

13. Стоматологическое здоровье и полиморбидность: анализ современных подходов к лечению стоматологических заболеваний / Л.Ю. Орехова, В.Г. Атрушкевич, Д.В. Михальченко [и др.] // Пародонтология. – 2017. – Т.22, №3. – С. 15-17.
14. Analysis of oral mucosa erosive-ulcerative lesions by reflectance confocal microscopy / A. Romano et al. // Journal of biological regulators and homeostatic agents. – 2019. – № 33 (3 Suppl. 1). – P. 11-17.
15. Recurrent aphthous stomatitis. / Cui R.Z., Bruce A.J., Rogers R.S. // Clin Dermatol. – 2016;34:475–481.
16. Recurrent aphthous stomatitis: A Review / N.R. Edgar, D. Saleh, R.A. Miller // The Journal of clinical and aesthetic dermatology. – 2019. – № 10 (3). – P. 26-36.
17. Evaluation of salivary tumour necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis / S. Hegde et al. // European oral research. – 2018. – № 52 (3). – P. 157-161.
18. Giannetti L. Recurrent aphthous stomatitis / L. Giannetti, D.D.A. Murri, M.L. Lo // Minerva stomatologica. – 2018. – № 67 (3). – P. 125-128.
19. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis / C. Rivera // Biomedical reports. – 2019. – № 11 (2). – P. 47-50.

REFERENCES

1. Aksamit L. A., Tsvetkova A. A. Diseases of the oral mucosa. Connection with general pathology. Diagnostics. Treatment /M.: MEDpress-inform, 2016; 288. (In Russ).
2. Anisimova I. V., Nagaeva M.O. Analysis of the structure of diseases of the oral mucosa and the red border of the lips according to patients' appeals to the State Clinical Hospital No. 1. Omsk. Innovative technologies in dentistry. / M., 2017; 51-54. (In Russ).
3. Blashkova S.L., Fazylova Yu.V., Ushakova M.A. Modern aspects of local pathogenetic therapy of chronic recurrent stomatitis. Parodontologiya. 2018; 24(4): 77-80. (In Russ).
4. Gazhva S.I., Kasumov N.S. Correlation of structural changes in oral lesions with diffuse liver. Medical and pharmaceutical journal "Pulse". 2016; 18(2): 99-101. (In Russ).
5. Gazhva S.I., Kotunova N.A. Improving the effectiveness of early diagnosis of diseases of the oral mucosa. Modern problems of science and education. 2017;(5): 110. (In Russ).
6. Gazhva S. I., Goryacheva T. P., Goryacheva I. P., Gazhva Yu. V. Clinical-oriented technologies for early visualization of pathological conditions of the oral mucosa /N. Novgorod, 2019. (In Russ).
7. Gerasimova L. P., Daurova F. Yu., Usmanova I. N. Lesions of the oral mucosa in diseases of the gastrointestinal tract: a textbook/ M., 2017: 232. (In Russ).
8. Karakov K. G., Vlasova T. N., Sirak S. V. Recurrent and scarring aphthae in diseases of the gastrointestinal tract. Scientific review. Abstract journal. 2016; (5): 19-20. (In Russ).
9. Redinova T. L., Timofeeva V. N., Dmitrakova N. R. Recurrent aphthous stomatitis: frequency, background diseases, immune disorders. Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples. 2019; (2): 41-43. (In Russ).
10. Robakidze N. S., Baranovsky A. Yu. Analysis of the course of recurrent aphthous stomatitis in patients with inflammatory bowel diseases. Institute of Dentistry. 2016; (1): 58-59. (In Russ).
11. Robakidze, N. S., Shchukina O. B. Pathogenetic aspects of oral cavity lesions in inflammatory bowel diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019; 29(4): 15-21. (In Russ.).
12. Orekhova L. Yu., Atrushkevich V. G., Mikhailchenko D. V. Dental health and polymorbidity: an analysis of modern approaches to the treatment of dental diseases. Periodontology. 2017; 22 (3): 15-17. (In Russ.).
13. Sahakyan B. S., Sahakyan S. S. Acute and chronic recurrent aphthous stomatitis. Avicenna. 2017; (14): 18-23. (In Russ.).
14. Romano A. Analysis of oral mucosa erosive-ulcerative lesions by reflectance confocal microscopy. Journal of biological regulators and homeostatic agents. 2019; 33 (3 Suppl. 1):11-17.
15. Cui R.Z., Bruce A.J., Rogers R.S. Recurrent aphthous stomatitis. Clin Dermatol. 2016; 34: 475–481(In Russ.).
16. Edgar N.R., Saleh D., Miller R.A. Recurrent aphthous stomatitis: A Review. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2019; 10 (3): 26-36.
17. Hegde S. Evaluation of salivary tumour necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. European oral research. 2018;52 (3): 157-161.
18. Giannetti L., Murri D.A., Lo M.L. Recurrent aphthous stomatitis. Minerva stomatologica. 2018; 67 (3): 125-128.
19. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. Biomedical reports. 2019; 11 (2): 47-50.

УДК 615.213:616-035

© Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова, 2021

Р.М. Шаймарданова¹, Р.Г. Гамирова^{2,3}

СРАВНИТЕЛЬНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

¹ГАОУЗ «Детская городская больница № 8 им. А.Ю. Ратнера», г. Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань

Цель: проанализировать частоту нежелательных лекарственных реакций различных противоэpileптических средств (ПЭС) в зависимости от поражения определенной системы органов у взрослых и детей с эпилепсией.

Материал и методы. Проанализировано лечение 428 пациентов с эпилепсией.

