

Раздел II. ЭПИЛЕПСИИ И КОМОРБИДНЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Расстройства психики и поведения при эпилепсиях: клиническая типология и терапевтические стратегии

*И.А. Марценковский, И.И. Марценковская,
Украинский научно-исследовательский институт социальной,
судебной психиатрии и неврологии МЗ Украины, г. Киев*

Эпилепсии – группа заболеваний, характеризующихся нейробиологическими изменениями в головном мозге со специфическими и неспецифическими нарушениями нейрональной активности (патологической синхронизацией), повторяющимися эпилептическими припадками, когнитивными и психическими нарушениями. Для диагностики эпилепсии требуется выявление как минимум одного эпилептического припадка (ILAE, IBE, 2005).

Согласно медицинской статистике, эпилепсией страдает 2-3% населения во всем мире. В 75% случаях заболевание манифестирует до наступления подросткового возраста. Эпилепсия может быть вызвана генетическими, связанными с поражением головного мозга, метаболическими и другими факторами. В развивающихся странах инфекционные и паразитарные заболевания (особенно нейроцистицеркоз) и перинатальные повреждения головного мозга являются наиболее частыми факторами predisпозиции эпилептических синдромов (Barragan, 2004). В Украине более значимыми считаются перинатальные и ранние постнатальные повреждения мозга (Маргынюк, 2012; Евтушенко, 2012).

Согласно данным ВОЗ, пациенты с эпилепсиями составляют не менее 0,5% от общего числа лиц, страдающих тяжелыми заболеваниями, вследствие которых развивается инвалидность. В странах с низким уровнем медицинской помощи уровень инвалидности при эпилепсиях значительно выше. Тем не менее, около 70% пациентов с эпилепсией могут жить нормальной жизнью, если своевременно получают надлежащие лечение и уход.

Прогноз при эпилепсиях, прежде всего, зависит от их этиологии, раннего и корректно назначенного противоэпилептического лечения (www.nice.org.uk). Терапии эпилепсии должна предшествовать диагностика, направленная на выявление формы заболевания, ее этиопатогенетических особенностей и типа приступов. К сожалению, диагностике психических расстройств у больных эпилепсией уделяется недостаточно внимания. Такие проблемы наблюдаются как в странах с развитой системой медицинской помощи, так и в развивающихся странах.

Лечение эпилепсии должно не только обеспечивать контроль над эпилептическими припадками, но и влиять на психические и поведенческие расстройства, которые нередко регистрируются у больных в структуре припадков, предшествуют им, наблюдаются

в послеприпадочный или межприступный периоды. Причинно-следственные отношения между эпилептическими припадками и психическими нарушениями не всегда очевидны. Сложности вызывает вопрос о целесообразности дополнительного лечения антидепрессантами (АД), нейролептиками, психостимуляторами, о безопасности и эффективности сочетания противоэпилептической и психотропной терапии. Следует также помнить о тимостабилизирующем действии некоторых противоэпилептических препаратов (ПЭП) – солей вальпроевой кислоты, карбамазепина и ламотриджина, позволяющем использовать их не только для обеспечения контроля над эпилептическими припадками, но и для коррекции коморбидных или ассоциированных с этими приступами депрессивных и маниакальных (гипоманиакальных) нарушений. В педиатрической практике антиконвульсанты тимоизолептики могут использоваться также для коррекции поведенческих нарушений, связанных с эмоциональной дисрегуляцией.

В странах с низким уровнем доходов и медицинской помощи эпилепсии диагностируются не всегда своевременно. При их лечении предпочтение отдается более дешевым ПЭП ранних поколений (фенobarбиталу, фенитоину, карбамазепину), которые обладают большим количеством побочных эффектов, в том числе психических, а также не проводится мониторинг терапевтической эффективности и безопасности их применения.

Нарушения сознания и обманы восприятия в структуре эпилепсии при различных формах эпилепсий

Предложено множество классификаций эпилепсий. В основу одних положена локализация эпилептического разряда (например, височная, лобная эпилепсии), других – проявления припадков (например, психомоторная эпилепсия), третьих – этиология (например, посттравматическая эпилепсия). В настоящее время общепринятыми считаются классификации, разработанные Международной лигой борьбы с эпилепсией (ILAE): классификация эпилептических припадков (1981) и классификация эпилепсий и эпилептических синдромов (1989).

В основу классификации эпилептических припадков положены клинические и электроэнцефалографические (во время приступа и в межприступный период) проявления эпилептических припадков, зарегистрированные при помощи ЭЭГ-видеомониторинга. Систематика основана на разграничении приступов при очаговых поражениях полушарий головного мозга (парциальных) и припадков, при которых процесс гиперсинхронизации охватывает весь головной мозг (генерализованных).

Парциальные, или фокальные припадки делят на простые и сложные. Простые парциальные приступы, в отличие от сложных, не сопровождаются нарушением сознания. Проявления простых парциальных припадков многообразны и зависят от того, в какой зоне коры мозга возникла эпилептическая активность. При простых моторных парциальных приступах клонические судороги развиваются в отдельной части тела, например руке или лице, и могут распространяться на соседние области (джексоновские припадки). Тонические приступы характеризуются напряжением мышц (без клонических движений) или формированием вынужденной позы (например поворотом головы или глаз). После моторного припадков возможна временная слабость мышц, вовлеченных в припадок (постиктальный паралич Тодда).

Простые сенсорные парциальные припадки проявляются галлюцинациями или иллюзиями. При соматосенсорных приступах возникает онемение или покалывание какой-либо части тела. Повреждение различных чувствительных зон коры головного мозга вызывает соответствующие галлюцинации или иллюзии: обонятельные или вкусовые – при поражении медиальных отделов височной доли, зрительные – затылочной области, слуховые или вестибулярные – верхней височной извилины.

Простые вегетативные парциальные приступы могут проявляться потоотделением, пилоэрекцией, сердцебиением, неприятными ощущениями в эпигастральной области. Такие припадки обычно обусловлены поражением височной доли.

Сложные парциальные припадки сопровождаются нарушением сознания. При этих приступах эпилептическая активность возникает в ограниченной зоне головного мозга, а затем распространяется на участки, регулирующие внимание и сознание. В типичном случае больной внезапно замирает, бессмысленно уставившись в одну точку, а затем развиваются автоматизмы (например причмокивание или жевание). В некоторых случаях пациенты продолжают совершать сложные действия, например едут на велосипеде. Во время сложного парциального припадка больной не реагирует на внешние стимулы, контакт с ним обычно нарушается на 30-90 секунд.

После припадка часто сохраняются спутанность сознания и сонливость. Спутанность сознания может быть кратковременной, а припадок – незаметным для больного. Пациенты не помнят, что происходило с ними во время приступа, но иногда запоминают события, имевшие место перед ним. Припадкам могут предшествовать самые разнообразные психические нарушения в виде эмоциональных переживаний (пароксизмов страха, депрессии), ощущений ранее виденного (*deja vu*), деперсонализации, реминисценций и сноподобных состояний. В таких случаях можно говорить о простых сенсорных парциальных припадках, которые развиваются перед тем, как эпилептическая активность успевает распространиться на другие области мозга. Такие приступы называют вторично генерализованными.

Сложные парциальные припадки часто начинаются в височной доле, однако источником эпилептической активности может быть любая другая доля, из которой эпилептическая активность распространяется на височную. Определить источник эпилептической активности в таких случаях можно лишь на основании тщательного анализа начальных симптомов приступа. Несмотря на то что сложный парциальный припадок начинается из одного очага, эпилептическая активность может распространяться очень быстро, поэтому сознание обычно нарушается сразу. В таких случаях больной не помнит никаких предвестников приступа.

Сложные парциальные припадки необходимо дифференцировать с абсансами. Источником парциальных приступов является очаг патологической активности, тогда как абсансы относятся к первично генерализованным припадкам. Парциальные приступы зачастую продолжаются дольше, чем абсансы, и сменяются спутанностью сознания, которой не бывает после абсансов. Парциальные припадки развиваются на фоне очагового поражения коры головного мозга.

