

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 615.213

Междисциплинарная проблема: множественная *aura continua* при антифосфолипидной активности гемостаза и возможности терапии с помощью леветирацетама и сулодексида

*А. П. Ельчанинов, Н. В. Амосова, П. В. Журавлев,
Е. В. Богаткова, И. Л. Морозова*

Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА,
Российская Федерация, 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4

Для цитирования: *Ельчанинов А. П., Амосова Н. В., Журавлев П. В., Богаткова Е. В., Морозова И. Л.* Междисциплинарная проблема: множественная *aura continua* при антифосфолипидной активности гемостаза и возможности терапии с помощью леветирацетама и сулодексида // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 4. С. 328–343. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.401>

Антифосфолипидная активность гемостаза способствует патологическому тромбообразованию, эндотелиальной дисфункции и биоэнергетической гипоксии. Распространенность эпилепсии у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) составляет у взрослых 8,6 %, а в 10–12 % случаев гипоксия, сопутствующая АФС, приводит к развитию эпилептического статуса (ЭС). Среди различных форм очаговой эпилепсии височный ее вариант встречается чаще всего и отличается выраженным полиморфизмом клинических проявлений. Также встречаются варианты бессудорожного ЭС в форме *aura continua*, при котором отсутствуют изменения сознания. У 6 женщин 40–68 лет с продленной соматосенсорной аурой была выявлена функциональная гипоспления, лактат-ацидоз крови, у двух из них обнаружена гиперпродукция антител к фосфолипидам. На основании исследования было выявлено, что при резистентных к терапии случаях височной эпилепсии из противоэпилептических препаратов предпочтительнее леветирацетам (кеппра). В то же время в связи с преимущественным поражением микроциркуляторного русла у больных с АФС хорошо зарекомендовал себя сулодексид (Вессел дуэ Ф), который имеет антитромботическое действие, нормализует состояние эндотелия, обладает профибринолитическим и антиатерогенным эффектом.

Ключевые слова: *aura continua*, антифосфолипидная активность гемостаза, зона смежного кровоснабжения, гипоксия, леветирацетам, сулодексид.

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2018

Введение

Структурная, метаболическая и функциональная гетерогенность головного мозга обеспечивается совокупностью трех основных компонентов: нейронов, нейроглии и кровеносных сосудов. Считают, что эпилептогенез протекает на уровне нейроглиального комплекса при определяющем значении эпилептического нейрона [1]. При этом существует прямая и обратная связь между этим и астроцитарно-капиллярным комплексом, ответственным за адекватное кровоснабжение эпилептически активной ткани мозга.

Основным клиническим содержанием донозологического периода эпилепсии является пароксизмальный мозг [2]. Особая роль в клинических проявлениях эпилепсии, ее течении, пароксизмальных состояниях неэпилептического круга принадлежит неспецифическим системам мозга, формирующим и регулирующим его функциональные состояния. Они, совместно с очагами пароксизмальной активности, служат факторами формирования приступа [3]. По данным Б. Н. Клоссовского [4], на наружной поверхности полушарий головного мозга наряду с крупными внутречерепными артериями, обеспечивающими в основном кровоснабжение мозга, существуют наиболее чувствительные к ишемии/гипоксии четыре зоны смежного кровоснабжения (ЗСК), где сосредоточиваются анастомозы передней, средней и задней мозговых артерий. К ним в том числе относятся срединно расположенные структуры мозга, которые являются территорией пограничного кровоснабжения двух основных сосудистых бассейнов — каротидного и вертебрально-базилярного — и поэтому при цереброваскулярной болезни страдают в первую очередь [5]. Вторая ЗСК находится между средней и задней мозговой артериями и включает имеющую связи с лимбической областью узкую зону верхней затылочной, нижней, средней височных и веретенообразной извилин (часть полей 19, 18, 20, 37 и 38 по Бродману).

Существенное влияние на церебральную гемодинамику оказывает височная локализация эпилептического очага, способствующая дезорганизации деятельности глубинных темпоральных структур, которые принимают непосредственное участие в регуляции мозгового кровотока. Установлено, что микроваскулопатия или флуктуация церебральной перфузии в комбинации с венозной гиперемией способствует развитию циркуляторной гипоксии мозга, а следовательно, и прогрессированию эпилептического процесса [6].

В указанном аспекте все большее внимание привлекает изучение антифосфолипидной активности гемостаза (АФЛАГ), как источника патологического (избыточного) тромбообразования, эндотелиальной дисфункции и биоэнергетической гипоксии. Так как АФЛАГ является очерченной коагулопатией — гиперкоагуляционным состоянием крови, характеризующимся всеми клиническими и лабораторными признаками повышенного ускоренного свертывания крови при отсутствии тромбозов, ее мы рассматриваем предшественницей антифосфолипидного синдрома (АФС) и основой многих нетромботических неврологических проявлений [7]. Показана роль АФЛАГ в развитии митохондриального дистресса с проявлениями пароксизмального мозга неэпилептиформного круга [7]. Представляет интерес, что среди причин, вызывающих эпилептический статус (ЭС), в 10–12 % случаев фигурирует гипоксия [8]. Определенное значение

придается нарушению процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и кальциевого гомеостаза [9]. Расстройства метаболической генерации энергии и изменение баланса ингибиторных и возбуждающих интермедиаторов влияют на «критический элемент», ответственный за развитие эпилептической активности. Им служит электролитный метаболизм, в узком смысле — энергозависимый калий-натриевый насос [10]. Распространенность эпилепсии у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) составляет у взрослых 8,6 % [11], у детей — 3 % [12].

Диагностика АФЛАГ представляет определенные трудности. Обобщая данные литературы, можно сделать вывод, что как лабораторные, так и клинические критерии АФС будут и в дальнейшем претерпевать изменения, поскольку и антигела к фосфолипидам (АФЛ), и их кофакторы чрезвычайно гетерогенны, что, по видимому, и является одной из причин пестрой картины клинических проявлений АФС [13]. В наших более ранних исследованиях установлено, что функциональная гипоспления либо опережает, либо сопутствует серопозитивности АФЛАГ [7].

При изучении эпилепсии *de novo*, возникшей на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения с безинсультным течением, выявлено преобладание фокальных пароксизмов (88,5 %) [14]. Среди различных форм очаговой эпилепсии височный ее вариант встречается чаще всего и отличается выраженным полиморфизмом клинических проявлений. У 51 % таких пациентов этиологией височной эпилепсии (ВЭ) рассматривается медиальный височный склероз [15]. Однако он не является строго специфичным для ВЭ, так как был описан в каждом десятом постмортальном гистологическом исследовании гиппокампа у лиц, не имевших эпилепсии и умерших от различных причин [16].

