

Возможности оптимизации терапии у пациентов с фокальной эпилепсией, перенесших COVID-19

© И.В. ПОНОМАРЕВА¹, С.Б. СТЕПАНОВА², С.А. РЕНЕВА³, Е.В. СОРОКОВА⁴, М.А. ВАГИНА⁵,
О.А. МАКОДЗЕБА⁶, Т.Р. ГАЛИУЛЛИН⁷

¹ГАОУЗ «Челябинская областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

³ГАОУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», Тюмень, Россия;

⁴ООО «Медицинский центр «Неврология», Екатеринбург, Россия;

⁵ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница», Екатеринбург, Россия;

⁶ООО «Медицинский центр «Лотос», Челябинск, Россия;

⁷ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние терапии препаратом фенозановой кислоты (Дибуфелон) на частоту приступов, выраженность астении и качество жизни взрослых пациентов с фокальной эпилепсией, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материал и методы. Наблюдались 20 пациентов с фокальной эпилепсией, которые перенесли COVID-19 и получали Дибуфелон. Оценивались частота эпилептических приступов, степень выраженности астении и качество жизни по полукочественным шкалам.

Результаты. Установлено статистически значимое уменьшение частоты билатеральных тонико-клонических приступов и фокальных приступов с утратой сознания. Наблюдалось значительное повышение качества жизни. Значимой динамики астении на фоне приема Дибуфелона не установлено.

Заключение. Препарат фенозановой кислоты Дибуфелон может быть эффективным средством дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: эпилепсия, COVID-19, фенозановая кислота, эффективность, переносимость, частота билатеральных тонико-клонических приступов, противоэпилептические препараты, астения, качество жизни.

Информация об авторах:

Пономарева И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6499-3054>

Степанова С.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-3484-6165>

Ренева С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5744-3502>

Сорокова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4110-1719>

Вагина М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6681-5232>

Макодзеба О.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8976-0222>

Галиуллин Т.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-4558-6119>

Автор, ответственный за переписку: Степанова С.Б. — e-mail: sveta_step@inbox.ru

Как цитировать:

Пономарева И.В., Степанова С.Б., Ренева С.А., Сорокова Е.В., Вагина М.А., Макодзеба О.А., Галиуллин Т.Р. Возможности оптимизации терапии у пациентов с фокальной эпилепсией, перенесших COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3):1–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230311>

Possibilities of optimizing therapy in COVID-19 survivors with focal epilepsy

© I.V. PONOMAREVA¹, S.B. STEPANOVA², S.A. RENEVA³, E.V. SOROKOVA⁴, M.A. VAGINA⁵, O.A. MAKODZEBA⁶,
T.R. GALIULLIN⁷

¹Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

³Regional Treatment and Rehabilitation Center, Tyumen, Russia;

⁴Medical Center «Neurology», Yekaterinburg, Russia;

⁵Sverdlovsk Regional Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia;

⁶Medical Center «Lotos», Chelyabinsk, Russia;

⁷Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia

Abstract

Objective. To study the effect of phenosanoic acid therapy on the frequency of seizures, asthenia and quality of life of adult patients with focal epilepsy who had a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2.

Material and methods. The data of 20 patients with focal epilepsy who suffered COVID-19 and received therapy with phenosanoic acid (Dibufelone) were studied. The frequency of epileptic seizures, the severity of asthenia and the quality of life were evaluated according to clinical scales.

Results. Significant decrease in the frequency of bilateral tonic-clonic seizures and focal seizures with loss of consciousness was recorded. There was a significant improvement in the quality of life. There was no significant dynamics of asthenia against the background of taking the drug phenosanic acid in patients.

Conclusion. The preparation of phenosanic acid can be an effective means of add-on therapy in patients with epilepsy who have undergone COVID-19.