Парциальные приступы могут переходить во вторично генерализованные. При вторичной генерализации обычно возникают тонико-клонические припадки, а не абсансы, атонические, миоклонические или другие формы генерализованных припадков. Эпилептическая активность может распространяться так быстро, что парциальный (очаговый) компонент остается незамеченным. Такие вторично генерализованные припадки клинически неотличимы от первично генерализованных тонико-клонических приступов. Диагноз устанавливают по данным инструментальных исследований, в том числе ЭЭГ, КТ или МРТ.

Генерализованные припадки с самого начала характеризуются вовлечением обоих полушарий головного мозга. В связи с этим они развиваются без предвестников.

Типичные абсансы представляют собой короткие (5-15 секунд) приступы нарушения сознания, которые, как правило, характеризуются замиранием и остановившимся взглядом. Спутанности сознания после припадка нет. Без лечения абсансы могут многократно повторяться в течение суток. Почти всегда они начинаются в детстве, иногда продолжают в зрелом возрасте. На ЭЭГ во время припадка регистрируются генерализованные комплексы пик-волна. Примерно в 50% случаев абсансы сочетаются с другими первично генерализованными припадками, в том числе миоклоническими и большими эпилептическими, или сменяются ими.

Атипичные абсансы имеют менее четко выраженные начало и конец, продолжаются дольше, могут сопровождаться двигательными нарушениями (например потерей мышечного тонуса) и обычно сочетаются с другими формами припадков и умственной отсталостью.

Миоклонические припадки проявляются короткими внезапными судорожными подергиваниями. При генерализованных формах миоклонии вовлекают голову, шею, а нередко и проксимальные отделы рук и ног. Миоклонические припадки могут возникать изолированно, но чаще сочетаются с другими первично генерализованными припадками и входят в состав различных эпилептических синдромов.

Клонические припадки напоминают серию миоклонических подергиваний. Тонические припадки характеризуются двусторонними короткими (обычно не более 20 секунд) приступами напряжения мышц туловища и конечностей. При синдроме Леннокса–Гасто тонические судороги в основном развиваются во время сна.

Атонические припадки характеризуются внезапной кратковременной (на несколько секунд) потерей мышечного тонуса. При этом у больного резко опускается голова или он падает вперед («кивки», «клевки»). Потеря сознания при атонических приступах кратковременная. Падения могут приводить к травматизации ребенка. Атонические припадки почти всегда начинаются в детстве и сопровождаются умственной отсталостью, что позволяет легко дифференцировать их с приступами, сопровождающимися падением при эпилепсиях у взрослых, ранее не имевших неврологических заболеваний.

Большие (генерализованные судорожные) припадки начинаются с потери сознания и генерализованного тонического напряжения мышц туловища и конечностей. Пронзительный вопль в начале приступа возникает в результате резкого выталкивания воздуха через сомкнутые голосовые складки. Тоническое напряжение мышц сменяется клоническими судорогами: появляются низкоамплитудные частые подергивания, переходящие в двусторонние симметричные клонические судороги большой амплитуды. Сокращения мышц бывают столь сильными, что могут приводить к компрессионным переломам позвонков, вывиху плеча и другим повреждениям опорно-двигательного аппарата. Тонико-клонические судороги могут сопровождаться непроизвольным мочеиспусканием и обильным слюноотечением, иногда с кровью из-за прикусывания боковой поверхности языка.

Припадок в большинстве случаев продолжается 1-2 минуты. Во время него часто имеет место резкий цианоз кожных покровов. После припадка нередко наблюдаются сопор, сонливость, спутанность сознания, головная боль. Через несколько часов или на следующий день после приступа появляются миалгии. В некоторых случаях возникает преходящее расстройство памяти.

Припадки, не похожие ни на одну из перечисленных форм, чья природа остается неясной, относят к неклассифицируемым (например некоторые приступы у новорожденных).

Эпилептическим синдромам как отдельным клиническим вариантам эпилепсий присущи типичные клинико-динамические проявления: возраст дебюта, комбинация проявлений, стереотипы развития эпилептических припадков, типичное течение и ответ на терапию. Некоторые эпизиндромы также характеризуются типичными ЭЭГ-паттернами в межприступный период.

В основу классификации эпилепсий и эпилептических синдромов положены два принципа: этиологии заболевания и локализации специфических нейробиологических изменений головного мозга. В зависимости от этиологии все эпилепсии подразделяют на симптоматические – являющиеся следствием или проявлением очевидных поражений ЦНС, идиопатические – не вызванные очевидными причинами, за исключением генетической предрасположенности, и криптогенные – предположительно симптоматические.

Субстрат нейробиологических изменений в головном мозге при симптоматических эпилепсиях можно установить с помощью современных методов нейровизуализации головного мозга. Патологический субстрат может быть диффузным (в виде аноксии, генерализованных церебральных мальформаций), мультифокальным (при энцефалите и туберозном склерозе) и фокальным (при ушибе головного мозга или фокальной корковой дисплазии). Идиопатические эпилепсии характеризуются дебютом в определенном возрасте и имеют четко определенные клинические и электроэнцефалографические характеристики. Криптогенные эпилепсии и эпилептические синдромы отличаются отсутствием определенных возрастных и нейрофизиологических характеристик.

Таблица 1. Распространенность психических расстройств среди лиц с эпилепсией и в общей популяции

	Пациенты с эпилепсиями, %	Общая популяция, %
Депрессивные расстройства	11-60	12-15
Тревожные расстройства	19-45	2,5-6,5
Психотические расстройства	2-8	0,5-0,7
ГКР (РДВГ)	25-30	2-10

Примечание. РДВГ – расстройство с дефицитом внимания и гиперактивностью.

Двойная диагностика эпилепсий и расстройств психики и поведения, причинно-следственные отношения и коморбидность

По данным Davies et al. (2003) и Devisnky (2003), эпидемиологические исследования продемонстрировали, что психические расстройства более распространены среди лиц с эпилепсией по сравнению с общей популяцией (табл. 1).

Далее приведено несколько возможных объяснений взаимосвязи между психическими расстройствами и эпилепсиями.

1. Психические расстройства и эпилепсии не имеют причинно-следственной взаимосвязи, единого этиопатогенеза, что позволяет говорить о коморбидности или двойной диагностике.

2. Коморбидные психические расстройства являются следствием психогении – психической травматизации, ассоциированной с увеличением психосоциальных проблем (например, стигматизацией, обесцениванием, изменением образа жизни), которые связаны с диагностикой эпилепсии и появлением эпилептических припадков.

3. Повторяющиеся эпилептические припадки непосредственно повышают риск развития психических расстройств.

4. Психическое расстройство повышает уязвимость мозга к развитию эпилепсии.

5. Как эпилепсии, так и психические расстройства вызваны общими проявлениями аномалий развития нейротрансмиттерных систем головного мозга и корковых дискинезий.

Аффективные, тревожные расстройства, психозы, гиперкинетическое расстройство (ГКР) и расстройства аутистического спектра часто диагностируются при эпилепсиях в качестве коморбидных.

Ряд специалистов (Глухова, 2012; Евтушенко, 2012; Кирилова, 2014) считают расстройства психики и поведения осложнениями эпилепсии; другие (Gaitatzis et al., 2004; Barragan, Hernandez, 2005; Марценковский, 2014) в своих исследованиях продемонстрировали двустороннюю направленность причинно-следственных связей между ними.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что депрессия в анамнезе повышает риск заболеть эпилепсией в 4-7 раз, в то же время при наличии эпилепсии риск развития депрессии возрастает в 5-25 раз. Другие психические патологии, такие как ГКР (РДВГ), увеличивают риск эпилепсии в 3-7 раз (Kanner, 2005). Tellez Zenteno et al. (2007) в своем исследовании установили, что треть пациентов с эпилепсией страдали депрессией или тревогой, 25% – высказывали суицидальные мысли, у 25% – возникали проблемы с концентрацией внимания и когнитивные нарушения. Исследование детей с впервые выявленной идиопатической эпилепсией продемонстрировало, что у 25% респондентов первому эпилептическому припадку предшествовало депрессивное расстройство, четверть детей страдала тревожным расстройством, еще четверть – ГКР. Эти данные указывают на двунаправленную связь между этими заболеваниями (Марценковский, 2014).