Диагностика ВЭ может быть значительно затруднена в тех случаях, когда аура возникает изолированно от других видов приступов или является единственным проявлением эпилепсии [17]. Согласно классификации, предложенной Н. Lüders [18], выделяют следующие виды эпилептической ауры при ВЭ: соматосенсорную, зрительную, обонятельную, вкусовую, слуховую, психическую, вегетативную, брюшную (абдоминальную). Среди простых парциальных приступов на долю соматосенсорных пароксизмов приходится лишь 5 % [15]. Обычно это парестезия с четкой соматотопической локализацией. Эпилептогенным субстратом аффективных пароксизмов при ВЭ рассматривают миндалевидное тело. Унилатеральная парестезия, которая ограничена ощущениями в лице, языке, руке и ноге, как правило, бывает проявлением активации в контралатеральной первичной соматосенсорной области (области 1, 2 и 3b по Бродману). Эпилептическая активация дополнительной моторной зоны может вызывать более распространенные ощущения. Вторичная соматосенсорная область включает часть супрасильвиарной парietальной коры (поле S1), фрагменты лимбико-неокортикальной системы: теменную часть покрывки (поле S2) и часть островковой коры [19]. Стимуляция этих образований может продуцировать ипси- и билатеральные проксимальные и дистальные парестезии, в редких случаях — гомолатеральные чувствительные иллюзии в области лица, губ, головы и гениталий [20].

Вкусовая аура также встречается редко. Пациенты отмечают внезапно появившийся привкус горечи, металла или чего-то соленого, острого, кислого, нередко в сочетании с гиперсаливацией. Вкусовая аура может сочетаться с обонятель-

ной [21]. На основе данных стереоэнцефалографического исследования С. Hausser-Nauw и J. Bancaud [22] выявили возможную локализацию патологического очага у больных с вкусовыми пароксизмами: оперкулярная область, гиппокамп, миндалевидное тело, островок, глубинные отделы Sylvian борозды. Очаг в инслярной области нередко вызывает желудочно-кишечную ауру с гиперсаливацией, а также специфические приступы, характеризующиеся неприятным ощущением в области гортани, чувством сжатия гортани и затруднением вдоха [19]. Есть разрозненные свидетельства того, что такие подкорковые структуры, как медиальные ядра подушки зрительного бугра, могут участвовать в преобразовании корковых эпизодов в ЭС при ВЭ [23].

Значительно ухудшает качество жизни пациента бессудорожный ЭС (БЭС) в форме *aura continua* (АС), при котором отсутствуют изменения сознания. Фактически в подобных случаях имеется статус простого парциального приступа в виде расстройства восприятия. В 2011 г. в Оксфорде состоялся международный семинар, посвященный изучению ЭС. В ходе работы было принято решение о том, что АС и *epilepsia partialis continua* следует отнести к одной категории фокального ЭС [24].

В 40 % случаев ВЭ электроэнцефалограмма (ЭЭГ) может не отличаться от нормы [15]. С течением времени, эпилептическая активность проявляется битемпорально у 25–33 % больных с ВЭ в виде комплексов острая–медленная волна, возникающих синхронно или независимо [25]. Описаны следующие ЭЭГ-паттерны, соответствующие аурам: ритмическое региональное тета/дельта замедление; ритмические группы полифазных потенциалов тета-, альфа-диапазона; региональная низкоамплитудная быстроволновая активность; ритмическая пик-волновая активность [26].

При анализе психопатологических расстройств у 53 % больных с ВЭ отмечены такие личностные черты, как лабильность аффекта, тревожная мнительность, ипохондричность, вспыльчивость [27].

В связи с тем, что многие случаи ВЭ остаются абсолютно резистентными к терапии, из противосудорожных препаратов (ПЭП) предпочтительнее леветирацетам (кепра), показавший свою эффективность именно при фармакорезистентных фокальных формах эпилепсии [28]. Отсутствие влияния леветирацетама на проводящую систему сердца и его минимальное лекарственное воздействие с антикоагулянтами непрямого действия, не требующее коррекции дозы антикоагулянтов, является особенно важным при подборе терапии пациентам пожилого возраста и пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [29]. Согласно данным литературы, чувствительность БЭС к терапии леветирацетамом в дозе от 500 до 9000 мг/сут проявляется у 53,7–58,1 % [30]. При преобладании поражения микроциркуляторного русла у больных с АФС хорошо зарекомендовал себя сулодексид (Вессел дуэ Ф) — гепариноид, содержащий два гликозаминогликана — быструю (низкомолекулярную) фракцию гепарина (80 %) и сульфата дерматана (20 %). За счет низкомолекулярной фракции сулодексид инактивирует тромбин, фактор Ха и другие сериновые протеазы, в меньшей степени фактор Па, т.е. проявляет больше антитромботическое, а не антикоагулянтное действие; за счет дерматановой фракции он нормализует состояние эндотелия. Кроме того, сулодексид обладает профибринолитическим действием (способствует увеличению продукции тканевого активатора плазминогена и снижению содержания его ингиби-

тора) и антиатерогенным (уменьшает содержание липидов низкой и очень низкой плотности в крови). Несомненным преимуществом этого препарата, по сравнению с обычным гепарином и низкомолекулярными гепаринами, является его эффективность не только при парентеральном введении, но и при приеме внутрь [31].

Материалы и методы

В качестве материала исследования использованы данные историй болезни и катамнез 6 женщин в возрасте от 40 до 68 лет с продленной соматосенсорной аурой. Для полипозиционной скинтиграфии печени и селезенки использовался радиофармпрепарат (технефит ^{99m}Tc) активностью 37—74 МБк, который вводили внутривенно и спустя 20–30 мин визуализировали органы. Регистрация изображения проводилась на эмиссионном томографе XR-3000 (фирма «General Electric», США). С помощью иммуноферментного анализа (ELISA) определяли антитела (Ат) к фосфолипидам и их кофакторам: оценивали титры суммарно IgG-, IgM-, IgA-антикардиолипинов (АКЛ) и Ат к β_2 -гликопротеину I (Ат- $\beta_2\text{GPI}$), а также IgG-, распознающий в конформационном эпитопе аннексин V — Ат-AnnV (тест-система фирмы «Orgentec», Германия). Коагуляционное действие волчаночного антикоагулянта (ВА) распознавали с помощью скринингового (*dRVVTScreene*) и подтверждающего (*dRVVTConfirm*) теста (коагулологический анализатор ACLTOP, фирмы «Instrumentation Laboratory», США). Лактат (L) в сыворотке крови определяли колориметрическим методом с параоксидифенолом, пируват (P) — энзиматическим UV-методом (референсные значения — 0,5–2,2 ммоль/л, 0,041–0,067 ммоль/л соответственно). Отношение L/P от 12 до 37 отн. ед. считали нормальным.

Запись ЭЭГ осуществляли на диагностической системе «Мицар-ЭЭГ» (РФ), электронейромиографии — на аппарате «Nicolet Viking Quest», (США). Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование сосудов мозга, шеи и периферических вен проводили с помощью диагностической системы *Vivid7 Dimension GE* (США). Церебральную магнитно-резонансную томографию (МРТ) в обычном и сосудистом режиме проводили на томографе фирмы «Siemens» (США) с индукцией магнитного поля 3 Тесла.

