



ды. Зерттеудің 21-ші тәулігінде периваскулярлық, перибронхиалды лимфоцитарлық инфильтрация жиі кездесті. Қорыта келе грипп вирусының А/Ал-

маты/331/06 (H7N7) штамы айқын цитопатиялық, вазопатиялық және иммунодепрессивті өсер етіп, ауыр ағыммен өтеді.

**ӘДЕБИТТЕР:**

1. Иванова В.Т., Бурцова Е.И., Слепушкин А.Н. и др. Особенности вирусов гриппа, обусловивших эпидемический подъем заболеваемости в России в 2002-2003 гг. Возврат циркуляции вирусов гриппа, подобных В/Виктория2/87. Вопросы вирусологии. 2004;3:12-17.
2. Каверин Н.В., Смирнов Ю.А. Межвидовая трансмиссия вирусов гриппа А и проблема пандемий. Вопросы вирусологии. 2003;3:4-9.
3. Жилинская И.Н., Ляпина Л.А., Решетникова О.Ю., и соавт. Роль нейраминидазы в патогенезе гриппозной инфекции. Вопросы вирусологии. 2003;2:26-28.
4. Лавров Р.Ф., Ковалева Л.Г., Мажуль Л.А. и соавт. Анализ особенностей взаимодействия вируса гриппа А с иммунокомпетентными клетками in vitro. Вопросы вирусологии. 1998;3:21-25.
5. Mitnaul L. J., Gastrucci M.R., Murti K.G. et al. The cytoplasmic tail of influenza A virus neuraminidase (NA affects NA incorporation into virions, virion morphology, and virulence in mice but is not essential for virus replication // J. Virol. -1996. -Vol. 70. -P.873-879.
6. Сухинин В.П., Зарубаев В.В., Платонов В.Г. и др. Влияние липосомального бета-каротина на экспериментальную летальную гриппозную инфекцию. Вопр. вирусол. 1999; 4:163-167.

## **ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ**

**Г.А.Жалимбетова, К.С.Ормантаев, Р.К.Алдунгарова**

Научный центр педиатрии и детской хирургии Минздрава РК, г. Алматы

### **ҚОЯНШЫҚ (ЭПИЛЕПСИЯ) АУРУЫНЫҢ ИДИОПАТИКАЛЫҚ ТҮРЛЕРІНЕ ШАЛДЫҚҚАН БАЛАЛАРДЫ ДӘРІ-ДӘРМЕКТЕРМЕН ЕМДЕУ ТӘСІЛДЕРІ Г.А.Жәлімбетова, К.С.Ормантаев, Р.К.Алдоңғарова**

### **DIFFERENTIAL MEDICATED THERAPY OF CHILDREN WITH IDIOPATHIC GENERALIZED FORMS OF EPILEPSY G.A.Zhalimbetova, K.S.Ormantayev, R.K.Aldungarova**

*В работе представлены показания и критерии выбора противоэпилептических препаратов; модифицированные варианты противосудорожной терапии (моно-, дуотерапия, комбинация из трёх препаратов); а также показана эффективность депакина при лечении детей с идиопатическими генерализованными формами эпилепсий.*

*Ключевые слова: идиопатические генерализованные эпилепсии, депакин, противоэпилептические препараты, дети.*

*Жұмыста қояншық ауруына қарсы қолданылатын препараттардың көрсетілімдері мен оларды таңдау белгілері; тырысқаққа қарсы терапияның (моно-, дуотерапия, үш препараттың құрама жиынтығы) өзгертілген нұсқалары берілген; сонымен қатар қояншық ауруының (эпилепсияның) идиопатикалық түрғыда таралған түрлерімен дертке шалдыққан балаларды емдеу барысындағы депакиннің тиімділігі көрсетілген.*

*Түйінді сөздер: идиопатикалық қояншық аурулары, депакин, тырысқаққа қарсы қолданылатын препараттар, балалар.*

*The thesis covers the indications and criteria of antiepileptic agent choice, modified anticonvulsant therapy (mono-, duotherapy, combination of three agents), as well as shown the efficiency of depacin during the children treatment with idiopathic generalized forms of epilepsy.*

*Key words: idiopathic generalized epilepsy, depacin, antiepileptic agents, children.*

Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) представляют приблизительно одну треть часть всех эпилепсий. Они, как правило, генетически детерминированы и возникают у определенной категории нормальных людей обоих полов независимо от их расовой принадлежности. ИГЭ

чаще всего манифестируют типичными (простыми и сложными) абсансами, миоклоническими вздрагиваниями, псевдофокальными эпилептическими приступами (роландическая, детская височная, ночная лобная и фотосенситивная эпилепсии), а также генерализованными тонико-клоническими



приступами (одиночными или в различных комбинациях). Большинство приступов возникают в пробуждении, особенно после депривации сна. Довольно часто наблюдаются абсанс-эпилептические статусы [1-4].