Таким образом, повышенный риск развития психических расстройств наблюдается не только у пациентов с эпилепсией. Так, у лиц с аффективными и первазивными нарушениями развития, расстройствами активности и внимания также существует высокая вероятность манифестации эпилепсии. Высокий уровень двойной диагностики объясняется общими патогенетическими

механизмами при эпилепсии и психических нарушениях. Эпилепсии, по-видимому, так же как и другие психические заболевания, являются результатом структурных аномалий головного мозга, нарушений нейроразвития. Идентификация основных патогенетических механизмов может пролить свет на нейробиологические основы возникновения таких расстройств.

Уровни коморбидности эпилепсий (вероятность двойной диагностики) во многом зависят от протоколов исследований. Оценка с помощью диагностических критериев МКБ-10 менее чувствительна и позволяет получить менее надежные результаты, чем при применении полуструктурированных интервью, ассоциированных с DSM. Распространенность диагностированных коморбидных психических расстройств у больных, получавших противоэпилептическую терапию в психиатрических клиниках, была выше, чем в неврологических клиниках. В любом случае, уровень диагностики расстройств психики и поведения у детей с эпилепсиями был выше, чем в общей популяции.

Наличие коморбидных психических расстройств в значительной степени определяет прогноз лечения больных эпилепсиями (Kessler et al., 1994; Bijl et al., 1998), а также влияет на ответную реакцию организма на ПЭП, особенности побочных эффектов и качество жизни в целом.

Тревожные расстройства при эпилепсиях

Тревога может быть диффузной (плавающей) и пароксизмальной (в виде панических атак). При тревожно-фобических расстройствах тревога вызывается исключительно (или преимущественно) определенными ситуациями или объектами, в текущий момент не представляющими опасностями. В результате пациент, как правило, характерным образом избегает таких ситуаций либо переносит их, переживая при этом страх. Иногда его внимание концентрируется на отдельных симптомах, таких как сердцебиение, ощущение дурноты, головокружение; испытываемое беспокойство часто сопровождается вторичным страхом смерти, потери самоконтроля или сумасшествия. Даже предположение о вероятности попасть в соответствующую ситуацию обычно вызывает тревогу предвосхищения.

Фобическая тревога и депрессия часто сосуществуют. Нужно ли устанавливать два диагноза (фобическая тревога и депрессивный эпизод) или только один? Этот вопрос в каждом конкретном случае решают в зависимости от сопоставления течения обоих состояний (важно уточнить, развилось ли одно из них раньше другого) и полноты выполнения диагностических критериев каждого из них на момент обследования.

Распространенность тревожных расстройств в общей популяции варьирует от 2 до 5%. У лиц, страдающих эпилепсией, этот показатель выше – 11-15% (Hunt et al., 2002). Tellez-Zenteno et al. (2005) сообщили, что распространенность эпилепсии среди канадских подростков, обследованных с помощью полуструктурированного клинического интервью, составила 13%. Тревожные расстройства чаще встречаются у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. К сожалению, уровень депрессии и тревоги у лиц с резистентной эпилепсией не снижается после оперативных вмешательств, связанных с эпилепсиями.

Следует отметить, что существует вероятность развития различных причинно-следственных и временных взаимоотношений между клиническими проявлениями тревожного расстройства и эпилептическими припадками. Предприступная тревога как феномен, ассоциированный с аурой, может помочь предсказать возникновение припадков. Диагностическое значение в этом случае имеют усиление тревоги и появление страхов в дни приступов. Симптомы опасения, беспокойства или чувства страха могут входить в структуру простых парциальных (чаще всего височных) и комплексных парциальных припадков, сопровождающихся речевыми или моторными автоматизмами. Межприступная тревога обычно в меньшей степени связана с течением эпилептического процесса, частотой и тяжестью эпилептических припадков, но часто обнаруживает причинно-следственные взаимоотношения с нарушениями настроения. В таких случаях двойная диагностика эпилепсий, тревожно-фобических (панического, генерализованного тревожного, обсессивно-компульсивного, социально-фобического) и посттравматического стрессового расстройств является наиболее обоснованной.

Применение тимоизолептической и тимоаналептической терапии

Тимоизолептики, прежде всего соли вальпроевой кислоты, должны рассматриваться в качестве препаратов первой линии выбора как при тревоге, наблюдающейся в структуре эпилептических приступов, так и при межприступной тревоге сопутствующих тревожно-фобических расстройств. Увеличение дозы при их использовании в качестве ПЭП может быть хорошим терапевтическим решением. Окончательная дифференциальная диагностика таких состояний может быть сопряжена со значительными сложностями и требовать длительного наблюдения за клинической динамикой расстройства. Ранняя дополнительная терапия АД иногда приводит как к утяжелению и учащению эпилептических приступов, так и к усилению тяжести тревожно-фобических нарушений. Появление панических атак в ночное время на фоне тимоаналептической терапии сложно отличить от простых парциальных приступов височного происхождения.

Ламотриджин также может быть рекомендован таким больным, в особенности детям, страдающим эпилепсией, у которых наблюдаются как симптомы тревоги, так и депрессии. Применение карбамазепина возможно, но менее предпочтительно из-за высокого риска побочных эффектов, связанных с лекарственными взаимодействиями в случае политерапии.

Эпилептические психозы

Распространенность расстройств с психотическими симптомами (бредом, галлюцинациями, нарушениями восприятия, растерянностью, непонятной разорванной речью, спутанным сознанием) среди населения в целом варьируют от 1 до 2% (Johns, van Os, 2001).

Согласно популяционным исследованиям, распространенность эпилептических психозов колеблется от 3,1 до 9%. Психозы более характерны для подростков, но психотические симптомы могут наблюдаться и у детей младшего школьного и дошкольного возраста, особенно при наличии у них сложных парциальных приступов.

Психотические симптомы у лиц, страдающих эпилепсией, могут быть иктальными (возникать во время приступов, например как непосредственные клинические проявления в структуре сложных парциальных приступов), постиктальными (развиваться после одного или серии приступов) и хроническими интериктальными.

Острый интериктальный психоз развивается после прекращения приступов, на фоне значительного снижения их частоты (альтернирующие психозы) либо после приступов, которым предшествовало увеличение специфической эпилептической активности. Постиктальные психозы обычно появляются после сложных парциальных или вторично генерализованных приступов и длятся 7-10 дней. Хронические эпилептические психозы продолжаются более 6 месяцев и вызывают наибольшую дискуссию о наличии причинно-следственных взаимоотношений между психозом и эпилептическим процессом.

У детей с височной и фармакорезистентной эпилепсией психотические состояния встречаются чаще, распространенность психозов колеблется от 10 до 19%, что почти в два раза выше, чем в группах больных с другими формами эпилепсий (Taylor, 1972).

В противовес вышесказанному можно отметить, что у подавляющего большинства людей, страдающих эпилепсией, никогда не наблюдаются психотические эпизоды, что свидетельствует об отсутствии бесспорной связи между эпилепсией и психозами (Tadokoro et al., 2007).

Для интериктальных психозов, в основном при височной эпилепсии, характерен длительный (более 10 лет с момента первого приступа до манифестации психоза) преморбидный период. Существует мнение, что связь между эпилепсиями и психозами является неспецифической, а психоз у пациентов с эпилепсиями развивается не в результате эпилептического процесса, а является еще одним, наряду с приступами, проявлением неспецифических повреждений определенных структур головного мозга. Также эпизоды психоза предлагают рассматривать как состояния, эквивалентные эпилептическим приступам. Такая концептуализация несколько противоречит точке зрения Landolt (1953), который рассматривал психозы как

результат парадоксальной нормализации ЭЭГ у больных эпилепсиями. Однако этот «феномен» наблюдается в случаях недлительно протекающих психозов.