Критерием включения считали наличие функциональной гипосплении и интактность тройничного нерва по данным электронейромиографии. Критериями исключения были:

- МРТ-признаки склероза гиппокампа (Аммонова рога), фокальной кортикальной дисплазии височной доли, артериовенозных мальформаций, посттравматических и постоперационных изменений;
- инфекционно-аллергические процессы в ротовой полости и гортани, воспалительные заболевания пищеварительного тракта и урогенитальной сферы.

Результаты

На догоспитальном этапе больные искали помощи у стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, гастроэнтерологов, психотерапевтов. Однако санация ротовой полости, включая экстракцию зубов, применение ненаркотических анальгетиков,

транквилизаторов и/или антидепрессантов не вызвали уменьшения явлений дисестезии в форме стойких неприятных ощущений слизистой оболочки языка и ротовой полости (у 2 больных), в ротовой полости и области гортани (у 3 больных), в области языка, губ, лица, гортани, аногенитальной зоне (у 1 больной). В двух случаях с помощью КТ височно-нижнечелюстных суставов проводилась дифференциальная диагностика с шилоподъязычным синдромом (синдром Игла), который характеризуется удлинением шиловидного отростка и проявляется болью по передней поверхности шеи, проецирующейся в ухо, а также постоянной болью в горле. У всех больных отмечено наличие таких стигматов АФЛАГ, как в той или иной степени выраженные признаки общей флебопатии (варикозная болезнь вен нижних конечностей, документированная дуплексным сканированием сосудов склонность к венозной гиперемии мозга), анамнестические сведения о многолетней склонности к артериальной гипотонии (4), метеозависимость (4), цефалгии напряженного типа (4), мигрень без ауры (2), сетчатое livedo регионарного типа (1), фотодерматит (1).

У двух пациентов функциональная гипоспления сочеталась с гиперпродукцией АФЛ, у остальных АФЛ были заблокированы. Однако даже при отсутствии ВА, повышения титров $At-\beta_2GPI$ и $At-AnnV$, отрицательном АКЛ-тесте регистрировали лактат-ацидоз крови с повышением индекса L/P без изменения pH сыворотки крови.

Одним из наиболее сложно диагностируемых видов пароксизмального мозга является диагностика чисто соматосенсорного варианта АС, когда клиническая картина сводится к практически постоянному дискомфорту в ротовой полости, гортани, области лица, аногенитальной зоне.

Клиническое наблюдение. Больная Л., 56 лет, образование высшее, до пенсии работала старшим лаборантом ТЭЦ, находилась на обследовании и лечении на неврологическом отделении № 1 клинической больницы № 122 им. Л. Г. Соколова с диагнозом: височная эпилепсия в форме продолженной ауры смешанного типа при серопозитивной (достоверная циркуляция волчаночного антикоагулянта) антифосфолипидной активности гемостаза.

Жалобы: почти постоянные специфические стойкие неприятные ощущения в области языка, губ, лица и гортани, аногенитальной зоне.

Анамнез заболевания. В школьные годы появились симптомы редкой эпизодической мигрени. В детородном периоде две беременности протекали с токсикозом. Во время беременностей появились первые вкусовые галлюцинации: «ощущала, что все продукты испорчены, как будто покрыты плесенью, затхлые» из-за чего часто не могла принимать пищу. Тогда же возникли обонятельные иллюзии: яркое восприятие запахов «в миллион раз острее». Указанные нарушения полностью прошли через 2 мес. после регресса гестоза беременных. В последующие годы чувствовала себя удовлетворительно, к врачам не обращалась. В возрасте 55 лет стала замечать заложенность носа без явлений ринита, с последующей аносмией, стала заметной склонность к подкожным кровоизлияниям микроциркуляторного типа — «синячковость». Тогда же возник дискомфорт в области лица, ощущение жжения в горле, языке, слизистой оболочки щек и губ, аногенитальной зоне. С момента их возникновения симптомы приняли постоянный и нарастающий характер. Неоднократно искала помощи у дерматологов, ЛОР-специалистов, гинекологов, проктологов, психотерапевтов. Недлительный эффект отмечала лишь от использования мазей, кремов, аэрозолей.

Анамнез жизни. В детстве росла и развивалась нормально. Имеет двух здоровых сыновей. Мать умерла от рака желудка, отец — от рака пищевода. В возрасте 49 лет была прооперирована по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей. Наследственность по линии матери отягощена ишемической болезнью сердца.

Неврологический статус: сознание ясное, ориентирована, контактна. Черепные нервы: зрачка $D = S$, движения глазных яблок в полном объеме, сглаженность левой носогубной складки, легкая девиация языка влево. Двигательная сфера: мышечная сила сохранена. Мышечный тонус физиологический. Легкая асимметрия глубоких рефлексов по сторонам и оси тела, $D > S$. Рефлексы Россолимо с двух сторон, оживление рефлексов орального автоматизма без дисфагии, дизартрии, дисфонии. Снижение вибрационной чувствительности в нижних конечностях, в остальном чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга — пошатывание, без латерализации. Склонность к запорам. Менингеальные симптомы отсутствуют.

Психологическое тестирование: по шкале оценки психического статуса (*MMSE*) — легкое когнитивное снижение (27 баллов); по шкале госпитальной шкалы тревоги и депрессии (*HADS*) — клинически выраженная тревога, субклиническая депрессия (11 и 8 баллов соответственно).

Офтальмоскопия: ангиопатия сетчатки.

МРТ головного мозга: единичные очаги заместительного глиоза в перивентрикулярной области с расширением периваскулярных пространств. Умеренная наружная гидроцефалия. Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия.

По данным ЭЭГ: на фоне сохранного основного ритма определяется условно-эпилептиформная активность, преобладающая в затылочно-височных отведениях. На рисунке представлен фрагмент ЭЭГ, выполненной при первичном обращении пациентки. Изменения представлены тета-замедлением в височных областях, преимущественно справа, эпилептиформными разрядами в виде повторяющихся острых волн с трехфазной морфологией, полиспайков в проекции глубоких отделов центрально-теменно-височных областей с латерализацией вправо.

Статическая сцинтиграфия гепатолиенальной системы: функциональная гипоплеция без признаков поражения печени.

Коагулологическая проба на ВА (*dRVVT*): положительная (за 3 мес. до госпитализации и в стационаре).

Индекс *L/P*: 57 отн. ед.

Катамнез: Через 2,5 мес. на фоне сочетанного приема леветирацетама (кепра) — 1000 мг/сут и сулодексида (500 ЛЕ на два приема в течении 100 дней) соматосенсорный дискомфорт значительно уменьшился. По шкале *HADS* не выявлено достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии. Степень нарушений когнитивных функций по шкале *MMSE* сохранилась на прежнем уровне. Попытка увеличить дозу леветирацетама (эпитерры) до 1500 мг/сут вызвала головную боль, головокружение, снижение остроты зрения, тошноту, шаткость походки и шум в голове. Снижение дозы до исходной устранило побочные явления. Через 4 и 6 мес. проба на ВА оказалась отрицательной, отношение *L/P* нормализовалось.