Синдромы ИГЭ обычно начинаются в младенчестве, детстве или юношестве, но некоторые имеют начало во взрослом периоде и сохраняются в течение всей жизни. Диагностика их является трудной. Довольно часто они диагностируются как неэпилептические или фокальные, а также как симптоматические эпилептические заболевания.

Лечение идиопатических эпилепсий требуется по трем главным причинам. Во-первых, имеется высокий риск трансформации отдельных детских форм эпилептических приступов во взрослые фокальные, трудно курабельные формы. Во-вторых, некоторые противоэпилептические препараты (ПЭП), показанные при локальных эпилепсиях, могут быть опасными при использовании их в лечении идиопатических эпилепсий. В-третьих, эффективность ПЭП существенно различается даже внутри классификационных форм идиопатических эпилепсий, что обусловлено различиями патогенеза абсансов (недостаточность ингибирующих механизмов нейрональной активности) и генерализованных судорожных приступов (избыток возбуждающих механизмов). Однако большинство приступов и синдромов идиопатических эпилепсий хорошо отвечают на соответствующие ПЭП [1].

**Целью** лечения являлось достижение клинико-электроэнцефалографической ремиссии не менее 2 лет. Это означает отсутствие эпилептических приступов, улучшение психо-эмоционального статуса, когнитивных функций и поведения.

**Материалы и методы исследования.** Противосудорожная терапия проводилась 81 пациенту

в возрасте от 1 года до 15 лет с различными (судорожными и бессудорожными) формами идиопатических генерализованных эпилепсий.

Показаниями для назначения ПЭП являлись: 1) четкая классификационная форма эпилептического приступа в соответствии с общепринятой Международной классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов [2, 3] с обязательным уточнением клинической формы приступов на всех этапах противосудорожной терапии; 2) определение этиологических факторов эпилепсии (идиопатическая, симптоматическая); 3) возраст детей; 4) частота приступов, время их повторения (днем, ночью, в пробуждении), приуроченность их к определенным физиологическим циклам и критическим возрастным периодам; 5) провоцирующие факторы (депривация сна, мерцающий свет, звук, чтение, испуг и др.); 6) наличие неврологического и психического дефицита; 7) характеристика ЭЭГ внеприступного периода; 8) характер и степень структурных повреждений мозга по данным КТ и МРТ исследований; 9) состояние соматического статуса и наличие сопутствующих соматических заболеваний.

Решение о необходимости противосудорожной терапии принималось после установления диагноза эпилепсии. Выбор противоэпилептического препарата, определение его дозы и схемы лечения основывались на тех же критериях. Дополнительно учитывались: 1) масса тела ребенка; 2) механизм действия антиконвульсантов, подразумевающий фармакокинетику ПЭП, связанную с абсорбцией, распределением и почечной экскрецией; ферментной ингибцией и индукцией; механизмом действия ПЭП на медиаторном уровне (глутамат-, ГАМК- и другие рецепторы, эффект на уровне Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>-ионных каналов); 3) спектр терапевтических эффектов ПЭП; 4) особенности их взаимодействия.

Таблица 1. Клиническая эффективность ПЭП (в последовательности - монотерапия депакином, альтернативная монотерапия и комбинация из трех антиконвульсантов)

Типы приступов	n 81	Старт-терапия депакином (%)			Альтернативная монотерапия (%)			Дуотерапия (%)			Комбинация из трех препаратов (%)		
		Ремиссия	Улучшение на 50%	Без эффекта	Ремиссия	Улучшение на 50%	Без эффекта	Ремиссия	Улучшение на 50%	Без эффекта	Ремиссия	Улучшение на 50%	Без эффекта
1.Простой абсанс	24	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.Сложный абсанс	15	8	4	3	-	2	1	-	-	-	-	-	-
3.Фебрильные	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.Фебрильные «плюс»	11	3	2	6	-	-	-	-	1	5	-	2	3
5.Роландическая	9	6	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.Детская височная	5	1	2	2	-	-	-	-	1	1	-	1	-
7.Ночная лобная	5	-	1	4	-	1	3	-	1	2	-	2	-
8.Юношеская миоклоническая	6	3	2	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
9.Фотосенситивная	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего (%)	100	62,9	17,2	19,7	-	3,7*	4,9	1,2*	3,7*	9,8	-	6,1	3,7*

Примечание: 1) ПЭП – противоэпилептические препараты, 2) \* - P=0,05



При проведении лечения учитывались возрастные показания и противопоказания к существующим противоэпилептическим препаратам; индивидуальная реакция на ПЭП; их побочные, парадоксальные эффекты (негативное влияние на системные нейрогормональные функции, осложнения и тератогенез); а также возможность развития на любом этапе лечения рефрактерности (фармакорезистентности).