Так, ЭЭГ нормализуется менее чем у 25% лиц с эпилепсиями при появлении у них психотических симптомов, наблюдающихся свыше 3 месяцев. Во время ремиссии на ЭЭГ вновь усиливается патологическая активность. Тем не менее, снижение или исчезновение припадков во время психоза, подтверждаемое данными ЭЭГ, имеет практическое значение, так как позволяет уменьшить дозировки ПЭП и начать дополнительную терапию нейролептиками. Важно также подчеркнуть, что у детей психотические симптомы могут быть вызваны некоторыми ПЭП (например, топираматом, леветирацетамом и фенобарбиталом), которые не являются препаратами выбора при эпилептических психозах.

Необходимо отметить, что при эпилепсиях наблюдается значительный клинический полиморфизм психотических симптомов. Vguens (1971, 1974) описал психозы с расстройствами сознания, в структуре которых преобладали длительные сумеречные расстройства, кратковременные постпароксизмальные сумеречные нарушения сознания, нарушения сознания, соответствующие статусу абсансов и психомоторных припадков, а также делириозные состояния.

Janz (1969) ввел понятие «альтернативных психозов», которые характеризуются полиморфными психопатологическими синдромами, протекающими на фоне ясного сознания. Психозы, сопровождающиеся нормальным состоянием сознания, автор описывает как периодические (транзиторные) психозы. К ним относятся дисфорические, маниакальные, депрессивные состояния, а также альтернативные психозы с продуктивной симптоматикой. Также Janz упоминает так называемые психозы с психическим регрессом. Они возникают у больных с низким уровнем интеллектуального развития, отсутствием критики к своему заболеванию, выраженным эгоцентризмом и педантизмом.

Применение антипсихотиков

При терапии психотических расстройств показано применение антипсихотиков. При выборе препаратов необходимо учитывать их способность учащать эпилептические припадки, а также риск лекарственных взаимодействий с часто применяемыми ПЭП. При психотических расстройствах у детей с эпилепсиями не рекомендовано использовать хлорпромазин, клозапин и тиоридазин. У детей с 6-летнего возраста рекомендованы рisperидон, арипипразол и галоперидол, после 14 лет – оланзапин и кветиапин. Опыт многолетней практики сотрудников отдела детской и подростковой психиатрии УНИИ ССПН (2001-2015) свидетельствует о том, что амисульприд и тиапридал обладают лучшей переносимостью и безопасностью применения, чем галоперидол и тиоридозин.

Гиперкинетическое расстройство при эпилепсиях

Распространенность ГКР среди больных эпилепсией составляет от 30 до 50%. Именно нарушения активности и внимания, а не вызванные болезнью изменения личности и интеллектуально-мнестическое снижение, как считалось ранее, приводят к возникновению у детей с эпилепсиями серьезных социальных и академических трудностей (Barragan et al., 2006). Такая взаимосвязь не зависит от типа приступов, возраста начала эпилепсии и этиологии эпилептических припадков.

Фармакотерапия ГКР у детей с эпилепсиями сопряжена с дополнительными сложностями, что связано с потенциальным риском учащения припадков в случае применения симулянтов.

Терапевтическая реакция на симулянты

Терапию метилфенидатом рекомендуется начинать при достижении ремиссии эпилептических припадков после стабилизации доз ПЭП. Преимущество имеют ламотриджин, леветирацетам и соли вальпроевой кислоты (ПЭП, не вызывающие седации). Увеличение дефицита внимания и нарастание ассоциированных с ним поведенческих нарушений и академической неуспеваемости ограничивают возможности применения карбамазепина и топирамата.

Эффективный в отношении симптомов ГКР атомоксетин не усиливает судорожную готовность мозга и, как правило, хорошо переносится пациентами с эпилепсиями. Некоторые специалисты считают, что применение атомоксетина для лечения нарушений активности и внимания у детей с эпилепсиями не требует пересмотра базовой противоэпилептической терапии. Собственный клинический опыт противоречит последнему тезису. Мы наблюдали случаи манифестации эпилептических припадков и случай развития эпилептического статуса при лечении атомоксетином пациентов со специфическими формами эпилептической активности на ЭЭГ (Марценковский, 2014).

Терапевтическая реакция на ПЭП

Соли вальпроевой кислоты наряду с ремиссией эпилептических припадков могут устранять поведенческие нарушения (импульсивность, гиперактивность), а также улучшать концентрацию внимания и академическую успеваемость у детей с эпилепсиями. Терапевтическая эффективность вальпроатов, по-видимому, связана не столько с непосредственным действием на гиперкинетическую симптоматику, сколько с тимоизолептическим влиянием на гипоманиакальные, маниакальные и депрессивные нарушения, ассоциированные с эмоциональной дисрегуляцией (Barragan, Hernandez, 2005; Марценковский, 2014).

Кроме того, ПЭП могут оказывать непосредственное действие на гиперкинетическую симптоматику. Они могут усугублять или даже приводить к развитию нарушений активности и внимания. Так, барбитураты, в частности фенобарбитал, могут вызывать гиперактивность, особенно у детей раннего возраста, соли вальпроевой кислоты – раздражительность при лечении впервые выявленной эпилепсии у детей с ГКР, ламотриджин – гиперактивность у умственно отсталых, леветирацетам – враждебность, топирамат – замедление идеаторных и моторных процессов, сопровождающееся ухудшением концентрационной функции внимания, и усиление гиперактивности, раздражительности и импульсивности (Barragan Perez, 2012; Марценковский, 2014).

Эпилептические депрессии

Расстройства настроения – наиболее распространенные нарушения психики у лиц, страдающих эпилепсией. Заболеваемость рекуррентной депрессией при эпилепсиях составляет около 5%. При скрининге с использованием диагностических критериев DSM-IV распространенность депрессии варьирует от 12 до 16%.

Наиболее высокие показатели распространенности депрессий прослеживаются у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией – 40-60% (Davies et al., 2003). Grabowska-Gryzb et al. (2006) установили, что в выборке из 203 больных резистентной эпилепсией депрессия наблюдается у 49,5%.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что депрессии и эпилепсии могут быть обусловлены одними и теми же причинами. В настоящее время выявлен целый ряд общих для эпилепсии и депрессии патогенетических механизмов (Kappner, 2006): нарушение метаболизма ряда нейротрансмиттеров ЦНС, в особенности серотонина, норэпинефрина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата; структурные нейродегенеративные изменения, прежде всего в височных и лобных областях большого мозга, амигдале, гиппокампе, энторинальной, латеральной височной, префронтальной, орбитофронтальной и медиально-фронтальной коре; функциональные нарушения (выявленные с помощью ПЭТ и СПЕКТ) в височных и лобных долях мозга, заключающиеся в снижении связывания с 5-НТ_{1А}-рецепторами в медиальных структурах, ядре шва, таламусе и поясной извилине мозга; нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Депрессии и эпилепсии имеют двусторонние причинно-следственные взаимоотношения. С одной стороны, манифестация эпилепсии повышает риск развития депрессии, с другой – депрессии и суицидальные мысли у пациента являются факторами риска развития в дальнейшем неспровоцированных приступов и манифестации эпилепсии. Риск заболеть эпилепсией у пациента

с депрессией в 4-7 раз выше, чем в популяции, а наличие в анамнезе попытки суицида повышает риск развития эпилепсии в 5 раз (Kanner, 2006; Sookyong Koh et al., 2007). Brodie et al. (2012) продемонстрировали, что у больных эпилепсией при появлении коморбидных аффективных нарушений шансы достичь медикаментозной ремиссии снижаются в три раза (средний период наблюдения – 79 месяцев). Наличие в анамнезе депрессии сказывается также на прогнозе пациентов с эпилепсией, подвергающихся хирургическому вмешательству.

Был проведен ряд исследований по выявлению факторов риска развития депрессии у лиц с эпилепсией. Установлено, что развитие депрессии наиболее характерно для пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией и частыми (более одного раза в месяц) приступами, которые принимают 2-3 ПЭП (Kimiskidis, 2007).

В многочисленных исследованиях показано, что парциальные приступы, в особенности сложные парциальные при височной эпилепсии, являются факторами риска развития депрессии и тревоги. В исследованиях зависимости риска развития депрессии от латерализации эпилептогенного фокуса были получены противоречивые данные, однако большинство ученых в настоящее время сходятся во мнении, что депрессия более характерна для пациентов с левополушарной фокальной эпилепсией (Lambert, Robertson, 1999). Возможно, это объясняется тем, что больные с левосторонним очагом склонны более критично относиться к своему состоянию, тогда как пациентам с правосторонним повреждением в большей мере свойственно преуменьшение либо отрицание негативных сторон своего поведения.