Обсуждение

В последние годы существенно расширились представления об изменениях в системе гемодинамики мозга при нарушении его кровоснабжения [32]. Наибольшей чувствительностью к неблагоприятным гемодинамическим факторам обладают сосуды с прямолинейным ходом, чаще встречающиеся в ЗСК, где в первую очередь наблюдаются срывы ауторегуляции мозгового кровотока [33]. Одной из важных сущностей АФЛАГ является тканевая гипоксия, обусловленная противомитохондриальными свойствами АФЛ [7], что дает основание считать митохондриальный дистресс важной категорией эпилептизации головного мозга. В экспериментальных исследованиях установлено, что наиболее реактивным участком ЗСК являются пиальные сосуды теменной области, играющие наибольшую роль в адаптации головного мозга к гипоксии [34].

Пролонгированные парциальные пароксизмы, происходящие из сенсорной или ассоциативной зон головного мозга, могут обуславливать многообразие форм «неконвульсивного» эпилептического статуса [35]. Лимбические и паралимбические образования не только входят в ЗСК, но и содержат участки фенестрации гематоэнцефалического барьера [36]. Вполне вероятно, что уязвимость этих структур с иммунной активацией за эти барьером возрастает при появлении такого механизма гипоперфузии, как АФЛАГ. Кортикальные зоны, ответственные за возникновение вкусовой ауры, — париетальный оперкулум и передние медиобазальные отделы височной доли (область височно-теменного стыка) — совпадают, таким образом, с представительством источника соматосенсорной АС.

Как известно, к эпилептическим знакам на ЭЭГ относят отдельные острые волны, комплексы полиспайк-волна, медленная–быстрая волна, диффузные медленные волны и пр., т.е. едва ли не все возможные грубые изменения электрической активности мозга, которые могут иметь совершенно разную нейрохимическую и нейрофизиологическую природу [37]. Соматосенсорная АС, проявляющаяся как постоянные локальные парестезии, труднодиагностируема, поскольку данные ЭЭГ часто бывают отрицательными [24]. Отмечено, что даже сложные парциальные пароксизмы при БЭС могут не сопровождаться изменениями эпилептической активности на ЭЭГ [38].

Не исключено, что многие вегетативные ауры вызваны раздражением орбитофронтальной коры с распространением возбуждения на медиобазальные отделы височной доли [39]. При изучении вегетативной ауры у трети больных патологические изменения были представлены не типичными эпилептиформными феноменами, а устойчивыми региональными замедлениями. Учитывая это, авторы [17] подчеркивают, что для точной верификации диагноза необходим видео-ЭЭГ мониторинг (ВЭМ) с внедрением дополнительных сфеноидальных и глубинных электродов. Однако ВЭМ с использованием инвазивных электродов повышает вероятность выявления эпилептиформной активности при ауре лишь до 28% [40]. При ВЭМ, выполненной в одном из наших наблюдений соматосенсорной АС в лаборатории неврологии, эпилептологии и нарушений сна (зав. П. В. Пушной) медицинского института им. С. М. Березина, Санкт-Петербург, были выявлены диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде супрессии основного ритма. При этом эпилептических приступов и паттернов эпилептических приступов не зарегистрировано.

Анализ анамнеза больной Л. показал возможность миграции иктальных областей. На это указывает манифестация вначале вкусовой и обонятельной АС и лишь через большой промежуток времени дебют ее соматосенсорного варианта. Полученные нами данные ЭЭГ не противоречат сведениям [41] о том, что локализация эпилептического очага при соматосенсорных парциальных пароксизмах находится на стыке височной и теменной долей.

Спектр неврологических нарушений, связанных с гиперпродукцией АФЛ, весьма широк. Поражение центральной нервной системы при АФС может иметь как ишемический (нарушение мозгового кровообращения), так и неишемический (первичное иммуноопосредованное повреждение нервной системы) генез [31]. Стремление стратифицировать понятие «АФС» привело к исключению в 2006 г. Международным обществом тромбоза и гемостаза (*ISTH*) из диагностических критериев АФС многих симптомов, включая «нетромботические неврологические проявления» [43]. Эти случаи (мигрень, эпилепсия, миелит, хорей, деменция и пр.), протекающие без клинических эпизодов тромбозирования вен или артерий, а также инструментальной верификации микрососудистых тромбозов, мы предлагаем считать эквивалентами АФЛАГ. Наиболее типичные проявления АФЛАГ, описанные нами ранее [7], приведены ниже:

- 1) церебральная венозная дистония в виде стойкой метеозависимой венозной (в утренние и ночные часы) затылочной цефалгии с синдромом «пароксизмального мозга» (мигрени, панические атаки, нечасто — психосенсорные (простые) височные эпипароксизмы (*dejavu*) у лиц моложе 45 лет;
- 2) хроническая артериальная гипотензия (нейроциркуляторная астения) — 100/60 мм рт. ст. и менее у мужчин и 95/60 мм рт. ст. и менее у женщин; у женщин склонность к липотимии, подкожной кровоточивости («синячкостости») иногда с усилением подкожного сосудистого рисунка (вплоть до чаще ограниченного *livedo*-ангиита), фотосенсибилизация кожи и фетональная патология;
- 3) хроническая венозная недостаточность нижних конечностей;
- 4) положительная проба методом АФЛ-*ELISA* на изотипы *IgG*, *IgM*, Ат- β 2-ГПП и/или Ат-*AnnV*, положительный *IgG*-АКЛ тест и/или коагулологическая идентификация ВА с ядовым диагностикумом (тест *DRVVT*);
- 5) доплерографическая картина венозной гиперемии мозга в виде прерывистого венозного кровотока (псевдопульсации) в области синусного стока;
- 6) радионуклидный паттерн функциональной гипосплении в виде низкого захвата стандартного коллоидного радиофармпрепарата, что, по-видимому, связано с блокадой терминального русла органа микросгустками и фибрином;
- 7) вторичная митохондриальная недостаточность с лактат-ацидозом крови; благодаря реактивности АФЛ к компонентам митохондрий облигатным признаком АФЛАГ является лактацидемия венозной крови которая имеет смешанный тип, вызывает повышение индекса лактат/пируват и не сопровождается изменениями *pH* крови.