Согласно рекомендациям рабочей группы Международной Лиги против Эпилепсии (ILAE) базовыми препаратами выбора для возраст-зависимых первично генерализованных эпилептических приступов являются антиконвульсанты, обладающие широким спектром действия. Это производные вальпроовой кислоты (депакин, конвулекс, конвульсофин) и ламотриджин; а также антиабсансные средства (этосуксимид) направленного супрессорного действия на таламо-кортикальную активацию, обладающие равной с вальпроатами эффективностью. Ламотриджин по своим терапевтическим эффектам несколько уступает вальпроату натрия и этосуксимида при лечении абсансов.

Начальная тактика применения противосудорожной терапии - это стартовая монотерапия депакином 10-15мг/кг в сутки [4]. При необходимости доза постепенно увеличивалась до средних 30-40мг/кг, реже - до максимальных доз 50-80мг/кг/сут (у 2 детей) при хорошей переносимости антиконвульсанта.

Важным прогностическим показателем контролируемости приступов и развития ремиссии является ответ на первый антиэпилептический препарат в первые 3-6 месяцев после начала заболевания [5]. Переход на альтернативную монотерапию ламотриджином (стартовая доза 10-20мг/кг/сут) или этосуксимида (20мг/кг/сут) осуществлялся при условии, когда при достижении средней суточной дозы депакина приступы не купировались, а дальнейшее повышение дозы (с приближением к максимальной) вызывало учащение приступов.

При отсутствии контроля приступов на альтернативной последовательной монотерапии показана дуотерапия в двух вариантах: 1) депакин (конвулекс, конвульсофин) + ламотриджин или 2) депакин + (конвулекс, конвульсофин) + этосуксимид.

Комбинация из 3 антиэпилептических препаратов использовалась только в случаях резистентных форм эпилепсии с большой частотой и тенденцией к серийному и статусному течению: 1) депакин (конвулекс, конвульсофин) + ламотриджин + производные бензодиазепинов (антелепсин, клоназепам, ривотрил); 2) депакин + этосуксимид + бензодиазепины.

Соотношение доз используемых препаратов должно быть сбалансировано по формуле «базовый препарат» > «сопутствующий-1» > «сопутствующий-2». При этом базовым препаратом может

быть в каждом конкретном случае любой из трех перечисленных групп.

У 7 девочек пубертатного периода с исходно повышенной массой тела (до начала терапии) и склонностью к конституциональному ожирению (наследственный метаболический синдром) препаратом выбора в качестве монотерапии был ламиктал, который известен как антиконвульсант, сочетающийся со «стабильной массой тела». Его применение было продиктовано с целью уменьшить риск возникновения гиперандрогении, синдрома поликистоза яичников; увеличения веса; нарушений менструального цикла и репродуктивных функций в будущем, что чаще всего связано с приемом вальпроатов [3, 6, 7]. При отсутствии терапевтического эффекта на ламиктал (в течение первых 3 месяцев) лечение продолжалось в варианте монотерапии конвулексом (в связи с его менее выраженным влиянием на нейрогормональную систему, чем депакин). Тактика лечения была представлена тремя этапами, что связано с необходимостью оптимизации лечения при отсутствии позитивных терапевтических эффектов.

I этап. Монотерапия (в том числе альтернативная) - адаптация к дозе антиэпилептического препарата при постепенном ее увеличении (при приеме вальпроатов и этосуксимида в течение 1-2 недель, при приеме ламотриджина в течение 4 недель).

II этап. Дуотерапия («добавочная») - при продолжении приема базовых препаратов вводятся препараты второй группы выбора (ламотриджин и этосуксимид) в течение 8 недель.

III этап. Комбинация из трех препаратов в случаях неэффективности предыдущих вариантов - в течение 8 недель [8].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Главным критерием эффективности противосудорожной терапии являлось изменение частоты приступов. Эффективность оценивалась - как высокая в случаях прекращения приступов и формирования ремиссии (от 6 месяцев до 5 лет и более на протяжении всего периода наблюдения) или снижения их частоты на 50% и более. В каждой стадии наблюдения средняя частота приступов представлена 95% доверительного интервала. Сравнение результатов лечения в последовательности монотерапия-дуотерапия-комбинация из 3 препаратов проводилась с помощью Wald x1-критерия для «малых чисел».

Показания к назначению противосудорожной терапии были определены 81 пациенту со средней частотой (40), частыми (39), серийными и статусными вариантами эпилептических приступов (2). Наибольшее число детей было с абсансной эпилепсией - 39, фебрильными приступами «плюс» - 11 и псевдофокальными формами идиопатической генерализованной эпилепсии - 28. Оставшуюся часть составляли дети в возрасте до 5 лет с фебрильными приступами - 3.