У пациентов с височной эпилепсией чаще встречаются фармакорезистентные эпилепсии и тяжелые судорожные приступы. Эпилептические депрессии, не отвечающие на терапию АД, также нередко встречаются при височных эпилепсиях. Исследования с нейровизуализацией головного мозга продемонстрировали связь между фармакорезистентностью височных эпилепсий и эпилептических депрессий с поражением гиппокампальных структур (височным медиобазальным склерозом). Существует также гипотеза, согласно которой лица с парциальными приступами (наиболее распространенным типом височной эпилепсии) (Barragan Perez, 2012).

Терапевтическая реакция на ПЭП

Некоторые исследователи указывают на возможное снижение частоты эпилептических припадков у пациентов перед манифестацией депрессии (Lambert, Robertson, 1999). Установлено, что у лиц с эпилепсией, ассоциированной с депрессиями, регистрируется меньшее количество генерализованных судорожных припадков, чем у больных, не имеющих аффективных расстройств. Подавление генерализации эпилептической активности из эпилептогенного очага ПЭП может привести к усилению или появлению эпилептической депрессии; к их числу относят: фенобарбитал, вигабатрин, зонисамид, топирамат, тиагабин и клоназепам. Согласно данным проспективного неконтролируемого исследования, леветирацетам также может вызывать симптомы депрессии, гипоманиакальной гневливости и враждебности, деструктивное поведение, реагирующие на прием комбинации витаминов B_6 и B_{12} (Mula, Sandeer, 2007). Часто можно наблюдать изменения настроения у детей во время приема даже невысоких доз этих лекарственных средств, особенно при височных эпилепсиях. В итоге приведенные данные позволили сформулировать концепцию форсированной нормализации (forced normalization) при эпилепсиях (Dudra-Jastrzebska, 2007; Mula, Sandeer, 2007).

В противовес вышесказанному можно отметить, что у подавляющего большинства детей, страдающих эпилепсией, не удается установить причинно-следственные взаимоотношения между нарушениями эмоциональной регуляции (депрессиями, маниями, смешанными состояниями) и началом противозипилептической терапии. Эти состояния чаще коррелируют с аффективными нарушениями в семейном анамнезе и обычно предшествуют первому эпилептическому припадку. Биполярные депрессии, смешанные состояния отвечают на лечение солями вальпроевой кислоты и карбамазепином, рекуррентные – ламотриджином (Марценковский, 2014).

Терапевтическая реакция на АД

Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что серотонин (5-НТ), норадреналин, дофамин, ГАМК и глутаминовая кислота играют важную роль в патогенезе как эпилепсии, так и депрессий (Nemeroff, Owens, 2002; Nestler, 2002). Снижение трансмиссии моноаминов способствует процессу амигдаларного киндлинга (расширению) фокуса судорожной активности, а также увеличивает тяжесть судорог и частоту эпилептических припадков (Jobe et al., 1999). Представления о значимости роли нарушений нейротрансмиссии серотонина и норадреналина в патогенезе депрессий и эпилепсий позволяют ставить вопрос если не о возможности применения АД в комплексной терапии эпилепсий, то о лечении депрессий при эпилепсиях.

Наиболее важным достижением при изучении данного вопроса было создание экспериментальной модели на животных. Широко использовались две линии так называемых генетически предрасположенных к эпилепсии крыс (GEPR-3 и GEPR-9). Они характеризуются предрасположенностью к вторично генерализованным тонико-клоническим припадкам в ответ на звуковые стимулы и служат идеальными моделями парциальной эпилепсии. У обеих линий крыс имеются врожденные дефициты серотонинергической и норадренергической пре- и постсинаптической передач, что является следствием недостаточной арборизации нейронов, находящихся в области «голубого пятна» (locus coeruleus).

У крыс GEPR-9 дефицит нейротрансмиссии норадреналина более значителен, вследствие чего судороги у них более выражены, чем у линии GEPR-3. В головном мозге крыс GEPR также имеется дефект серотонинергической арборизации с одновременной низкой плотностью постсинаптических 5-НТ_{1A}-рецепторов (Clough et al., 1998; Coffey et al., 1996; Jobe, Dailey, 2000). Установлено, что усиление нейротрансмиссии серотонина или норадреналина может предотвратить развитие судорог у крыс экспериментальных моделей, тогда как снижение нейротрансмиссии моноаминов будет иметь обратный эффект (Jobe et al., 1999; Meldrum et al., 1982).

Препараты, препятствующие синтезу или высвобождению норадреналина или серотонина (резерпин, тетрабеназин и др.), обостряют судороги, а препараты, улучшающие серотонинергическую передачу – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), например сертралин или флуоксетин, приводят к дозозависимому снижению частоты судорог у крыс GEPR (Yan et al., 1993). Также было выявлено, что ПЭП – карбамазепин, окскарбазепин, соли вальпроевой кислоты, зонисамид, вигабатрин и ламотриджин могут усилить нейротрансмиссию серотонина у крыс линии GEPR, что предположительно свидетельствует о наличии тимоаналептической активности. В то же время у крыс GEPR антиконвульсантная протекция карбамазепином может быть блокирована препаратами, истощающими нейротрансмиссию серотонина.

Несмотря на то что противозэпилептические эффекты АД в клинической практике не столь очевидны, как на экспериментальных моделях, в ряде исследований они были установлены. Трициклический антидепрессант (ТЦА) имипрамин, являющийся ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина, способен подавлять абсансы и миоклонии, но наряду с венлафаксином обладает наиболее высоким среди АД риском учащения первично и вторично генерализованных парциальных припадков (Fromm et al., 1971, 1978). По мнению Mula et al. (2004), применение любых АД при эпилепсии сопряжено с риском повышения частоты эпилептических припадков. Согласно данным других авторов, доксефин, тразодон, циталопрам, флуоксетин, пароксетин и сертралин снижают частоту припадков при терапии депрессий у пациентов с эпилепсиями (Favale et al., 1995; Ojemann et al., 1983). Лечение депрессий при эпилепсии с применением АД также затруднено из-за риска лекарственных взаимодействий с ПЭП.

Многие АД, как и некоторые ПЭП, имеют высокий уровень связывания с белками крови, что повышает риск нелинейных колебаний их концентрации в сыворотке крови при изменении режима дозирования. Все новые ПЭП, за исключением тиагабина, незначительно связываются с плазменными белками, и вследствие этого фармакокинетические взаимодействия, касающиеся распределения новых ПЭП, неизвестны. Однако для таких препаратов, как фенитоин или вальпроевая кислота, которые значительно связываются с альбумином, фармакокинетические

взаимодействия с СИОЗС, также обладающими высоким уровнем связывания с белками сыворотки крови, при их комбинированном применении имеют клиническое значение. Увеличение концентрации несвязанного антиконвульсанта, вытесненного из связанного состояния в случае дополнительной терапии СИОЗС, может привести к усилению лекарственного действия и повышению риска токсического эффекта (Anderson, 1988).

Новые ПЭП вигабатрин, габапентин, прегабалин, топирамат и леветирацетам в основном выводятся почками. Почечный клиренс этих лекарственных средств не зависит от концентрации препарата (имеют линейную фармакокинетику) и состоит из клубочковой фильтрации, тубулярной секреции и реабсорбции. Последняя в основном происходит благодаря пассивной диффузии и, следовательно, минимально чувствительна к лекарственным взаимодействиям. Габапентин и вигабатрин, которые выводятся только почками, имеют самый низкий потенциал взаимодействий. На их фармакокинетику не влияют другие препараты, а также они не оказывают значимого эффекта на плазменную концентрацию сопутствующих лекарственных средств или ПЭП. Большое значение также имеет риск взаимодействия между АД и антиконвульсантами, связанный с влиянием на цитохромальные системы печени (табл. 2).