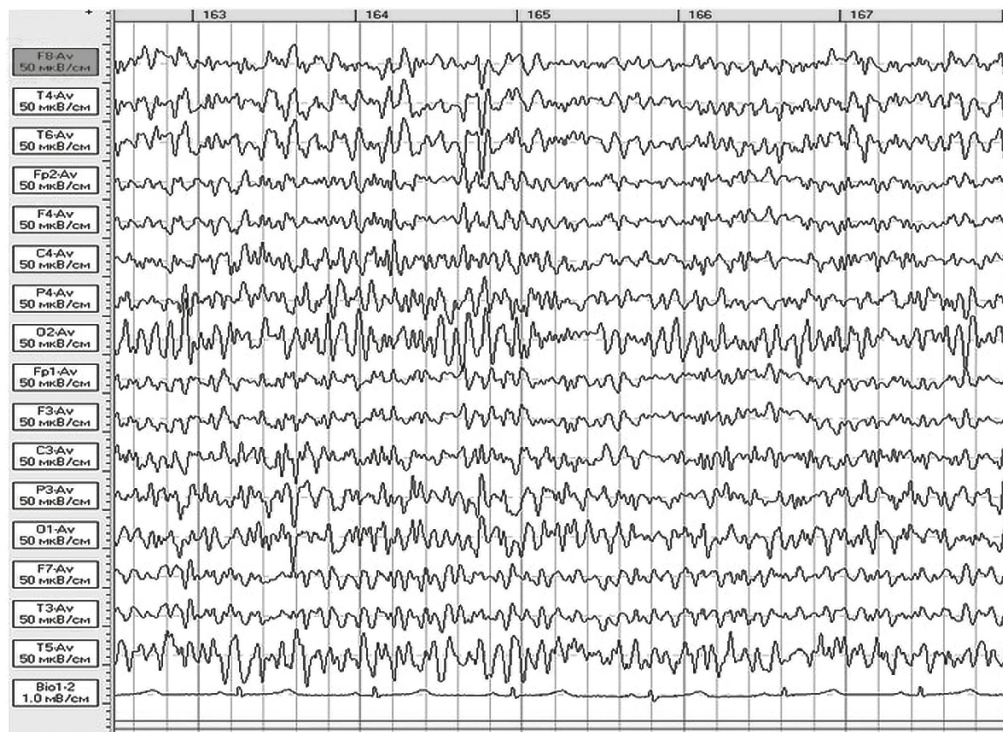


Рисунок. Фрагмент ЭЭГ пациентки Л: изменения представлены тета-замедлением в височных областях, преимущественно справа, эпилептиформными разрядами в виде повторяющихся острых волн с трехфазной морфологией, полиспайков в проекции глубоких отделов центрально-височных областей с латерализацией вправо

Заключение

Антифосфолипидный синдром (в отсутствие тромбозов по нашей дефиниции — антифосфолипидная активность гемостаза) чаще всего развивается в молодом возрасте, у детей и даже новорожденных, причем у лиц женского пола в 5 раз чаще, чем у мужчин [42]. Предложенный нами термин «антифосфолипидная активность гемостаза» учитывает мнение Международного общества тромбоза и гемостаза и, в связи с отсутствием в теле человека клеток и жидкостей, которые не обладали бы свертывающими и противосвертывающими свойствами, предпочтительнее термина «антифосфолипидная активность крови».

Случаи *aura continua* являются относительно редкими и мало знакомы практическому врачу. Локализация длительной дизестезии в ротовой полости, как правило, влечет гипердиагностику патологии зубочелюстного аппарата с неоправданным стоматологическим интервенционным вмешательством. Бесспорно, что информация, получаемая с помощью стандартных методов нейровизуализации и ЭЭГ, неоднозначна. КТ и МРТ констатируют наличие структурных изменений в ткани мозга, в то время как ЭЭГ характеризует его функциональное состояние, то есть нарушения деятельности структур мозга, которые могут развиваться раньше морфологических изменений и даже при отсутствии таковых [44].

Эпилепсия, по крайней мере в части случаев, является следствием системной ангиокоагулопатии, вызванной циркулирующей антител, реагирующих с фосфолипидными комплексами коагуляционного и антикоагуляционного каскада, мембран митохондрий, эндотелия и тромбоцитов. Учитывая большое количество субпопуляций АФЛ, временное отсутствие или снижение их уровня из-за спонтанных колебаний концентрации этих молекул [13], скинтиграфия селезенки по праву претендует на «золотой стандарт» диагностики АФЛАГ (АФС), отвечающей принципам скрининга, который, согласно документам ВОЗ, определяется как «предполагаемая идентификация нераспознанных болезней и пороков с помощью тестов и других процедур, обеспечивающих быстрое получение результатов».

Обращает внимание, что иктальные для АС структуры мозга входят в ЗСК. Можно предположить, что эти области «конечного луга», по определению Люшки, в условиях АФЛАГ страдают в первую очередь и при нарушении центрэнцефалической регуляции мозгового кровотока становятся анатомическим субстратом очагов эпилепсии, в том числе АС.

Согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги 2013 г., ПЭП выбора для стартовой терапии фокальной эпилепсии является леветирацетам (например, кеппра). Средство относится к категории С (по FDA) и показало свою эффективность при лечении БЭС, патологической тревоги и депрессии [45]. Использование леветирацетама в суточной дозе 1000 мг на два приема в сочетании со стандартной лечебной дозой сулодексида (250 ЛЕ два раза в день на протяжении 2–3 мес.) дает терапевтический эффект у больных с АС, вызванной АФЛАГ.

Литература

1. Spenser S. S. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment // *Epilepsia*. 2002. Vol. 43. P. 219–227.
2. Мирidonов В. Т. Донозологический период эпилепсии у детей. Пермь, 1998. 197 с.
3. Вейн А. М., Воробьева О. В. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний // *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*. 1999. № 12. С. 8–12.
4. Клоссовский Б. Н. Циркуляция крови в мозге. М., 1951. 355с.
5. Ohtsuki S. New Aspects of the Blood-Brain Barrier Transporters; Its Physiological Roles in the Central Nervous System // *Biol. & Pharmac. Bull.* 2004. Vol. 27. P. 1489–1496.
6. Шутлов А. А., Шестаков В. В. Изменения церебральной гемодинамики и их коррекция в межпароксизмальном периоде эпилепсии // *Журн. невропат. и психиатр. им. Корсакова*. 1990. № 6. С. 64–68.
7. Ельчанинов А. П., Амосова Н. В., Бутман Ю. К. и др. К лактатной гипотезе психовегетативного синдрома: пилотное исследование // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2015. Сер. 11. Вып. 3. С. 149–164.
8. De Lorenzo R. Clinincal syndromes and epidemiology of status epilepticus // H. Lüders, S. Nochtar (eds.). *Epileptic seizures: pathophysiology and clinincal semiology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. P. 697–710.
9. Cock H. The role of mitochondrial in status epilepticus // *The 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Platform Presentation. Abstracts*. 2007. P. 16–18.
10. Сарадживили П. М., Чубинидзе А. И., Табашвили В. М. и др. О морфологии эпилептического нейрона // *Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*. 1985. № 7. С. 961–965.
11. Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I. et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome // *J. Rheumatol.* 2004. Vol. 31(7). P. 1344–1348.
12. Avcin T, Cimaz R, Silverman E. D. et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry // *Pediatrics*. 2008. Vol. 122. P. 1100–1107.

