

105 лет исследований и практики Непрерывные исследования – ключ к эффективному лечению

В 1914 г. в Санкт-Петербурге по инициативе академика В.М. Бехтерева при Психоневрологическом институте была построена первая в России «Клиника для эпилептиков». На сегодняшний день ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» — это крупный научно-исследовательский и клинический центр со специалистами мирового уровня в области психиатрии, психотерапии, медицинской психологии, наркологии, неврологии и нейрохирургии. В 2007 г. Институт отметил свой 100-летний юбилей. В этом году исполняется 105 лет со дня основания Российской противоэпилептической лиги и 140 лет со дня рождения Людвиг Мартиновича Пуссеп — основателя Клиники нейрохирургии Психоневрологического института.

В честь этих памятных дат редакция журнала встретила с **Людмилой Валентиновной Липатовой**, доктором медицинских наук, руководителем отделения лечения больных эпилепсией Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева.

— **Людмила Валентиновна, расскажите, кто возглавлял Клинику все эти годы?**

— По предложению В.М. Бехтерева на III Съезде отечественных психиатров в Петербурге (27.12.1909—05.01.1910) была учреждена Русская лига для борьбы с эпилепсией. На этом съезде В.М. Бехтерев выступил с предложением создать специальную «Клинику для эпилептиков» в структуре Психоневрологического института. Она была основана в 1910 г., но функционировать как клиника для больных эпилепсией начала в 1918 г. 1 октября 1910 г. состоялась торжественная закладка здания «Клиники для эпилептиков». Первая Мировая война прервала дальнейшее строительство, но те помещения, которые были завершены, приспособили под военный нейрохирургический госпиталь в 1914 г. В 1918 г. В.М. Бехтерев вновь, уже при советской власти, обратился в Совнарком с ходатайством об учреждении при Психоневрологическом институте лечебницы для больных эпилепсией. Просьба была удовлетворена, и в 1918 г. было выделено 30 коек для больных эпилепсией в сформированном тогда Нервно-хирургическом институте. В 1933 г., когда Клинику возглавлял С.Н. Давиденков, проведена реорганизация эпилептологического отделения для взрослых больных. Проводились исследования в области дифференциальной диагностики идиопатической и симптоматической эпилепсии. После Великой Отечествен-



ной войны в октябре 1945 г. вновь была организована Клиника пароксизмальных состояний. С 1954 по 1972 г. Клиникой руководил С.П. Воробьев. Большое внимание уделялось проведению патогенетического лечения лекарственными препаратами и рентгенотерапии, были предложены для использования в клинической практике широко известные противосудорожные смеси профессора С.П. Воробьева, основу которых составили барбитураты (гексамидин). В период с 1972 по 2011 г. Клинику возглавлял заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук С.А. Громов, который существенно изменил научную тематику отделения. Были разработаны концепция реабилитации больных эпилепсией, концептуальные представления о компенсации здоровья у больных с контролируемой эпилепсией, изучались различные аспекты качества жизни больных эпилепсией.

— **Каким вопросам уделяется наибольшее внимание в Клинике в последние годы?**

— Традиционно это психокоррекционная работа с больными, которая является составной частью комплексной терапии и проводится клиническим психологом. Основой для психокоррекционной работы является информация о степени нарушения эмоционального реагирования, самооценки и системы отношений больных, структуры личности в целом, полученная из беседы с пациентом и данных психологического исследования. Индивидуальная психотерапевтическая работа в том или ином объеме проводится со всеми больными и включает приемы личностно-ориентированной рациональной психотерапии. Содержание психокоррекционной работы