Ферментная индукция обычно является результатом увеличения количества ферментных белков, что приводит к повышению скорости метаболизма препаратов, снижению плазменной концентрации ПЭП и, возможно, потере клинической эффективности. Снижение внутреннего метаболического клиренса из-за метаболической (ферментной) ингибиции – потенциально наиболее опасный тип лекарственного взаимодействия, так как концентрация свободного несвязанного препарата может возрастать до токсического уровня, пока не будет отрегулирована доза. Следовательно, особенно важно уметь идентифицировать этот тип взаимодействия и, по возможности, избегать его (Rowland, Tozer, 1995). В отличие от ферментной ингибиции – немедленного процесса, – ферментная индукция является постепенной (Perucca, Levy, 2002).

За исключением габапентина, леветирацетама, прегабалина, вигабатрина и топирамата (в дозе < 200 мг/сут), большинство ПЭП подвергаются метаболизму в печени, катализируются цитохромом P450 (CYP) и уридил-глюкуронозил-трансферазой (UGT). CYP – семейство множества ферментов с индивидуальными изоферментами, состоящими из трех подтипов (CYP1, CYP2, CYP3). Семь изоферментов – CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5 – вовлечены в метаболизм большинства препаратов. Наиболее часто встречающиеся изоферменты CYP3A4, которые составляют приблизительно 30% всех CYP-ферментов печени и наблюдаются также в желудочно-кишечном тракте, имеют широкую субстратную специфичность и участвуют в метаболизме более чем 50% имеющихся на сегодняшний день лекарственных средств.

Карбамазепин является субстратом для CYP3A4 и некоторых изоформ CYP2C. Этих данных достаточно для того, чтобы объяснить повышение уровня карбамазепина в плазме крови, связанное с одновременным приемом макролидных антибиотиков (эритромицина), дилтиазема, верапамила, кетоконазола и ряда АД, среди которых СИОЗС (флуоксетин и флувоксамин).

Поведенческие нарушения при эпилепсии

Поведенческие нарушения у детей с эпилепсией встречаются чаще, чем в общей популяции. Причинно-следственные отношения изучены плохо. Так, трудно получить объективные сведения о наличии и типологии поведенческих нарушений на протяжении всей жизни больного эпилепсией: до появления эпилептических припадков, после манифестации эпилепсии, но до начала противоэпилептической терапии и на этапе медикаментозной ремиссии приступов – до и после исчезновения специфических изменений на ЭЭГ.

Поведенческие расстройства у детей с эпилепсией связывают с собственно эффектом эпилептических припадков, воздействием ПЭП, социальной дезадаптацией ребенка и семьи вследствие болезни. Существует также точка зрения, согласно которой как припадки, так и нарушения поведения могут быть обусловлены неврологическими расстройствами. Поведенческие

Таблица 2. Взаимодействие ПЭП с ферментами печени

ПЭП	Индукция, %	Ингибирование	Ферменты печени
Карбамазепин	95		CYP3A4
Фенобарбитал	75		
Фенитоин	90		CYP2C19; CYP2C9
Примидон	50		
Фелбамат	50		CYP3A4
Ламотриджин	90		UGT (слабо)
Окскарбазепин	45		CYP3A4
Топирамат	40		CYP3A4
Фелбамат		+	CYP2C19
Окскарбазепин		+	CYP2C19 (слабо)
Топирамат		+	CYP2C19
Вальпроат		+	CYP2C19 UGT
Габапентин			Без метаболизма в печени
Леветирацетам			
Прегабалин			
Топирамат (< 200 мг/сут)			
Вигабатрин			

нарушения при эпилепсиях могут диагностироваться как самостоятельные расстройства или ассоциироваться с аффективными нарушениями (рекуррентными и биполярными депрессиями, смешанными состояниями, дистимиями), ГКР.

Ноаге и Kerley (1991) в сравнительных клинических исследованиях причин возникновения психических нарушений при эпилепсиях диагностировали поведенческие нарушения при идиопатических эпилепсиях у 28,6%, а при симптоматических – у 58,3% рандомизированных детей. Проблемное поведение наблюдалось в преморбидный период более чем у 30% детей с впервые диагностированной эпилепсией, что значительно больше, чем в контрольной группе. Поскольку эти поведенческие проблемы были диагностированы перед первым припадком, правомерно предположить, что они не являются следствием побочных эффектов противоэпилептической терапии и стигматизации ребенка вследствие эпилепсии.

Количество детей, у которых ранее не диагностировали эпилепсию, однако они имели поведенческие расстройства (34,2%), примерно такое же, как детей с уровнем расстройств психики и поведения при заболеваниях головного мозга (34,3%). Можно предположить, что причиной проблемного поведения в обоих случаях могут быть дисфункции ЦНС. Ухудшение проблемного поведения после начала приступов у детей с ранее недиагностированной эпилепсией подтверждает гипотезу Aicardi и Ohtahara (2002) о том, что и эпилепсия и поведенческие нарушения могут быть следствием первазивного нарушения развития. Высокий уровень коморбидности между эпилепсиями и аутистическими расстройствами подтверждает эту гипотезу.

Таким образом, эмоциональные и поведенческие расстройства, которые широко распространены среди детей с эпилепсией, могут быть объяснены с привлечением различной этиопатогенетической концептуализации. Вне зависимости от генеза эти нарушения могут приводить к долгосрочным проблемам в социальной сфере и обучении. Способы управления проблемным поведением для детей с эпилепсией такие же, как и у таковых без эпилепсии: психообразование родителей, направленное на повышение их компетентности и улучшение управления поведением ребенка, когнитивно-поведенческая терапия и медикаментозное лечение.

Фармакологическое лечение у пациентов с эпилепсией и расстройствами поведения является особенно сложным из-за возможного риска учащения эпилептических припадков. До настоящего времени отсутствуют убедительные данные об эффективности и безопасности типичных и атипичных нейролептиков, серотонинергических АД (СИОЗС) и ТЦА. С высоким риском учащения эпилептических приступов связывают применение бупропиона, кломипрамина, хлорпромазина и клозапина, поэтому они должны назначаться с особой осторожностью. Умеренным риском учащения припадков сопровождается терапия ТЦА, венлафаксином, тиоридазином и оланзапином. Низким риском усиления специфических форм эпилептической активности и учащения припадков характеризуются флуоксетин, сертралин, пароксетин, тразодон, галоперидол, рисперидон и метилфенидат, что обеспечивает их безопасное применение для коррекции поведенческих нарушений при эпилепсиях у детей.

Большинство рекомендаций по применению антипсихотиков для лечения поведенческих нарушений у детей с эпилепсиями опирается на ранее проведенные контролируемые исследования нейролептиков первой генерации, таких как тиоридазин и галоперидол. Несмотря на клиническую эффективность этих лекарственных средств при поведенческих нарушениях, в педиатрической практике из-за неврологических и сердечно-сосудистых побочных эффектов они применяются редко. Препараты из генерации атипичных антипсихотиков, такие как рисперидон, арипипразол и оланзапин, характеризуются меньшим риском экстрапирамидных побочных эффектов. Рисперидон и арипипразол рекомендованы для коррекции агрессивного и разрушительного поведения у детей с расстройствами аутистического спектра с 6-летнего возраста, в том числе в случае диагностики коморбидной эпилепсии. У подростков с 14 лет для коррекции поведенческих нарушений рекомендовано применение рисперидона, арипипразола, кветиапина, zipразидона и оланзапина. При терапии оланзапином, кветиапином и рисперидоном необходим мониторинг метаболических, прежде всего связанных с нарушениями углеводного и липидного обмена, а также нейроэндокринных нарушений. Наиболее безопасным является применение zipразидона.

В течение последних 10 лет поведенческие нарушения при эпилепсиях у детей все чаще концептуализируются как проявления эмоционально-волевой дисрегуляции и импульсивности, обусловленные дефицитом внимания и гиперактивностью. Препаратами выбора в таких случаях являются тимоизолептические средства (соли вальпроевой кислоты, ламотриджин, карбамазепин) и психостимуляторы (метилфенидат). Широкий спектр противоэпилептической активности солей вальпроевой кислоты, аффинность к поведенческим нарушениям, ассоциированным с биполярной депрессией, гипоманией, манией и смешанными состояниями, позволяет отнести их к препаратам первой линии выбора. При нарушениях активности и внимания, а также отсутствии терапевтического ответа на вальпроаты рекомендовано применение метилфенидата. Препарат демонстрирует аффинность к поведенческим нарушениям у половины пациентов с первичными нарушениями развития, в том числе с коморбидными эпилепсиями (ААСАРАР, 2014).