Keywords: *epilepsy, COVID-19, phenosanic acid, efficacy, tolerability, frequency of bilateral tonic-clonic seizures, antiepileptic drugs, fatigue, quality of life.*

Information about the authors:

Ponomareva I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6499-3054>

Stepanova S.B. — <https://orcid.org/0000-0002-3484-6165>

Reneva S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5744-3502>

Sorokova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4110-1719>

Corresponding author: Stepanova S.B. — e-mail: sveta_step@inbox.ru

Vagina M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6681-5232>

Makodzeba O.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8976-0222>

Galiullin T.R. — <https://orcid.org/0000-0002-4558-6119>

To cite this article:

Ponomareva IV, Stepanova SB, Reneva SA, Sorokova EV, Vagina MA, Makodzeba OA, Galiullin TR. Possibilities of optimizing therapy in COVID-19 survivors with focal epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(3):1–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230311>

В мире насчитывается не менее 65 млн больных эпилепсией [1]. Ежегодная заболеваемость составляет 0,5–1 на 1000 населения, а распространенность достигает 7 случаев на 1000 населения [1, 2]. Эпилепсия — хроническое заболевание, бремя болезни, связанное с которой, занимает второе место среди всех неврологических заболеваний [3]. 11 марта 2020 г. было объявлено о пандемии COVID-19 — инфекционного заболевания, вызываемого коронавирусом SARS-CoV-2, которое может сопровождаться тяжелым острым респираторным синдромом [4]. CDC (Centers for Disease Control, США) определил эпилепсию как потенциальный фактор риска более тяжелого течения COVID-19 [5]. Заболеваемость эпилепсией выше в самых старших возрастных группах [6] и у пациентов с опухолями головного мозга [7], которые также относятся к группе высокого риска тяжелого течения заболеваний, в том числе COVID-19. В этих группах отмечается высокая частота приступов, что увеличивает риск внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии [8, 9].

По мере изучения инфекционного заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, стало очевидным повышение риска более тяжелого течения эпилепсии у пациентов, перенесших COVID-19 [10], что привело к необходимости изменения тактики лечения. Вместе с тем в настоящее время по-прежнему существует недостаток информации в отношении выбора противоэпилептической терапии (ПЭТ) у некоторых групп пациентов с эпилепсией (больные старшего возраста, пациенты с опухолями головного мозга). Этих больных, как правило, не включают в рандомизированные клинические исследования по изучению эффективности и переносимости противоэпилептических препаратов (ПЭП), недостаточно данных об эффективности их лечения в условиях реальной клинической практики.

Стойкие неврологические расстройства, такие как утомляемость, головные боли, когнитивные нарушения, наблюдаются более чем у 80% пациентов, перенесших COVID-19 [11, 12]. Одним из механизмов развития астении при COVID-19 является активация процессов перекисного окисления липидов и изменение их состава в клеточных мембранах головного мозга. Показано, что шиповидный белок вируса SARS-COV2 связан с повышением

образования активных форм кислорода, усиливает апоптоз и увеличивает скорость потребления кислорода клетками микроглии, что свидетельствует об окислительном стрессе. Продемонстрированы значительные изменения соотношения таких фосфолипидов, как фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, фосфатидилэтанолламин и фосфатидилхолин, на долю которых приходится до 80% липидов митохондриальных мембран микроглии. Эти данные свидетельствуют о митохондриальной дисфункции, вызванной вирусом SARS-CoV2, которая лежит в основе астении, связанной с постковидным синдромом [13].

Фенозановая кислота — синтетический антиоксидант из класса пространственно-затрудненных фенолов. Стабилизирует нейрональные мембраны посредством торможения процессов перекисного окисления и изменения состава липидов клеточных мембран головного мозга, оказывает нейропротективное действие. Восстанавливает показатели микровязкости липидного компонента клеточной мембраны, регулирует активность аденилатциклазы и протеинкиназы С. Предупреждает развитие судорожных приступов, тонического разгибания, устраняет эпилептиформную активность; улучшает интеллектуально-мнестические и когнитивные функции у пациентов с эпилепсией, способствует уменьшению неврологического дефицита и улучшению повседневной двигательной активности [14]. Препарат фенозановой кислоты (Дибуфелон) применяется для лечения пациентов с фокальной эпилепсией [15], исходя из его свойств, может быть эффективным у пациентов с эпилепсией, в том числе перенесших COVID-19.

Цель исследования — изучить влияние терапии Дибуфелоном на частоту приступов, выраженность астении и качество жизни взрослых пациентов с фокальной эпилепсией, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материал и методы

В мультицентровое открытое проспективное исследование включены 20 пациентов (8 (40%) мужчин и 12 (60%) женщин) в возрасте от 21 года до 70 лет (из них 2 пациента в возрасте 70 лет), средний возраст составил $41,8 \pm 13,5$ года,

которые наблюдались в специализированных кабинетах по оказанию помощи больным эпилепсией в Челябинске, Екатеринбурге, Уфе, Тюмени. У всех пациентов была диагностирована фокальная эпилепсия, длительность заболевания от 9 мес до 30 лет.