В общей группе детей прекращение приступов достигнуто у 51 пациента на монотерапии депакином – 62,9%±5,4. Значительное улучшение было получено у 14 детей - 17,2%±4,2. Отсутствие контроля эпилептических приступов (без эффекта) имело место у 16 больных - 19,7%±4,4. Это были дети со сложными абсансами, фебрильными приступами «плюс», псевдофокальными эпилепсиями (детская височная, ночная лобная и миоклоническая эпилепсия).

Альтернативная монотерапия с применением производных солей янтарной кислоты (этосуксимид) позволила получить улучшение у 2 больных со сложным абсансом и у 1 пациента с ночной лобной эпилепсией - 3,7%±2,1. Эффекта не отмечалось у 4 – 4,9%±2,4 (сложный абсанс - 1 и ночная лобная эпилепсия - 3). Использование ламиктала с соответствующей адаптацией к дозе и ее последующим повышением вызвало учащение эпилептических приступов.

Дуотерапия депакин + ламиктал дала возможность достигнуть полной ремиссии у 1 подростка с ювенильной миоклонической эпилепсией - 1,2%±1,6. Улучшение отмечалось у 3 больных с фебрильными приступами «плюс», детской височной и ночной лобной эпилепсией – 3,7%±2,1. Без эффекта оставалось 8 детей – 9,9%±3,3 с фебрильными приступами «плюс» - 5, ночной лобной – 2 и детской височной эпилепсией - 1.

При использовании комбинации из трех препаратов улучшение наблюдалось у 5 детей - 6,2%±2,6 (фебрильные приступы «плюс» - 2, ночная лобная – 2 и детская височная эпилепсия – 1) и отсутствие терапевтического эффекта имело место у 3 детей с фебрильными приступами «плюс» - 3,7%±2,1.

Полная отмена противосудорожных препаратов с клинико-электроэнцефалографической ремиссией (через 2 года) оказалась возможной у 51 ребенка и подростка – 62,9%±5,4 (это дети с простыми и сложными абсансами, фебрильными приступами, роландической, юношеской миоклонической, детской височной и фотосенситивной эпилепсией).

Сокращение числа приступов на 50% и более при лечении депакином составило 17,3%±4,2 (14 детей).

Рецидив эпилептических приступов в течение первого года отмены противосудорожных препаратов имел место у 5 (6,2%±2,6) детей: с простым абсансом - 2, с роландической эпилепсией - 3. В случаях рецидива лечение начиналось заново депакином или его производными (конвулекс).

Основные побочные эффекты противосудорожных препаратов были следующими: увеличение веса в процессе лечения до 2 кг – у 3 детей (3,7%±2,1); снижение веса до 2 кг – у 2 (2,5%±1,7); преходящие кожные высыпания - 2 (2,5%±1,7); эмоциональная лабильность, раздражительность - у 6 (7,4%±2,9); преходящие желудочно-кишечные расстройства – у 2 (2,5%±1,7).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности монотерапии депакином у 65 детей (80,2%±4,4) при лечении возраст-зависимых первично генерализованных эпилепсий. Из них полный контроль эпилептических приступов с восстановлением интериктальных проявлений заболевания был получен у 51 пациента – 62,9%±5,4. Улучшение на 50% и более имело место у 14 больных - 17,3%±4,2.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Idiopathic Generalized Epilepsies: A Review and Modern Approach. International League against Epilepsy (Preface). *Epilepsia*. 2005; 9: 1-6.
2. Avanzini G. The clinical forms of epilepsy and their classification. International Conference «Epilepsy – medical and social aspects, diagnosis and treatment. 2004; 38-46.
3. Merlis J.K. Proposal an International Classification of the epilepsies. *Epilepsia*. 2000; 11: 5-15.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. – Москва: «Арт-Бизнес-Центр», 2000; 319.
5. Wolf H. Regional manifestation of idiopathic epilepsy. In: *Epileptic seizures and syndromes*. – Ed. by P. – P. Wolf. – London: John Libbey, 2002; 265.
6. *Comprehensive Care for People with Epilepsy: Current Problems in Epilepsy*. – Ed. by M. Pfdffin, R.T. Fraser et al. – John Libbey: London-Paris-Rome-Sydney, 2001; 365.
7. Devinsky O., Vuong A., Hammer A., Barret P.S. Stable weight during Lamotrigine therapy: a review of 32 studies. *Neurology*. 2000; 54: 973.
8. Panayiotopoulos C.P. *Idiopathic generalized epilepsies: seizures, syndromes and management*. – Oxford: Bladon Medical Publishing, 2005; 271-348.