Расстройства сна и эпилепсии

Еще во времена Аристотеля и Гипократа описывали возможность появления эпилептических припадков во время сна. Сон является особым физиологическим состоянием, способным модулировать эпилептические припадки, их частоту и тяжесть. Влияние сна на эпилепсию подтверждается тем, что при ряде эпилептических синдромов припадки наблюдаются исключительно или главным образом во время медленной фазы сна (NREM). Почти при всех

эпилептических синдромах интериктальные эпилептиформные разряды чаще наблюдаются во время NREM-сна, чем во время быстрого (REM) сна.

По данным разных авторов, удельный вес пациентов, у которых эпилептические припадки наблюдаются исключительно или преимущественно во время сна, колеблется от 7,5 до 45%. Негман et al. (2000), проанализировав 613 приступов у 133 пациентов с парциальными припадками, обследованных с использованием ЭЭГ-видеомониторирования, выявили, что 43% приступов возникли во время сна, большинство из них – во время 1-й и 2-й фаз парадоксального сна и ни одного – во время быстрого сна.

Согласно данным комиссии по классификации и терминологии Международной противозептической лиги (1989), во время сна чаще наблюдаются припадки при лобных, во время бодрствования – при височных эпилепсиях. Ночные судороги при эпилепсии лобной доли обычно манифестируют тоническими или моторными проявлениями, более ощутимыми самим пациентом и заметными для членов его семьи, чем сложные парциальные припадки с нарушением сознания при височной эпилепсии. Тем не менее, кратковременность или отсутствие постиктальной спутанности сознания, часто нормальные интериктальные и иктальные записи ЭЭГ могут затруднить диагностику. Ночные приступы характерны также для ночных кошмаров, являющихся расстройствами быстрой фазы сна, психогенных судорожных приступов, а также ночной пароксизмальной дистонии.

Фокальные припадки, возникающие в сенсомоторной области, могут быть ошибочно приняты за диссоциативные из-за постепенного обмякания тела, сохранения сознания, отсутствия постиктальной спутанности сознания и специфических изменений на ЭЭГ в межприступный или иктальный период. Специфическими особенностями пароксизмов сенсомоторной области являются: короткая продолжительность, менее чем от 30 секунд до минуты; стереотипность; тенденция к возникновению преимущественно или исключительно во время сна; тонические сокращения рук в отведении. Диссоциативные припадки, как правило, более продолжительны (от одной до нескольких минут), нестереотипны и наблюдаются, когда пациент бодрствует или задремал.

Ночная пароксизмальная дистония характеризуется пароксизмами в виде коротких, от 15 до 45 секунд, стереотипных двигательных актов, состоящих из дистонических поз, баллистических или хореитических дискинезий и вокализаций во время NREM без четких иктальных или интериктальных изменений на ЭЭГ.

Дифференциальная диагностика ночных судорог и неэпилептических приступов

Дифференциальная диагностика ночных судорог и неэпилептических приступов во время сна может стать довольно сложной задачей.

Во-первых, при парциальных приступах во время бодрствования пациенты могут сообщать о постиктальном помутнении сознания или вспоминать начало припадка (ауру). Подобные анамнестические данные подтверждают диагноз эпилепсии и обычно отсутствуют при ночных приступах. Во-вторых, ночные события не всегда могут быть воспроизведены должным образом, поскольку больной может не до конца проснуться и путать события. Сложные парциальные приступы, в частности при височной эпилепсии, могут не сопровождаться активными движениями, способными разбудить спящего рядом человека. В-третьих, существуют различные нарушения сна, характеризующиеся энергичными движениями и поведением, имитирующим судороги.

Наконец, некоторые виды судорог, особенно при эпилепсиях лобного происхождения, проявляются необычными движениями, наводящими на мысль о психических расстройствах, в том числе ударами ног, обмяканием и вокализациями. Такие судороги могут наблюдаться на фоне нормальной иктальной и интериктальной ЭЭГ, что затрудняет определение окончательного диагноза.

Расстройства пробуждения

Расстройства пробуждения включают такие расстройства, как сомнамбулизм, ночные страхи и спутанность сознания. Указанные расстройства возникают во время NREM 3-й и 4-й стадий сна, преимущественно в первой трети цикла сон–бодрствование. Они чаще встречаются в детском

возрасте. Указания на подобные нарушения нередко наблюдаются в семейной истории, что указывает на определенную наследственную предрасположенность.

Еще в 1968 г. Р. Бротон из университета Оттавы указывал на существенные различия между спутанностью сознания при пробуждении у больных эпилепсией (характеризующейся компульсивными и пропульсивными движениями тела, вегетативными нарушениями, дезориентировкой с фрагментарностью воспоминаний о пароксизме) и кошмарами во время быстрой фазы сна, после которых ясность сознания возвращается практически сразу и человек обычно может вспомнить и воспроизвести сюжет сновидения.

Сомнамбулизм является расстройством пробуждения при NREM. Во время эпизодов сомнамбулизма пациенты могут бродить по спальне или квартире и совершать целенаправленные действия.

Ночные ужасы (страшные сновидения), в отличие от ночных кошмаров и сновидений, не связаны с NREM, нередко начинаются с резкого крика и последующей интенсивной двигательной активности. Дети часто демонстрируют выраженное эмоциональное и психомоторное возбуждение, состояние аффективно-суженного сознания, не могут воспринимать окружающую среду, но не амнезируют свои переживания. Если сновидению предшествовала умственная деятельность, то образы во время ужасных сновидений являются простыми (например, лицо, животное или огонь) в отличие от сложных сюжетов ночных кошмаров в быстрой фазе сна. Пациенты с ночными кошмарами часто сообщают о витальных гнетущих переживаниях: «как в могиле», «словно камень на груди». Активация вегетативной нервной системы сопровождается обильным потоотделением, расширением зрачков, тахикардией, артериальной гипертензией и тахипноэ.

В отличие от судорожных припадков, расстройства пробуждения при NREM менее стереотипны и обычно наблюдаются в первой трети ночи. Пациенты с двигательными нарушениями во время REM фазы сна могут травмировать себя или своих партнеров.

Двигательные расстройства, связанные со сном

Двигательные расстройства, возникающие во время сна, напоминают судороги и включают в себя периодические движения конечностей (синдром беспокойных ног), миоклонус засыпания, бруксизм и ритмичное двигательное расстройство. Периодические движения конечностей при засыпании могут сопровождаться энергичными толчками и размахиванием ног. Диагностика синдрома беспокойных ног не вызывает сложности. В отличие от судорог, периодические движения конечностей во сне возникают через определенные промежутки времени (как правило, каждые 20-40 секунд) и характеризуются сгибанием ног. При этом иногда верхние конечности также могут производить определенные стереотипные движения.

Миоклонус начала сна, известный также как толчки при засыпании, или гипноподергивания, является нормальным физиологическим явлением во время засыпания. Миоклонии ночного сна часто сочетаются с сенсорными нарушениями, например с ощущением полета или падения. В отличие от миоклонических припадков, миоклонус начала сна ограничивается периодом засыпания.

Бруксизм – стереотипный скрежет зубами вследствие ритмичных движений челюстями при засыпании – необходимо дифференцировать с клоническими судорогами лицевой мускулатуры при тонико-клонических эпилептических припадках. Бруксизм может приводить к чрезмерному износу зубов, что не характерно для эпилепсии.