Критерии включения: подтвержденный диагноз фокальной эпилепсии; перенесенный COVID-19 (вирус идентифицирован) на протяжении 6 мес до начала исследования.

Критерии невключения: беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет, выраженные нарушения функции печени; миастения; тяжелая дыхательная недостаточность (частота дыхательных движений >22 в 1 мин).

У наблюдавшихся больных преобладала структурная эпилепсия ($n=15$ (75%)), из них у 4 (26%) эпилепсия была ассоциирована с опухолью головного мозга. Метаболическая эпилепсия диагностирована у 1 (5%) пациента, эпилепсия с неизвестным этиологическим фактором — у 4 (20%). У 1/2 пациентов, перенесших COVID-19, отмечалось поражение легких различной степени тяжести. После выздоровления у 8 (40%) пациентов отмечалось учащение эпилептических приступов, что согласуется с данными публикаций, посвященных влиянию инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на течение эпилепсии [16]. На момент включения в исследование все 20 пациентов предъявляли жалобы на повышенную утомляемость (усталость), 16 (80%) — на головные боли, нарушения памяти и внимания. Учащение приступов эпилепсии на фоне перенесенного COVID-19 имело место у 8 (40%) пациентов. Вакцинированы от COVID-19 6 (30%) пациентов.

До включения в исследование все пациенты получали базовую ПЭТ, принимали от 1 до 3 (в среднем $1,6 \pm 0,6$) ПЭП. Использовались следующие препараты: вальпроаты — у 9 (45%) пациентов, ламотриджин — у 6 (30%), лакосамид — у 4 (20%), окскарбазепин — у 4 (20%), топирамат — у 4 (20%), леветирацетам — у 6 (30%), перампанел — у 1 (5%). С момента включения в исследование терапия не менялась. Характеристика обследованных больных представлена в **табл. 1 и 2**.

Всем пациентам в соответствии с установленными показаниями для назначения фенозаноной кислоты был назначен Дибуфелон внутрь по 800 мг/сут в 2 приема, длительность применения препарата составила 3 мес. Проводилась оценка на визите 1 (до приема препарата), визите 2 (через 1 мес от начала применения препарата) и визите 3 (через 3 мес). На всех визитах были проанализированы следующие показатели: частота билатеральных тонико-клонических и фокальных приступов (БТКП и ФП) с утратой сознания и без нее за последние 12 мес от момента каждого визита. Выраженность астении оценивали на основании субъективной шкалы оценки астении (*англ.*: Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [17]. Шкала MFI-20 позволяет оценить общую усталость, физическую утомляемость, умственную утомляемость, снижение мотиваций и активности. Качество жизни (КЖ) оценивали при помощи опросника качества жизни при эпилепсии (*англ.*: Quality of Life in Epilepsy, QOLIE-10). Все разделы опросника отражают аспекты ежедневной активности пациента с эпилепсией [18]. Каждый ответ оценивается от 1 до 5 баллов, суммарное значение — 50 баллов, при этом более высокие значения соответствуют низкому качеству жизни.

Статистический анализ проведен с использованием стандартного программного обеспечения. Для описания количественных признаков использовалась среднее и стан-

Таблица 1. Распределение пациентов по полу, этиологии эпилепсии и тяжести COVID-19

Table 1. Distribution of patients by gender, etiology of epilepsy and severity of COVID-19

| Параметр | Число пациентов, абс. (%) |
|--------------------------------------|---------------------------|
| Пол | |
| мужской | 8 (40) |
| женский | 12 (60) |
| Этиология эпилепсии | |
| структурная | 15 (75) |
| метаболическая | 1 (5) |
| неизвестная | 4 (20) |
| Тяжесть COVID-19 по данным КТ легких | |
| 0 ст. | 10 (50) |
| 1 ст. | 4 (20) |
| 2 ст. | 5 (25) |
| 3 ст. | 1 (5) |
| 4 ст. | 0 |