13. Хизроева Д. Х., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М. Сомнительная форма антифосфолипидного синдрома в акушерской практике // РМЖ. 2006. Спец. вып. Тромбофилии в акушерской и гинекологической практик. С. 18–21.
14. Хасанова Д. Р., Данилова Т. В., Латышова З. К. Некоторые клинико-диагностические особенности пациентов с впервые выявленной эпилепсией на фоне хронической сосудистой патологии головного мозга // Неврол., нейропсихиатр., психосомат. 2015. № 3. С. 28–34.
15. Мухин К. Ю. Височная эпилепсия // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 2000. № 9. С. 48–57.
16. Meencke H. J., Veith G. Epilepsy surgery / ed. H. Lüders. New York, 1991. P. 701–715.
17. Кременчугская М. Р., Барлетова Е. И., Мухин К. Ю. и др. Клиника и диагностика вегетативных эпилептических аур // Неврол., нейропсихиатр., психосомат. 2012. № 4. С. 48–53.
18. Lüders H., Acharya J., Baumgartner C. et al. Semiological seizure classification // Epilepsia. 1998. Vol. 39 (9). P. 1006–1013.
19. Mazzola L., Isnard J., Mauguiere F. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses // Cereb. Cortex. 2006. Vol. 16 (7). P. 960–968.
20. Forster O. Sensible corticale Feider. Handbuch der Neurologie / eds O. Bumke, O. Forster. Berlin: Springer-Verlag, 1936. Nr. 6. P. 358–362.
21. Мухин К. Ю., Барлетова Е. И., Кременчугская М. Р. и др. Эпилептические ауры: обзор лит. // Вестн. РГМУ. 2012. № 2. С. 26–30.
22. Hausser-Hauw C., Bancaud J. Gustatory hallucinations in epileptic seizures: electrophysiological, clinical and anatomical correlates // Brain. 1987. Vol. 110 (2). P. 339–360.
23. Guerrini R. Physiology of epilepsiapartialis continua and subcortical mechanisms of status epilepticus // Epilepsia. 2009. Vol. 50, sup.12. P. 7–9.
24. Wolf P. Epilepsia partialis continua и aura continua — клинический спектр: лекция // Русский журн. детской неврол. 2011. № 2. С. 34–36.
25. Engle J. Epileptic seizures and syndromes / ed. P. Wolf. London, 1994. P. 359–368.
26. Lüders H., Acharya J., Baumgartner C. et al. Semiological seizure classification // Epilepsia. 1998. Vol. 39 (9). P. 1006–1013.
27. Сигидиненко Л. В. Аффективные нарушения у больных височной эпилепсией по данным катамнеза // Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 1986. № 6. С. 822–825.
28. Мухин К. Ю., Пилюя С. В., Чадаев В. А. и др. Кеппра в лечении эпилепсии: эффективность и переносимость // Журнал неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 2005. Т. 105, № 1. С. 49–51.
29. Зенков Л. Р. Нейропатофизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения // Неврол., нейропсихиатр., психосомат. 2010. № 2. С. 26–32.
30. Rösche J., Pohley I., Rantsch K. et al. Experience with levetiracetam in the treatment of status epilepticus // Fortschr Neurol Psychiatr. 2013. Vol. 81(1). P. 21–27.
31. Решетняк Т. М. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии // Consilium medicum. 2002. № 8. С. 408–416.
32. Федин А. И., Кузнецов М. Р., Берестень Н. Ф. и др. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока // Журн. неврол. и психиатр. 2011. № 1. С. 68–73.
33. Александрин В. В. Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и в период постишемической гипоперфузии // Патогенез. 2012. № 1. С. 27–30.
34. Маркина Л. Д., Ширяева Е. Е., Маркин В. В. Морфофункциональные особенности пиальных артерий зон смежного кровоснабжения головного мозга в условиях острой циркуляторной гипоксии // Тихоокеанский мед. журн. 2015. № 1. С. 40–42.
35. Лебедева А. В., Хомутов В. В., Гузь Д. В. и др. Бессудорожный эпилептический статус: клинико-инструментальная диагностика // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 2012. № 2. С. 83–88.
36. Ohtsuki S. New Aspects of the Blood-Brain Barrier Transporters; Its Physiological Roles in the Central Nervous System // Biol. & Pharm. Bull. 2004. Vol. 27. P. 1489–1496.
37. Богданов Н. Н. Изучение механизмов возникновения и развития нарушений эпилептического круга // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 1999. № 10. С. 37–47.
38. Карлов В. А. Эпилептический статус бессудорожных припадков // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 2008. № 5. С. 92–98.
39. Munari C., Tassi L., Di Leo M. et al. Video-stereo-electroencephalographic investigation of orbitofrontal cortex. Ictal electroclinical patterns // Adv. in Neurol. 1995. Vol. 66. P. 273–295.

40. So N. K. Epileptic auras // *The treatment of Epilepsy: Principles and Practice* / ed. E. Wyllie. London: Jea and Febiger, 1993. 228p.
41. Бадалян Л. О., Темин П. А., Мухин К. Ю. и др. Височная эпилепсия с психосенсорными и вкусовыми пароксизмами // *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*. 1993. № 1. С. 17–19.
42. Nakashima M. O., Rogers H. J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants // *Blood Res*. 2014. No. 2. P. 85–94.
43. Бокарев И. Н., Аршинов А. В., Мельников А. П. Антифосфолипидный синдром и его современные проблемы // *Тромбы, кровоточивость, болезни сосудов*. 2007. № 6. С. 4–9.
44. Карлов В. А. Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема // *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*. 2000. № 9. С. 7–15.
45. Карлов В. А., Власов П. Н., Жидкова И. А. Предварительные результаты эффективности генерического левитирацетама в монотерапии эпилепсии у взрослых пациентов // *Неврол., нейропсихиатр., психосомат*. 2015. S1. С. 36–40.

Статья поступила в редакцию 16 апреля 2018 г.
Статья рекомендована в печать 31 августа 2018 г.