Ритмичное двигательное расстройство во время ночного сна, известное также как яктация (битье головой или раскачивание), может наблюдаться во время любой стадии сна. Расстройство может проявляться рецидивирующими поворотами головы или битьем головой о подушку, ритмичными движениями всем телом, при которых пациент раскачивается вперед–назад, стоя на локтях и коленях. Повторяющиеся движения могут сопровождаться вокализацией. Ритмичное двигательное расстройство иногда возникает в любом возрасте, но чаще встречается у детей, чем у взрослых. Расстройство ассоциировано с умственной отсталостью. Известные сложности вызывает дифференциальная диагностика ритмичного двигательного расстройства во время сна со сложными парциальными припадками при лобных эпилепсиях. Парциальные приступы при эпилепсиях лобной

доли головного мозга также могут проявляться двигательными стереотипиями. Тем не менее, двусторонние раскачивания телом более характерны для ритмического двигательного расстройства во время ночного сна. Покачивания тела также могут наблюдаться при психогенных судорогах.

Ночные пароксизмы психических расстройств

Симптомы некоторых психических расстройств наблюдаются во время ночного сна и напоминают эпилептические припадки. Наиболее часто дифференциальную диагностику эпилептических пароксизмов следует проводить с паническими атаками, нарушениями психики и поведения, обусловленными посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), психогенными приступами.

У некоторых пациентов с пароксизмальным тревожным расстройством панические атаки могут сопровождаться внезапными пробуждениями с тревогой, страхом, сердцебиением, головокружениями и дрожью во всем теле. В отличие от ночных кошмаров, которые возникают во время глубокого NREM-сна, панические атаки во время сна наблюдаются, как правило, при переходе от NREM 2-й к 3-й стадии. Наличие дневных панических атак в анамнезе облегчает диагностику тревожно-фобического расстройства, однако панические атаки у ряда пациентов могут наблюдаться исключительно в ночное время суток.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать тот факт, что при панических атаках также возможно нарушение сознания, при этом преобладают случаи аффективно-суженного сознания. Быстрое восстановление ориентировки и выраженные вегетативные нарушения во время пароксизма более характерны для панического расстройства, чем для судорожных припадков. Клинические проявления при простых парциальных припадках теменной доли могут проявляться пароксизмами тревоги и соответствующими вегетативными нарушениями.

При ПТСР во время любой фазы сна могут наблюдаться повторяющиеся качания или битье головой, флешбеки и кошмарные воспоминания. В отличие от судорожных припадков, при флешбеках в воспоминаниях пациентов всплывает травматический опыт. Психогенные припадки могут возникать, когда пациент выглядит спящим, но не во время сна.

Диагноз неэпилептических расстройств подтверждается хорошо организованным альфа-ритмом непосредственно перед началом клинических изменений, а также отсутствием икталных или постикталных изменений на ЭЭГ. При проведении диагностики психогенных приступов также могут использоваться провокационные пробы.

Формирование приверженности к противосудорожной терапии

Целью открытого сравнительного рандомизированного многоцентрового исследования SANAD (ветвь В) было изучение эффективности и безопасности применения вальпроевой кислоты (Депакина), ламотриджина (Ламиктала) и топирамата (Топамакса) у пациентов с генерализованными и неклассифицируемыми припадками. Были рандомизированы 716 пациентов, которые в течение шести лет получали монотерапию одним из ПЭП. За все время исследования достигли ремиссии и удерживали ее в течение не менее 12 месяцев 66% пациентов, получавших соли вальпроевой кислоты, 53% – ламотриджин и 51% – топирамат. Можно сделать вывод, что соли вальпроевой кислоты не только более эффективны, чем топирамат и ламотриджин, при контроле припадков и достижении ремиссии, но и при удержании на терапии пациентов с генерализованными и неклассифицированными припадками. Приверженность терапии этих больных может объясняться высокой эффективностью препарата при широком спектре эпилептических припадков и коморбидных нарушений психики и поведения.

Эффективность и безопасность применения вальпроатов как препаратов первой линии монотерапии у лиц с фокальной эпилепсией изучали в ходе международного открытого проспективного контролируемого исследования, максимально приближенного к условиям реальной клинической практики. В 431 центре в 16 странах мира были рандомизированы 1989 больных (взрослые и дети старше 6 лет) с фокальными припадками с/без вторичной генерализации. Вальпроаты в качестве стартовой монотерапии фокальной эпилепсии ассоциировались с высоким уровнем

достижения ремиссии (77% у взрослых, 84% у детей) и формирования приверженности лечению с удержанием на монотерапии (у 90% взрослых и 92% детей). Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что при парциальных эпилепсиях соли вальпроевой кислоты эффективно купируют не только эпилептические пароксизмы, но и психические и поведенческие симптомы как в структуре парциальных припадков, так и связанные с коморбидными расстройствами (Jedrzejczak et al., 2008).

Качество жизни пациентов с эпилепсией

Качество жизни пациентов с эпилепсией находится на довольно низком уровне. Такая проблема существует как в странах с высоким уровнем медицинской помощью, так и в развивающихся странах (Барраган и соавт., 2006). Особенно значимо эпилепсии влияют на качество жизни детей. Более половины таких пациентов страдают от стигматизации. Доходы семей, доступность современных ПЭП, их стоимость, а также наличие коморбидных расстройств психики и поведения, когнитивной недостаточности, задержек развития речи и школьных навыков, ограничивающих доступность учебных заведений, в значительной степени влияют на качество жизни больных.

Формы эпилепсий и типы эпилептических припадков имеют определяющее значение для социальной адаптации. Между лобными и височными эпилепсиями существуют очевидные нейрокognitive различия: средний уровень IQ при лобных эпилепсиях составляет 82, при височных – 97. Память и зрительно-пространственная ориентация сильнее страдают у детей с лобными, долгосрочная память – височными эпилепсиями. При лобных процессах характерны гиперкинетические, височных – дисфорические нарушения поведения.

Гиперкинетическое расстройство, снижение когнитивных функций и школьной успеваемости являются определяющими проблемами психического здоровья детей, страдающих эпилепсиями. Одно из исследований, проведенных в латиноамериканских странах, выявило существенную разницу в показателях тяжести РДВГ у детей с эпилепсиями, их школьной успеваемости. В странах Центральной Америки эти значения были ниже, чем в тех латиноамериканских странах, где системы образования развиты лучше. Стоит отметить, что на эффективность программ школьной интеграции у таких детей решающее влияние оказывает доступность стимуляторов (Барраган и соавт., 2006).

Литература

1. Barragan E. Daco Neurolygico y Epilepsia: Estrategia y Herramientas Multidisciplinarias de Apoyo Daco Neurolygico y Epilepsia: Estrategia y Herramientas Multidisciplinarias de Apoyo. 2nd ed. // Mexico DF: Editorial Linae, 2004. – 164 p.
2. Евтушенко С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 6 (52). – С. 16-21.
3. Davies S., Heyman I., Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy // Developmental Medicine and Child Neurology. – 2003. – Vol. 45. – P. 292-295.
4. Devisnky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment // Epilepsy & Behavior. – 2003. – Vol. 4, Suppl. 4. – P. S2-10.
5. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс // Вестник эпилептологии. – 2012. – № 1. – С. 3-11.
6. Gaitatzis A., Trimble M.R., Sander J.W. The psychiatric comorbidity of epilepsy // Acta Neurologica Scandinavica. – 2004. – Vol. 110. – P. 207-220.
7. Barragan E., Hernandez J. ADHD and epilepsy, EEG and comorbidity // Epilepsia. – 2005. – Vol. 46. – P. 421.
8. Kanner A.M. Depression in epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder // Epilepsy & Behavior. – 2005. – Vol. 4, Suppl. 4. – P. S11-9.
9. Tellez-Zenteno J.F., Dhar R., Hernandez-Ronquillo L. et al. Long term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects // Brain. – 2007. – Vol. 130. – P. 334-345.
10. Марценковський І.А. Протиепілептичні препарати та інші засоби лікування епілепсій у дітей з розладами спектра аутизму // Український вісник психоневрології. – 2014. – № 3 (80). – С. 121-126.
11. Марценковський І.А. Протиепілептичні препарати та інші засоби лікування епілепсій у дітей із розладами спектру аутизму // НейроNews: психоневрологія і нейропсихіатрія. – 2014. – № 1 (58). – С. 34-37.

Список литературы, включающий 34 пункта, находится в редакции.