Таблица 2. Прием ПЭП наблюдавшимися больными до начала исследования

Table 2. Admission of AEDs by observed patients before the start of the study

| Препарат | Дозы ПЭП (мг/сут) | Число пациентов, абс. (%) |
|---------------|--------------------|---------------------------|
| Вальпроаты | $1247,1 \pm 220,5$ | 9 (45) |
| Ламотриджин | $234,5 \pm 141,4$ | 6 (30) |
| Перампанел | 8 ± 0 | 1 (5) |
| Лакосамид | $222,0 \pm 160,1$ | 4 (20) |
| Оскарбазепин | $874,6 \pm 173,2$ | 4 (20) |
| Топирамат | $191,6 \pm 158,1$ | 4 (20) |
| Леветирацетам | $1574,9 \pm 524,4$ | 6 (30) |

дартное отклонение ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости динамики показателей через 1 и 3 мес использовали критерий Фридмана. При обнаружении статистически значимых различий ($p < 0,05$) в дальнейшем проводилось попарное сравнение показателей различных визитов с помощью критерия Уилкоксона.

Результаты

На фоне применения Дибуфелона отмечено достоверное снижение частоты ФП с утратой сознания (с $17,67 \pm 3,36$ на визите 1 до $5,65 \pm 1,76$ на визите 3) (**табл. 3**). Частота ФП без утраты сознания не изменилась. Зафиксировано достоверное уменьшение частоты БТКП (с $19,15 \pm 3,96$ на визите 1 до $15,25 \pm 3,75$ на визите 2 и $11,1 \pm 2,28$ на визите 3).

Достоверных отличий показателей по шкале MFI-20 на визитах 1 и 3 не было (**табл. 4**).

Установлено значимое повышение КЖ, о чем свидетельствовало уменьшение значений по опроснику QOLIE-10

Таблица 3. Динамика частоты приступов на фоне проводимой терапии, $M \pm m$

Table 3. Dynamics of the frequency of seizures during therapy, $M \pm m$

| Тип приступа | Визит 1 | Визит 2 | Визит 3 | p |
|------------------------|------------|------------|------------|---|
| БТКП | 19,15±3,96 | 15,25±3,75 | 11,1±2,28 | $p_{1-2}=0,018$ $p_{2-3}=0,441$ $p_{1-3}=0,045$ |
| ФП с утратой сознания | 17,67±3,36 | 12,2±3,02 | 5,65±1,76 | $p_{1-2}=0,09$ $p_{2-3}=0,015$ $p_{1-3}=0,002$ |
| ФП без утраты сознания | 18,26±5,84 | 15,16±5,29 | 15,29±5,38 | $p_{1-2}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ |

Примечание. Здесь и в табл. 5: p_{1-2} — значимость различий между показателями на визитах 1 и 2; p_{2-3} — на визитах 2 и 3; p_{1-3} — на визитах 1 и 3.
Note. Here and in table. 5: p_{1-2} — significance of differences between the indicators at visits 1 and 2; p_{2-3} at visits 2 and 3; p_{1-3} — on visits 1 and 3.

Таблица 4. Выраженность проявлений астении у обследованных больных, шкала MFI-20, баллы, $M \pm m$

Table 4. Severity of manifestations of asthenia in the examined patients, MFI-20 scale, points, $M \pm m$

| Показатель MFI-20 | Визит 1 | Визит 2 | Визит 3 | p |
|-----------------------|------------|------------|------------|----------|
| Общая астения | 12,2±0,37 | 12,2±0,37 | 12,15±0,69 | $p>0,05$ |
| Пониженная активность | 13,1±0,62 | 11,8±0,43 | 11,15±0,7 | $p>0,05$ |
| Снижение мотивации | 11,9±0,7 | 11,5±0,6 | 10,85±0,78 | $p>0,05$ |
| Физическая астения | 13,35±0,68 | 12,4±0,56 | 11±0,79 | $p>0,05$ |
| Психическая астения | 12,6±0,68 | 11,55±0,62 | 11±0,75 | $p>0,05$ |
| Общий балл астении | 12,74±0,54 | 11,88±0,44 | 11,23±0,69 | $p>0,05$ |

Таблица 5. Показатели КЖ у обследованных больных, шкала QOLIE-10, баллы, $M \pm m$