Контактная информация:

Ельчанинов Александр Петрович — д-р мед. наук, проф.; apelchaninov@mail.ru
Амосова Надежда Владимировна — rebecca_aleks@mail.ru
Журавлев Павел Викторович — doctor-nerv2012@mail.ru
Богаткова Елена Викторовна — bogatkovka@gmail.com
Морозова Инна Леонидовна — innulik.morozova@gmail.com

Interdisciplinary issue: Multiple aura continua coexisting with the antiphospholipid activity of homeostasis and the possibility of therapy with Levetiracetam and Sulodexide

A. P. Elchaninov, N. V. Amosova, P. V. Zuravlev,
E. V. Bogatkova, I. L. Morozova

L. G. Sokolov Memorial Hospital № 122,
4, pr. Culture, St. Petersburg, 194291, Russian Federation

For citation: Elchaninov A. P., Amosova N. V., Zuravlev P. V., Bogatkova E. V., Morozova I. L. Interdisciplinary issue: Multiple aura continua coexisting with the antiphospholipid activity of homeostasis and the possibility of therapy with Levetiracetam and Sulodexide. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 4, pp. 328–343. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.401> (In Russian)

The antiphospholipid activity of hemostasis (APLAH) favours pathological blood clot organisation, endothelial dysfunction and bioenergetic hypoxia. The prevalence of epilepsies in patients with antiphospholipid syndrome (APS) is 8,6 % for adults. Hypoxia coexisting with antiphospholipid syndrome leads to the development of status epilepticus (SE) in 10–12 % of cases. The temporal form of focal epilepsy is the most common form, and it is characterised by significant polymorphism of clinical manifestations. Also, the variants of masked epilepsy (ME) occur in the form of aura continua (AC) — the status or auras without alteration of consciousness. 6 women aged between 40 and 68 years with prolonged somatosensorial aura had functional hyposplenism and lactic acidosis of blood. 2 of them also had hyperproduction of antiphospholipid antibodies. Based on the research results, it was found that Levetiracetam (Keppra) is the preferable medication among antiepileptic drugs (AED) in cases of temporal epilepsy (TE) resistant to therapy. At the same time, Sulodexide (Vessel Due F) proved to be

an effective drug due to dominant microvasculature damage in patients with antiphospholipid syndrome. It has an antiplatelet effect, normalises the state of the endothelial tissue, has a profibrinolytic and antiatherogenic effect.

Keywords: aura continua, the antiphospholipid activity of hemostasis, a zone of contiguous blood supply, hypoxia, Levetiracetam, Sulodexide.

References

1. Spenser S.S. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 2002, vol. 43, pp. 219–27.
2. Miridonov V.T. *Donozologicheskii period epilepsii u detei*. [Preclinical period of epilepsy in children]. Perm, 1998, 197 p. (In Russian)
3. Veyn A.M., Vorob'eva O.V. Universalnii tserebral'nii mekhanizm v patogeneze paroxysmal'nykh sostoyanii [Universal cerebral mechanisms in the pathogenesis of paroxysmal disorders]. *Zhurn. nevrolog. i psikiat. imeni S. S. Korsakova*, 1999, no. 12, pp. 8–12. (In Russian)
4. Klossovskiy B.N. *Tsirkulatsiya krovi v mozge* [Blood circulation in the brain]. Moscow, 1951, 355 p. (In Russian)
5. Ohtsuki S. New Aspects of the Blood-Brain Barrier Transporters; Its Physiological Roles in the Central Nervous System. *Biol. & Pharmac. Bull.*, 2004, vol. 27, pp. 1489–1496.
6. Shutov A.A., Shestakov V.V. Izmeneniia tserebral'noi gemotsirkulatsii i ikh korrektsiia v mezhparoksizmal'nom periode epilepsii [Changes of cerebral hemocirculation and their correction in megaloccephala period of epilepsy]. *Zhurn. nevrolog. i psikiatr. im. Korsakova*, 1990, no. 6, pp. 64–68. (In Russian)
7. El'chaninov A.P., Amosova N.V., Butman Yu. K., Artyushkin A.V., Mukhina I.E. K laktatnoi gipoteze psikhovegetativnogo sindroma: pilotnoe issledovanie [To lactate hypothesis syndrome of a vegetative dystonia (a pilot study with literature review)]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11*, 2015, issue 3, pp. 149–164. (In Russian)
8. DeLorenzo R. Clinincal syndromes and epidemiology of status epilepticus. H. Lüders, S. Nochtar (eds). *Epileptic seizures: pathophysiology and clinincal semiology*. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp. 697–710.
9. Cock H. The role of mitochondrial in status epilepticus. *The 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Platform Presentation*. Abstracts. 2007, pp. 16–18.
10. Saradzhishvili P.M., Chubinidze A.I., Gabashvili V.M. et al. O morfologii epilepticheskogo neirona [Epileptic neuron morphology]. *Zhurn. nevrolog. i psikiatr. im. S. S. Korsakova*, 1985, no. 7, pp. 961–965. (In Russian)
11. Shoenfeld Y., Lev S., Blatt I. et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.*, 2004, vol. 31 (7), pp. 1344–1348.
12. Avcin T., Cimaz R., Silverman E.D. et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*, 2008, vol. 122, pp. 1100–1107.
13. Khizroeva D.Kh., Bitsadze V.O., Baymuradova S.M. Somnitel'naia forma antifosfolipidnogo sindroma v akusherskoi praktike [Doubtful form of antiphospholipid syndrome in obstetrics]. *RMJ. Spets. vyp. Trombofilii v akusherskoi i ginekologicheskoi praktike*, 2006, pp. 18–21. (In Russian)
14. Khasanova D.R., Danilova T.V., Latyshova Z.K. Nekotorye kliniko-diagnosticheskie osobennosti patsientov s v pervye vyjavlennoi epilepsiei na fone khronicheskoi sosudistoi patologii golovnogo mozga [Some clinical and diagnostic characteristics of patients with newly diagnosed epilepsy in the setting of chronic vascular pathology of the brain]. *Nevrolog., Neyropsikiatr., Psikhosomat.*, 2015, no. 3, pp. 28–34. (In Russian)
15. Mukhin K. Yu. Visochnaia epilepsiia [Temporal epilepsy]. *Zhurn. nevrolog. i psikiatr. im. S. S. Korsakova*, 2000, no. 9, pp. 48–57. (In Russian)
16. Meencke H.J., Veith G. *Epilepsy surgery*. Ed. H. Lüders. New York, 1991, pp. 701–15.
17. Kremenchugskaya M.R., Barletova E.I., Mukhin K. Yu., Glukhova L. Yu. Klinika i dianostika vegetativnykh epilepticheskikh aur [Clinical and diagnostic characteristic of vegetative epileptic auras]. *Nevrolog., Neyropsikiatr., Psikhosomat.*, 2012, no. 4, pp. 48–53. (In Russian)
18. Lüders H., Acharya J., Baumgartner C. et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 1998, vol. 39 (9), pp. 1006–1013.