определяется в первую очередь особенностями системы отношений больного (отношение к болезни, лечению, социальному окружению или своему изменившемуся социальному статусу и др.). Исследуются типы совладающего поведения больных (или «копинг-стратегии»), позволяющие выявить причины дезадаптивного поведения и низкой комплаентности (отказ от выполнения назначений врача или их неправильное выполнение). Коррекциям подвергаются система отношений, представлений и переживаний, связанных с пребыванием в стационаре, выполнением режимных и лечебных мероприятий, а также и более стойкая система отношений, сформированная предшествующим жизненным опытом больного. Программа психокоррекционной работы с больными эпилепсией строится в соответствии с типом личностной структуры. Исходный принцип этой работы состоит в отборе максимально доброжелательных, успокаивающих и шадящих воздействий, поскольку сама болезнь является мощным дезорганизирующим всю психическую деятельность фактором, требующим от больного значительной перестройки иерархии жизненных ценностей и системы отношений. Кроме того, в отделении проводятся школы пациентов, которые также являются реабилитационным мероприятием. Пациенты получают информацию о характере своего заболевания, помощи при приступах, методах лечения и рациональной организации труда и отдыха.

— **В Клинике проводится скрининг лекарственных средств с помощью биохимического тиол-дисульфидного (ТДС) теста. Расскажите, для чего он нужен и каковы результаты его проведения.**

— Действительно, метод был разработан И.В. Волчком и А.С. Петровым и вот уже 20 лет успешно используется в российской и зарубежной практике для скрининга гормональных, иммуномодулирующих, противоопухолевых препаратов. Совместно с авторами этого метода мы создали модификацию ТДС-теста в качестве наиболее универсального и воспроизводимого метода в целях определения индивидуальной чувствительности больных эпилепсией к антиэпилептическим препаратам (АЭП). Метод основан на оценке состояния антиоксидантной защиты и окислительно-восстановительных процессов организма на основе изучения тиолового статуса плазмы крови. В настоящее время уровень плазменных белковых и безбелковых тиолов, а также ТДС-соотношение крови рассматривают в качестве показателей иммунокомпетентности и состояния неспецифической резистентности организма. К функциям данной системы относится регуляция иммунных и гормональных реакций, проницаемости биологических мембран, свертывания крови. Скрининг лекарственных средств с помощью ТДС-теста позволяет выделить те лекарственные препараты, к которым пациент максимально

терапевтически чувствителен, при этом риск развития нежелательных побочных явлений должен быть минимальным. При окончательном выборе АЭП результаты ТДС-теста соотносятся с клинической целесообразностью назначения того или иного препарата. Персонализированный подбор АЭП с помощью этого метода позволяет существенно оптимизировать лечение за счет улучшения терапевтического ответа даже у фармакорезистентных больных эпилепсией с большим «стажем» применения АЭП.

— **Какие еще уникальные исследования проводились в последние 10–15 лет и проводятся в настоящее время?**

— Большое внимание в научной работе Клиники в последние десятилетия уделялось проблеме реабилитации и качества жизни больных эпилепсией. Были разработаны концептуальные представления о выздоровлении больных эпилепсией, выделены различные стадии ремиссии заболевания и соответствующие им клинко-энцефалографические критерии. В 1995–1997 гг. отделение участвовало в международном многоцентровом исследовании «Эпилепсия, риск и страхование», организованном Европейской комиссией по эпилепсии, целью которого было изучение риска осложнений в повседневной жизни больных, страдающих этим заболеванием. Анализировалась частота неблагоприятных событий (травм, заболеваний и др.) у идентифицированных по возрасту и социальным характеристикам пар «пациент–контроль». Были выделены группы пациентов высокого и низкого риска развития осложнений в зависимости от клинических характеристик заболевания, разработаны превентивные меры, позволяющие снизить вероятность развития неблагоприятных событий у больных вследствие проявлений эпилепсии. В 2000–2010 гг. сотрудники отделения принимали участие в крупномасштабном проекте Всемирной организации здравоохранения «Реабилитация и качество жизни больных эпилепсией». Проведенное исследование показало, что качество жизни пациентов, страдающих этим заболеванием, является комплексной характеристикой и во многом зависит от ряда клинических, социальных и психоэмоциональных факторов. Сейчас предметом научного интереса является исследование нейробиологических (иммунных, биохимических и генетических) механизмов эпилепсии и ассоциированных с этим заболеванием непсихотических психических расстройств, в частности аффективных нарушений тревожно-депрессивного спектра, и разработка патогенетического лечения, способного оптимизировать традиционную терапию этих заболеваний.