Table 5. QoL indicators in the examined patients, QOLIE-10 scale, points, $M \pm m$

| Раздел шкалы | Визит 1 | Визит 2 | Визит 3 | p |
|--|--|-----------|-----------|---|
| Отсутствие энергии | 3,35±0,18 | 3,35±0,18 | 2,9±0,19 | $p_{1-2}=0,088$ $p_{2-3}=0,014$ $p_{1-3}=0,001$ |
| Чувство подавленности, уныния | 3,12±0,22 | 2,91±0,16 | 3,2±0,24 | $p>0,05$ |
| Проблемы с управлением транспортными средствами | Параметр не оценивался из-за юридических ограничений | | | |
| Ограничения в работе | 3,22±0,17 | 2,93±0,27 | 2,15±0,25 | $p_{1-2}=0,357$ $p_{2-3}=0,013$ $p_{1-3}=0,003$ |
| Ограничения в социальной сфере | 2,92±0,23 | 2,45±0,21 | 2,03±0,23 | $p_{1-2}=0,013$ $p_{2-3}=0,058$ $p_{1-3}=0,003$ |
| Проблемы с памятью | 3,13±0,23 | 2,9±0,2 | 2,95±0,2 | $p>0,05$ |
| Побочные эффекты физического характера от приема ПЭП | 2,52±0,28 | 2,25±0,23 | 1,92±0,19 | $p>0,05$ |
| Побочные эффекты психологического характера от приема ПЭП | 2,45±0,22 | 2,12±0,23 | 2,34±0,18 | $p_{1-2}=0,07$ $p_{2-3}=0,732$ $p_{1-3}=0,046$ |
| Страх приступа в течение следующих 4 нед | 2,91±0,14 | 2,75±0,12 | 2,75±0,14 | н/д |
| Негативная оценка своего КЖ за последние 4 нед | 3,25±0,12 | 2,75±0,14 | 2,65±0,15 | $p_{1-2}=0,013$ $p_{2-3}=0,593$ $p_{1-3}=0,005$ |
| Уровень отрицательных эмоций, связанных с КЖ из-за эпилепсии | 3,21±0,19 | 2,72±0,13 | 2,55±0,15 | $p_{1-2}=0,019$ $p_{2-3}=0,366$ $p_{1-3}=0,004$ |
| Общий балл | 2,88±0,12 | 2,54±0,08 | 2,38±0,13 | $p_{1-2}=0,004$ $p_{2-3}=0,346$ $p_{1-3}=0,001$ |

(табл. 5). Так, отмечено достоверное снижение показателей по разделам «отсутствие энергии», «ограничения в работе» и пр., установлено значительное уменьшение негативного психологического состояния, связанного с приемом ПЭП. У пациентов уменьшился балл негативной оценки КЖ за последние 4 нед и снизился уровень отрицательных эмоций, связанных с КЖ из-за эпилепсии.

Результаты исследования могут быть наглядно проиллюстрированы двумя клиническими примерами.

Клиническое наблюдение 1

Мужчина, 41 год, офицер МЧС в отставке. Индекс массы тела 30, в неврологическом статусе легкая анизорефлексия S>D. Заболел остро, 18.10.21, когда на фоне полного здоровья утратил сознание и упал. Впоследствии сообщил, что за 1 нед до приступа появилось «ощущение необходимости двигать правой рукой, затем ногой» длительностью 2–3 мин. 29.10.21 развился второй приступ, свидетелем описан как тоническая установка в правой руке, затем ноге, с последующей утратой сознания и двусторонними тонико-клоническими судорогами, с прикусом языка и непроизвольным мочеиспусканием, амнезией обстоятельств события. 31.10.21 проведена МРТ головного мозга, выявлены объемные внутримозговые образования в левой лобной области. Неврологом был рекомендован прием вальпроата натрия в дозе 1000 мг/сут. 02.11.21 приступы рецидивировали в виде серии БТКП. 08.11.21 в нейрохирургическом стационаре проведена операция удаления опухоли. Заключение гистологического исследования от 03.12.21: MXXX/3 — глиобластома, IV степень злокачественности. После операции получал ламотриджин 200 мг/сут внутрь.

Ухудшение состояния с 04.12.21, когда появилась слабость в правых конечностях и нарушилась речь. Проведено повторное хирургическое лечение: ревизия раны, пластика твердой мозговой оболочки; начаты курсы химиолучевой терапии. Лечение перенес удовлетворительно. 09.02.22 у пациента остро развилась клиника COVID-19 с гипертермией 38,7 °С, на фоне чего отмечался БТКП. 10.02.22 вирус SARS-CoV-2 был идентифицирован в назофарингеальном мазке.