19. Mazzola L., Isnard J., Mauguire F. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb. Cortex*, 2006, vol. 16 (7), pp. 960–968.
20. Forster O. Sensible corticale Feider. Handbuch der Neurologie. Eds O. Bumke, O. Forster. Berlin, Springer-Verlag, 1936, Vol. 6, pp. 358–362.
21. Mukhin K. Iu., Barletova E. I., Kremenchugskaia M. R. i dr. Epilepticheskie aury: obzor lit. [Epileptic auras (literature review)]. *Vestn. RGMU*, 2012, no. 2, pp. 26–30. (In Russian)
22. Hauser-Hauw S., Bancaud J. Gustatory hallucinations in epileptic seizures: electrophysiological, clinical and anatomical correlates. *Brain*, 1987, vol. 110 (2), pp. 339–360.
23. Guerrini R. Physiology of epilepsipartialis continua and subcortical mechanisms of status epilepticus. *Epilepsia*, 2009, vol. 50, Sup.12, pp. 7–9.
24. Wolf P. Epilepsia partialis continua and aura continua — klinicheskii spektr: lektsiia [clinical spectrum (lecture)]. *Russkii zhurn. detskoi nevroi.*, 2011, no. 2, pp. 34–36. (In Russian)
25. Engle J. *Epileptic seizures and syndromes*. Ed. P. Wolf. London, 1994, pp. 359–368.
26. Lüders H., Acharya J., Baumgartner C. et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 1998, vol. 39(9), pp. 1006–1013.
27. Sigidinenko L. V. Affektivnye narusheniia u bol'nykh visochnoi epilepsiei po dannym katamneza [Affective disorders in patients with temporal epilepsy based on catamnesis data]. *Zhurn. nevropatol. i psikhiatr. im. S. S. Korsakova*, 1986, no. 6, pp. 822–825. (In Russian)
28. Mukhin K. Yu., Piliya S. V., Chadaev V. A. I dr. Keppra v lechenii epilepsii: effektivnost' i perenosimost' [Keppra in epilepsy treatment: efficiency and tolerance]. *Zhurn. nevroi. i psikhiatr. im. S. S. Korsakova*, 2005, vol. 105 (1), pp. 49–51. (In Russian)
29. Zenkov L. R. Neiropatofiziologiiia epilepticheskikh entsefalopatii i neparoksizmal'nykh epilepticheskikh raststroistv i printsipy ikh lecheniia [Neuropathophysiology and treatment principles of epileptic encephalopathies and non-paroxysmal epileptic disorders]. *Nevrol., Neyropsikhiatr., Psikhosomat.*, 2010, no. 2, pp. 26–32. (In Russian)
30. Rösche J., Pohley L., Rantsch K., Walter U., Benecke R. Experience with levetiracetam in the treatment of status epilepticus. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 2013, vol. 81 (1), pp. 21–27.
31. Reshetnyak T. M. Antifosfolipidnyi sindrom: diagnoz i printsipy terapii [Antiphospholipid syndrome: diagnose and treatment principles]. *Consilium medicum*, 2002, no. 8, pp. 408–416. (In Russian)
32. Fedin A. I., Kuznetsov M. R., Beresten' N. F. i dr. Sostoianie autoregulatsii mozgovogo krovotoka [Autoregulation state of cerebral perfusion]. *Zhurn. nevroi. i psikhiatr.*, 2011, no. 1, pp. 68–73. (In Russian)
33. Aleksandrinn V. V. Autoregulatsiia mozgovogo krovotoka v norme i v period postishemicheskoi gipoperfuzii [Autoregulation of cerebral perfusion in normal and in postischemic hypoperfusion]. *Patogenez*, 2012, no. 1, pp. 27–30. (In Russian)
34. Markina L. D., Shiryayeva E. E., Markin V. V. Morfofunktsional'nye osobennosti pial'nykh arterii zon smezhnogo krovosnabzheniia golovnogo mozga v usloviakh ostroi tsirkulatornoy gipoksii [Morphofunctional features of pial arteries in adjacent cerebral perfusion zones in acute ischemic hypoxia]. *Tikhookeanskii med. zhurn.*, 2015, no. 1, pp. 40–42. (In Russian)
35. Lebedeva A. V., Khomutov V. V., Guz' D. V. i dr. Bessudorozhnyi epilepticheskii status: kliniko-instrumental'naia diagnostika [Non-convulsive epileptic status: clinical and instrumental diagnostics]. *Zhurn. nevroi. i psikhiatr. im. S. S. Korsakova*, 2012, no. 2, pp. 83–88. (In Russian)
36. Ohtsuki S. New Aspects of the Blood-Brain Barrier Transporters; Its Physiological Roles in the Central Nervous System. *Biol. & Pharm. Bull.* 2004, no. 27, pp. 1489–1496.
37. Bogdanov N. N. Izuchenie mekhanizmov vozniknoveniia i razvitiia narusheniia epilepticheskogo kruga [Investigation of onset and development of epileptic circle disorders mechanisms]. *Zhurn. nevroi. i psikhiatr. im. S. S. Korsakova*, 1999, no. 10, pp. 37–47. (In Russian)
38. Karlov V. A. Epilepticheskii status bessudorozhnykh pripadkov [Epileptic status of non-convulsive seizures]. *Zhurn. nevroi. i psikhiatr. im. S. S. Korsakova*, 2008, no. 5, pp. 92–98. (In Russian)
39. Munari C., Tassi L., Di Leo M. et al. Video-stereo-electroencephalographic investigation of orbitofrontal cortex. Ictal electroclinical patterns. *Adv. in Neurol.* 1995, vol. 66, pp. 273–295.
40. So N. K. Epileptic auras. *The treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. E. Wyllie (ed.). London, Jea and Fibiger, 1993. 228 p.
41. Badalyan L. O., Temin P. A., Mukhin, K. Yu., Askonchenskaya T. Yu., Shnaydman P. V., Korshunov S. V. Visochnaia epilepsia s psikhosensornymi i vkusovymi paroksizmami [Temporal epilepsy with psychosensoric and taste seizures]. *Zhurn. nevroi. i psikhiatr. im. S. S. Korsakova*, 1993, no. 1, pp. 17–19. (In Russian)

42. Nakashima M. O., Rogers H. J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res.*, 2014, no. 2, pp. 85–94.
43. Bokarev I. N., Arshinov A. V., Meľnikov A. P. Antifosfolipidnyi sindrom i ego sovremennye problemy [Antiphospholipid syndrome and its modern problems]. *Tromby, krovotochivost', bolezni sosudov*, 2007, no. 6, pp. 4–9. (In Russian)
44. Karlov V. A. Epilepsiiia kak klinicheskaia i neirofiziologicheskaia problema [Epilepsy as clinical and neurophysiological problem]. *Zhurn. nevroł. i psikhiatr. im. S. S. Korsakova*, 2000, no. 9, pp. 7–15. (In Russian)
45. Karlov V. A., Vlasov P. N., Zhidkova I. A. Predvaritel'nye rezul'taty effektivnosti genericheskogo lev-etiratsetama v monoterapii epilepsii u vzroslykh patsientov [Prior efficiency results of generic leveti-racetam in monotherapy of epilepsy in adult patients]. *Nevrol., Neyropsikhiatr., Psikhosomat.*, 2015, S1, pp. 36–40. (In Russian)

Received: April 16, 2018
Accepted: August 31, 2018

Author's information:

Aleksandr P. Elchaninov — MD; apelchaninov@mail.ru
Nadezhda V. Amosova — rebecca_aleks@mail.ru
Pavel V. Zuravlev — doctor-nerv2012@mail.ru
Elena V. Bogatkova — bogatkovka@gmail.com
Inna L. Morozova — innulik.morozova@gmail.com