— **Вы являетесь автором ряда научных работ по изучению фармакорезистентной эпилепсии. Каковы последние результаты исследований?**

— Согласно данным Международной противосудорожной лиги (International League Against Epilepsy, ILAE), несмотря на значительное число новых

АЭП, появившихся в арсенале врачей за последние 15 лет, число больных фармакорезистентной эпилепсией уменьшилось всего на 4 %, а у 25–30 % пациентов по-прежнему не удастся получить достаточного контроля над приступами с помощью АЭП. Результаты клинических испытаний новейших АЭП, проводимых в мире в настоящее время, свидетельствуют о том, что их эффективность, как правило, сравнима или не превышает эффективность базовых АЭП, применявшихся в качестве препаратов сравнения. Кроме того, в клинических исследованиях возрастает эффективность плацебо. С другой стороны, отмечается и более высокий риск смертности, включая внезапную смерть (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP), при использовании плацебо.

Многие АЭП оказывают симптоматическое противосудорожное, а не антиэпилептогенное действие, поэтому чрезвычайно актуальным является изучение патогенетических механизмов эпилептогенеза и разработка новых подходов к терапии эпилепсии.

Актуальность темы фармакорезистентной эпилепсии определяется не только проблемой недостаточного контроля приступов, тяжестью клинических проявлений отдельных форм эпилепсии, риском развития таких осложнений, как эпилептический статус, травматические повреждения вследствие приступов, но и повышенным риском развития когнитивных, аффективных расстройств, чаще всего депрессии и поведенческих нарушений.

Лечение больных эпилепсией АЭП осуществляется в течение длительного времени, а в некоторых случаях и пожизненно. Большое значение уделяется вопросу безопасности проводимой терапии. С этой целью осуществляется индивидуальный подбор терапии АЭП с учетом возраста, пола и сопутствующих заболеваний.

Ответ на лечение во многом определяется индивидуальными генетическими факторами. В настоящее время отсутствуют достоверные маркеры индивидуального ответа на фармакотерапию, поэтому актуальным направлением научных исследований является поиск надежных и воспроизводимых молекулярно-генетических предикторов безопасности и эффективности лекарственной терапии и идентификация ключевых генетических биомаркеров, ответственных за развитие нежелательных побочных явлений терапии АЭП. В отделении проводится научно-исследовательская работа по протоколу проекта «Фармакогенетическая оценка риска развития нежелательных явлений при терапии антиконвульсантами» в рамках гранта РНФ «Лаборатория фармакогенетических исследований персональной терапии психических и нейродегенеративных расстройств».

— **Как подбирается терапия для больных с фармакорезистентной формой эпилепсии, учитывая опыт вашего отделения?**

— У больных эпилепсией с недостаточным контролем приступов исключаются псевдорезистентность и низкая комплаентность, проводится углубленное обследование для уточнения диагноза (формы эпилепсии и типа приступов), применяются принципы рациональной фармакотерапии, заключающиеся в сочетании препаратов с разным механизмом действия в целях воздействия на разные рецепторные мишени головного мозга и получения супрааддитивного лечебного эффекта. Кроме того, обязательно учитывается профиль безопасности АЭП для того, чтобы снизить вероятность суммирования побочных эффектов, фармакокинетические и фармакодинамические свойства АЭП, исключаются препараты, способные аггравировать приступы. Кроме того, осуществляется индивидуальный подбор АЭП с учетом возраста пациентов, пола, имеющихся сопутствующих заболеваний или состояний организма, чтобы найти баланс между эффективностью и переносимостью назначаемой терапии.