В марте 2022 г. — повторное инфицирование SARS-CoV-2. 29.03.22 развился рецидив ФП без утраты сознания на фоне гипертермии 38,2 °С. Стационарное лечение с 09.04.22 по 28.04.22 с диагнозом U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вирус идентифицирован; состояние оставалось средней степени тяжести. Назначены ламотриджин 250 мг/сут и перампанел 4 мг/сут с титрацией дозы. 03.04.22 — рецидив ФП с длительным постиктальным парезом в руке и ноге, после чего доза ламотриджина увеличена до 400 мг/сут, продолжен прием перампанела 4 мг/сут. Повышение дозы ламотриджина перенес плохо, отмечались выраженное головокружение, атаксия. После выписки из стационара развилась клиника постковидного синдрома: усталость, проблемы с памятью и вниманием. В связи с необходимостью коррекции астении и плохой переносимостью высокой дозы ламотриджина с 01.05.22 проведена замена ламотриджина на Дибуфелон (800 мг/сут в 2 приема) в комбинации с перампанелом 8 мг/сут.

В настоящее время пациент наблюдается с диагнозом G40.0 Структурная эпилепсия с моторными фокальными

приступами (тоническая установка в руке и ноге слева) с эволюцией в БТКП. Дебют от 18.10.21. G93.3 Постковидный астенический синдром. С71.1 Опухоль головного мозга в левой теменной, лобной областях в ходе химиолучевой терапии. Состояние пациента стабильное. Рецидива приступов и продолженного роста опухоли нет. Переносимость ПЭТ удовлетворительная, нежелательных реакций нет. При добавлении к базисной терапии Дибуфелона у пациента отмечена существенная положительная динамика по изучаемым параметрам: регресс всех типов приступов; общий балл астении по шкале MFI-20 через 3 мес терапии Дибуфелоном достиг 11,2 в сравнении с 12,6 балла на визите 1; показатели КЖ — 2,5 балла в сравнении с 3,4 балла на визите 1.

Особенностями данного наблюдения являются дебют заболевания с ФП с эволюцией в тонико-клонические приступы и начало ПЭТ только после четвертого приступа; наличие структурных предикторов резистентности к ПЭТ и низкая эффективность базовой ПЭТ; ассоциация приступов со злокачественной опухолью головного мозга; необходимость проведения химиолучевой терапии в сочетании с ПЭТ.

Клиническое наблюдение 2

Женщина, 70 лет. Страдает эпилепсией с 2011 г., дебют через 3 мес после ишемического инсульта в правом полушарии. С момента дебюта приступов получала вальпроат натрия внутрь в дозе 600 мг/сут, на фоне которого была многолетняя ремиссия. При проведении ЭЭГ (мониторинг, рутинная запись) эпилептическая активность не отмечалась. В мае 2021 г. перенесла COVID-19 (вирус идентифицирован), осложненную пневмонией (КТ грудной клетки от 18.05.21 — поражение 40%). 28.05.21 развился эпилептический статус судорожных приступов, потребовавший проведения искусственной вентиляции легких. На МСКТ головного мозга от 28.05.21 — рубцово-атрофические изменения в правой височной-теменной области. После купирования эпилептического статуса и выписки из стационара обратилась к неврологу с жалобами на эмоциональную лабильность, страх темноты и боязнь оставаться в квартире одной, снижение памяти, слабость и выраженную утомляемость, приступы прилива жара к голове при засыпании и в течение дня, приступы неприятного вкуса, ознобоподобного тремора, «дурноты» длительностью <1 мин, кратностью 1 в 3 дня, а также на выпадение волос, которое усилилось после госпитализации. На момент включения в исследование получала вальпроат натрия (вальпарин XR) по 600 мг/сут, а также аписабан, левотироксин натрия, лозартан, аторвастатин. Пациентке назначен Дибуфелон 800 мг/сут, вальпроат натрия заменен на ламотриджин в дозе 100 мг/сут.

Особенностями данного наблюдения являются срыв многолетней медикаментозной ремиссии и развитие эпилептического статуса судорожных приступов в остром периоде COVID-19; наличие структурных предикторов резистентности к терапии и снижение эффективности базовой ПЭТ с усугублением нежелательных побочных реакций на нее на фоне перенесенного COVID-19; наличие выраженных эмоционально-волевых нарушений и соматической коморбидности, требующей дополнительной терапии; пожилой возраст пациентки, требующий особого подхода в подборе терапии.

