovich Dostoevsky suffer from mesial temporal lobe epilepsy? // *Seizure.* — 2005. — V. 14(5). — P. 324—30.
4. Bidney M. Epiphany in autobiography: the quantum changes of Dostoevsky and Tolstoy // *J Clin Psychol.* — 2004. — V. 60(5). — P. 471—80.
5. Binnie C.D., Wilkins A.J. Ecstatic seizures induced by television // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 1997. — V. 63(2). — P. 273.
6. Chokroverty S., Sander H.W., Avtuhk V. Did Dostoevsky have a primary sleep disorder besides epilepsy? // *Sleep Med.* — 2007. — V. 8(3). — P. 281—3. Epub 2007 Mar 21.
7. Cirignotta F., Todesco C.V., Lugaresi E. Temporal lobe epilepsy with ecstatic seizures (so-called Dostoevsky epilepsy) // *Epilepsia.* — 1980. — V. 21(6). — P. 705—10.
8. de Souza L.C., Mendes M.F. [Prince Liev Nikoláievitch Michkin («The Idiot», Fiódor Dostoevsky) and the interictal personality syndrome of temporal lobe epilepsy] // *Arq Neuropsiquiatr.* — 2004. — V. 62(2B). — P. 558—64.
9. Dickson J.M., Wilkinson I.D., Howell S.J.L., Griffiths P.D., Grünewald R.A. Idiopathic generalised epilepsy: a pilot study of memory and neuronal dysfunction in the temporal lobes, assessed by magnetic resonance spectroscopy // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* — 2006. — V. 77. — P. 834—840.
10. d'Orsi G., Tinuper P. «I heard voices...»: from semiology, a historical review, and a new hypothesis on the presumed epilepsy of Joan of Arc // *Epilepsy Behav.* — 2006. — V. 9(1). — P. 152—7. Epub 2006 Jun 5.
11. Foote-Smith E., Bayne L. Joan of Arc // *Epilepsia.* — 1991. — V. 32(6). — P. 810—5.
12. Gastaut H. New comments on the epilepsy of Fyodor Dostoevsky // *Epilepsia.* — 1984. — V. 25(4). — P. 408—11.
13. Garcia Albea E. [The ecstatic epilepsy of Teresa of Jesus] // *Rev Neurol.* — 2003 — V.37(9). — P. 879—87.
14. Greenberg B. Fedor Mikhailovich Dostoevsky (1821—1881). Medico-psychological and psychoanalytic studies on his life and writings: a bibliography // *Psychoanal Rev.* — 1975. — V. 62(3). — P. 509—13.
15. Hoppe C., Elger C.E., Helmstaedter C. Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy // *Epilepsia* — 2007 — V. 48 (9). — P. 26—29.
16. Hughes J.R. The idiosyncratic aspects of the epilepsy of Fyodor Dostoevsky // *Epilepsy Behav.* — 2005. — V. 7(3). — P. 531—8. Epub 2005 Sep 27.
17. Hughes J.R. The seizures of Peter Alexeevich — Peter the Great, Father of Modern Russia // *Epilepsy & Behavior* — 2007. — V. 10 (1). — P. 179-182.
18. Iniesta I. Dostoevsky's epilepsy: A contemporary «paleodiagnosis» // *Seizure.* — 2007. — V. 16(3). — P. 283—5. Epub 2006 Dec 18.
19. Inoue Y. Higher brain function as precipitant of seizure // *Neurology Asia.* — 2007. — V. 12. — P. 1—5.
20. Kiloh L.G. The epilepsy of Dostoevsky // *Psychiatr Dev.* — 1986. — V. 4(1). — P. 31—44.
21. Kotel'nikov V.P. [F. M. Dostoevsky and medicine (on the 170th anniversary of his birth)] // *Klin Med (Mosk).* — 1994. — V. 72(6). — P. 72—4.
22. Landsborough D. St Paul and temporal lobe epilepsy // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 1987. — V. 50(6). — P. 659—64.
23. Lovell J. Epilepsy and the art of F.M. Dostoevsky // *Aust Fam Physician.* — 1997. — V. 26(1). — P. 62—3.
24. Morgan H. Dostoevsky's epilepsy: a case report and comparison // *Surg Neurol.* — 1990. — V. 33(6). — P. 413—6.
25. Naito H., Matsui N. Temporal lobe epilepsy with ictal ecstatic state and interictal behavior of hypergraphia // *J Nerv Ment Dis.* — 1988. — V. 176(2). — P.123—4.
26. Paris J.J., Graham N., Schreiber M.D., Goodwin M. Approaches to end-of-life decision-making in the NICU: insights from Dostoevsky's The Grand Inquisitor // *J Perinatol.* — 2006. — V. 26(7). — P. 389—91. Epub 2006 May 4.
27. Reisin M.R., Andermann F., Zifkin B.G., Sevlever G. Evidence for reflex activation of experiential complex partial seizures // *Neurology* — 2001. — V. 56. — P. 121-3.
28. Rossetti A.O. Dostoevsky's epilepsy: Generalized or focal? // *Epilepsy Behav.* — 2006. — V. 8(2). — P. 446—7.
29. Slattery D.P. Seized by the muse: Dostoevsky's convulsive poetics in The idiot // *Lit Med.* — 1999. — V. 18(1). — P. 60—81.
30. Schoendienst M. Emotional seizure precipitation and psychogenic epileptic seizures / In: Wolf P., Inoue Y., Zifkin B., eds: Reflex epilepsies — progress in understanding, Montrouge: John Libbey, 2004. — P.93-104.
31. Vercelletto P. [Saint Paul disease. Ectasia and exstastic seizures] // *Rev Neurol (Paris).* — 1994. — V. 150(12). — P. 835—9.
32. Voskuil P.H. The epilepsy of Fyodor Mikhailovitch Dostoevsky (1821—1881) // *Epilepsia.* — 1983. — V. 24(6). — P. 658—67.
33. Vuilleumier P., Despland P.A., Assal G., Regli F. [Astral and out—of—body voyages. Heautoscopy, ecstasis and experimental hallucinations of epileptic origin] // *Rev Neurol (Paris).* — 1997. — V.153(2). — P. 115—9.
34. Woods R.J., Gruenthal M. Cognition-induced epilepsy associated with specific emotional precipitants // *Epilepsy & Behavior* — 2006. — V. 9. — P. 360-2.