— **Совместно с коллегами Вы проводили исследование по выбору антидепрессантов для больных эпилепсией. В исследовании указано, что, согласно рекомендациям ILAE, даже при легких формах эпилепсии необходимы скорейшие меры по диагностике и лечению. А как обстоят дела в нашей стране с контролем депрессии у больных эпилепсией, в частности с ее фармакорезистентными формами?**

— В международном соглашении ILAE по лечению нейropsychиатрических состояний у больных эпилепсией отмечено, что следует принимать безотлагательные меры даже в случае наличия у таких пациентов легкого эпизода депрессии, так как при этом возрастает риск суицида. Депрессия отрицательно влияет на качество жизни пациента и контроль приступов, при этом значительно увеличиваются расходы системы здравоохранения на ведение больных эпилепсией с тяжелыми и неконтролируемыми приступами. Важно понимать, что депрессия у больных эпилепсией — это не только психогенная реакция на приступы и ограничения, связанные с болезнью, но и самостоятельное коморбидное эпилепсии заболевание, имеющее общие с ней патогенетические нейробиологические механизмы. К сожалению, депрессия у больных эпилепсией плохо распознается самими пациентами: более 50 % пациентов предъявляют только соматические жалобы и у 60 % эти жалобы носят характер болевых ощущений. Такие симптомы депрессии, как головная боль, усталость, сонливость или бессонница, нарушение когнитивных функций (снижение памяти, внимания), значительная потеря или прибавка веса, нередко трактуются как побочные эффекты терапии АЭП, и им не уделяется должного внимания.

Для скрининговой оценки наличия у больных эпилепсией депрессии в общей медицинской практике

используются, например, опросники «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) — заполняется больным самостоятельно или «Шкала оценки депрессии Монтгомери—Асберга» (Montgomery—Asberg Depression Rating Scale, MADRS) — заполняет врач при беседе с больным. Эти опросники не позволяют поставить диагноз депрессивного расстройства, но служат хорошим инструментом для выявления симптомов депрессии у больных эпилепсией в целях последующего обследования их психиатром, верификации диагноза и подбора соответствующей терапии.

По некоторым оценкам, только 17 % больных эпилепсией с клинически выраженной депрессией назначают антидепрессанты. Существует ряд аргументов для избежания лечения антидепрессантами больных с активной эпилепсией, однако они, как правило, иррациональны. С точки зрения больного основная проблема состоит в том, что психиатрический диагноз депрессии для него может быть более стигматизирующим, чем диагноз эпилепсии. А с точки зрения врача, недостаточно осведомленного в области психиатрии, существуют необоснованные опасения, что лечение антидепрессантами сопряжено с увеличением проконвульсивного риска у больных эпилепсией и выраженных лекарственных взаимодействий между антидепрессантами и АЭП.

Перед назначением антидепрессантов больным эпилепсией необходимо оценить этиологические (психологические и биологические) факторы, которые

могут быть ответственными за развитие депрессивной реакции у пациентов. Кроме того, очень важен анализ антиэпилептической терапии: механизма действия, дозы, темпа титрования применяемых АЭП, индивидуальной чувствительности к ним и спектра побочных эффектов, позитивных и негативных психотропных эффектов АЭП.

Риск провокации приступов при лечении антидепрессантами нового поколения относительно низкий, в частности, для препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина он не выше популяционного. Кроме того, ряд исследователей, основываясь на существующих представлениях и роли серотонинергического дефицита в эпилептогенезе, считают, что антидепрессанты, эффективные в лечении депрессии при эпилепсии, могут также улучшать контроль приступов у данной категории пациентов за счет восстановления нейромедиаторных соотношений в головном мозге, улучшения сна и повышения комплаентности.

Редакция «Русского журнала детской неврологии» и сотрудники Института детской неврологии им. Святителя Луки выражают благодарность Людмиле Валентиновне Липатовой за интересную и содержательную беседу и желают сотрудникам Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева успешной реализации научных проектов, имеющих высокую социальную значимость и направленных на улучшение лечения и повышение качества жизни больных эпилепсией.

*Беседовала Екатерина Моисеева,
редактор рубрики «Интервью со специалистом».*