В настоящее время пациентка наблюдается с диагнозом G40.0 Структурная эпилепсия с билатеральными тонико-клоническими приступами бодрствования с фокальным началом. Срыв многолетней ремиссии на фоне острого периода тяжелой коронавирусной инфекции (полисегментарная пневмония КТ 2 ст.), статус судорожных приступов от 28.05.21. Вальпроат-зависимые: тремор; выпадение волос. Эмоционально-волевые и когнитивные нарушения. Астенический синдром.

В ходе наблюдения у пациентки отмечена хорошая переносимость лечения, положительная динамика: регресс всех типов приступов; общий балл астении через 3 мес приема Дибуфелона достиг 15 в сравнении с 16,6 балла на визите 1; показатели КЖ — 2,7 балла в сравнении с 3,2 балла на визите 1. На фоне терапии слабость и утомляемость значительно уменьшились, пациентка стала лучше концентрироваться при чтении и письме, улучшилась память, стали реже приступы ознобоподобного тремора, значительно уменьшилось выпадение волос. Смена терапии с вальпроата на ламотриджин и добавление Дибуфелона к схеме лечения привели не только к формированию ремиссии приступов, но и к снижению выраженности астении и повышению КЖ.

Обсуждение

Снижение частоты ФП с утратой сознания согласуется с данными клинического испытания Дибуфелона, показавшего, что добавление препарата к стандартной ПЭТ улучшает контроль течения фокальной эпилепсии [15], что позволило включить в показания к приему препарата парциальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией или без нее. Снижение частоты БТКП в нашем исследовании подтверждает противоэпилептическую эффективность препарата. Однако в связи с небольшим количеством наблюдений в нашем исследовании необходимо дальнейшее изучение влияния препарата на различные типы приступов.

Развитию астенического синдрома у всех пациентов предшествовал перенесенный COVID-19, способный вызвать оксидативный стресс [13]. Принимая во внимание антиоксидантные свойства фенозановой кислоты, логично было бы предположить, что препарат окажет значимое влияние на астению. Однако механизм развития астении при COVID-19 многофакторный. Метаанализ 81 исследования позволил установить связь между персистенцией синдрома воспаления и развитием усталости. Провоспалительные цитокины и маркеры воспаления сохраняются в крови и цереброспинальной жидкости пациентов после разрешения острой инфекции COVID-19. В патогенезе астении играют роль системные последствия воспаления, включая эндотелиальную дисфункцию, полиорганную патологию и дисфункцию вегетативной нервной системы и др. [19], а также метаболические нарушения (гипометаболизм в областях головного мозга, связанных с мотивацией, таких как дорсолатеральная префронтальная кора) [19, 20]. Возможно, это связано с рядом механизмов, посредством

которых COVID-19 может вызвать или усугубить хроническую усталость, существенной динамики астении на фоне приема Дибуфелона у пациентов не было. Также предполагаем, что требуются более длительные курсы лечения с повторной оценкой в динамике через 6 и 12 мес.

Заключение

Пандемия COVID-19 представляет серьезную проблему для пациентов с эпилепсией. Отмечено, что, помимо влияния самой перенесенной инфекции, риск приступов возрастал из-за нарушения организации оказания помощи пациентам с эпилепсией: препятствий для получения лекарств, проведения диагностических исследований и посещения клиник, в дополнение к изоляции и психологическим последствиям, от которых страдали люди во всем мире. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 связано с высоким риском учащения приступов, что подтверждается данными настоящего мультицентрового открытого проспективного клинического исследования: после перенесенной новой коронавирусной инфекции у 40% пациентов участились эпилептические приступы.

Особого внимания заслуживают пожилые пациенты и пациенты со структурной эпилепсией вследствие опухоли головного мозга. Ведение таких пациентов не разработано ввиду невключения их в качественные клинические исследования. В то же время инфицирование вирусом SARS-CoV-2 может ухудшить течение заболевания. В нашем исследовании получен положительный опыт оптимизации терапии эпилепсии у пациентов с опухолью головного мозга путем добавления препарата фенозановой кислоты с антиоксидантным действием — Дибуфелона.

Помимо учащения приступов, у всех наблюдаемых пациентов отмечались проявления постковидного синдрома: усталость, проблемы с памятью и вниманием, что оказывало негативное влияние на качество жизни. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что у таких пациентов добавление к ПЭТ антиоксиданта — препарата фенозановой кислоты Дибуфелона приводит к снижению частоты приступов и снижению негативного влияния эпилепсии на КЖ (уменьшается количество проблем с вождением, ограничений в работе, регрессируют социальная дезадаптация и проявления негативного психологического состояния, обусловленного наличием эпилепсии и приемом ПЭП, снижается выраженность чувства «отсутствия энергии»). Дибуфелон, обладающий антиоксидантным действием, может рассматриваться в качестве препарата дополнительной терапии для лечения пациентов с эпилепсией, перенесших COVID-19, у пожилых пациентов, больных с опухолями головного мозга. Необходимо использовать опыт, приобретенный в период пандемии COVID-19, и применять новые фармакологические достижения для улучшения помощи пациентам с эпилепсией.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авакян Г.Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014;4:46-49. Avakian GN. Modern epileptology. Problems and solutions. *Epilepsy Paroxl States*. 2014;4:46-49. (In Russ.).
2. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):31-45. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.03.003>
3. Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: asystematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
4. World Health Organization. *WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic*. 2020. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>
5. Centers for Disease Control. *Implementation of mitigation strategies for communities with local COVID-19 transmission*. 2020. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/96156>
6. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
7. Дмитренко Д.В. Опыт наблюдения пациенток, страдающих онкогенной эпилепсией. *Российский онкологический журнал*. 2017;22(6):317-321. Dmitrenko DV. Experience of observation of patients suffering from oncogenic epilepsy. *Russian Journal of Oncology*. 2017;22(6):317-321. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-6-316-321>
8. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, et al. Clinical risk factors in SUDEP: a nationwide population-based case-control study. *Neurology*. 2020;94(4):419-429. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008741>
9. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017;88(17):1674-1680. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003685>
10. Casassa C. Epilepsy during the COVID-19 pandemic lockdown: a US population survey. *Epileptic Disord*. 2021;23(2):257-267. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1259>
11. Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н., Холин А.А. Головная боль и другие неврологические симптомы в структуре клинической картины новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Нервные болезни*. 2020;23(2):60-68. Nesterovsky YuE, Zavadenko NN, Kholin AA. Headache and other neurological symptoms in the structure of the clinical picture of a new coronavirus infection (COVID-19). *Nervous Diseases*. 2020;23(2):60-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12181>
12. Graham EL. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non hospitalized Covid-19 «long haulers». *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(5):1073-1085. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>
13. Clough E, Inigo J, Chandra D, et al. Mitochondrial Dynamics in SARS-COV2 Spike Protein Treated Human Microglia: Implications for Neuro-COVID. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;16(4):770-784. <https://doi.org/10.1007/s11481-021-10015-6>
14. Государственный реестр лекарственных средств. *State register of medicines*. (In Russ.). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a01bd4c1-c6a0-4389-ad07-ec2f49f41130
15. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Пантина Н.В. и др. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):52-59. Burd SG, Lebedeva AV, Pantina NV, et al. Clinical results and prospects for the use of phenosanoic acid in adult patients with focal epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):52-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152>
16. Guilhoto LM, Mosini AC, Susemihl MA, Pinto LF. COVID-19 and epilepsy: How are people with epilepsy in Brazil? *Epilepsy Behav*. 2021;122:108115. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108115>
17. *Patient Weighted Quality Of Life In Epilepsy: QOLIE-10-P* (Version 2.0, US English). <https://www.aan.com/siteassets/home-page/policy-and-guidelines/quality/quality-measures/epilepsy-and-seizures/qolie-10p.pdf>
18. Бикбулатова Л.Ф., Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(6):37-41. Bikbulatova LF, Kutlubayev MA, Akhmadeyeva LR. Fatigue assessment scale (translated into Russian), adaptation and evaluation of psychometric properties in hospitals of neurology and therapy clinics. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2012;7(6):37-41. (In Russ.).
19. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93-135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
20. Guedj E, Champion JY, Dudouet P, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2823-2833. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>

Поступила 30.01.2023

Received 30.01.2023

Принята к печати 17.02.2023

Accepted 17.02.2023