Результаты и выводы. Из 359 нежелательных лекарственных реакций с поражением нервной системы, зафиксированных в нашем исследовании при применении всех противоэpileптических средств, 28,0% побочных эффектов было связано с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 21,0% гепатобилиарной системы и 20,0% – с нарушением обмена веществ. Поражение ЦНС чаще были у пациентов при приеме карбамазепина (45%) и окскарбазепина (44%). Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с нарушением желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы чаще встречались при приеме леветирacetама (29,4%), карбамазепина (28,9%) и окскарбазепина (22,2%). Нарушения обмена веществ чаще выявлялись при приеме топирамата (34,8%). Побочные эффекты с нарушением системы крови часто были связаны с приемом леветирacetама (17,6%), вальпроатов (16,3%) и карбамазепина (11,8%). Наиболее часто вызывались аллергические реакции с приемом ламотриджина (23%) и этосуксимид (33%). Данное исследование показало, что пациенты, принимающие ПЭС нуждаются в регулярном динамическом наблюдении (контроль за показателями крови, УЗИ внутренних органов, осмотр психолога и психотерапевта).

Ключевые слова: эпилепсия, противоэpileптические средства, побочные эффекты, нежелательные лекарственные реакции, фармакоэpidемиологический анализ.

R.M. Shajmardanova, R.G. Gamirova
COMPARATIVE SAFETY OF THE OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

Purpose – to analyze the frequency of adverse drug reactions of various antiepileptic drugs (AEDs) depending on the lesion of a certain organ system in adults and children with epilepsy.

Material and methods. Treatment of 428 patients with epilepsy was analyzed.

Results and conclusions. Out of 359 adverse drug reactions with the nervous system damage recorded in our study with the use of all antiepileptic drugs, 28.0% of side effects were associated with the gastrointestinal tract (GIT) damage, 21.0% of the hepatobiliary system damage and 20.0% - with metabolic disorders. CNS damage was more common in patients taking carbamazepine (45%) and oxcarbazepine (44%). Adverse drug reactions (ADRs) associated with disorders of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system were more common when taking levetiracetam (29.4%), carbamazepine (28.9%) and oxcarbazepine (22.2%). Metabolic disorders were more often detected when taking topiramate (34.8%). Side effects with impaired blood system were often associated with taking levetiracetam (17.6%), valproate (16.3%) and carbamazepine (11.8%). The most frequently caused allergic reactions were lamotrigine (23%) and ethosuximide (33%). This study showed that patients taking AEDs require regular follow-up monitoring (monitoring of blood counts, ultrasound of internal organs, examination by a psychologist and psychotherapist).

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, side effects, adverse drug reactions, pharmacoepidemiological analysis.

Фармакоэпидемиология является научной основой исследования сравнительной эффективности и безопасности лекарственных средств [1]. Согласно международным исследованиям к моменту выхода лекарственного средства в медицинскую практику удается установить не более половины его нежелательных реакций [2]. Как и все лекарственные средства противэпилептические средства не лишены побочных эффектов, и в настоящее время частота НЛР при противэпилептической терапии по данным разных авторов достигает 80% [3]. Хотя первоначальный выбор противэпилептического средства (ПЭС) в первую очередь определяется его эффективностью при конкретном типе приступа или синдроме эпилепсии [4]. Длительное использование лекарства зависит не только от его способности контролировать приступы (эффективность), а также от его профиля неблагоприятного воздействия (переносимость). Переносимость лекарственных средств является важным фактором в приверженности к лечению [5]. Наличие побочных эффектов может привести к нерегулярному приему препарата или к раннему прекращению лечения (на них приходится почти 25% от общих случаев прекращения лечения) и это в свою очередь оказывает влияние на качество жизни пациентов. Кроме того, побочные эффекты являются одной из наиболее распространенных причин отсутствия успеха в лечении эпилепсии [6]. Тщательное рассмотрение врачами вопросов безопасности при выборе наиболее подходящей терапии у отдельного пациента имеет решающее значение для оптимального результата лечения [7]. Актуальным представляется выявление частоты нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при приеме ПЭС в зависимости от поражения определенных систем органов.

Материал и методы

Настоящая работа по дизайну представляет собой ретроспективное обсервационное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование, которое проводилось на базе ка-

бинета по диагностике и лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний в ГАУЗ «ДГБ № 8» г. Казани. Объектом исследования являлись медицинские карты амбулаторного больного «форма 112у» и карты пациентов эпилептологического центра детей и взрослых, получавших амбулаторное лечение по поводу эпилепсии с диагнозами генерализованные генетические эпилепсии и фокальные эпилепсии за период 2019-2020 гг. Критерии включения пациентов в исследование: 1) подтвержденный согласно критериям ИЛАЕ диагноз эпилепсии, 2) монотерапия различными противэпилептическими средствами. Статистические функции реализованы при помощи пакета программ статистического модуля программы Excel пакета MS Office 2017. При статистической обработке результатов достоверными считали различия при $p < 0,05$. Показатели относительных рисков (ОР) и их 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием программы RevMan 5.3.

Результаты и обсуждение

Анализ безопасности противэпилептических средств в нашем исследовании был проведен у 428 пациентов с генерализованными генетическими и фокальными формами эпилепсии. Все пациенты, включение в это исследование, получали различные ПЭС (вальпроаты, карбамазепин, топирамат, окскарбазепин, леветирacetам, ламотриджин, этосуксимид) в монотерапии. Из 428 пациентов 70,3% пациентов были в возрасте до 18 лет и 29,7% старше 18 лет. Подробная характеристика всех пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Всего было зарегистрировано 359 нежелательных лекарственных реакций у 223 (52,1%) пациентов обратившихся по поводу побочных эффектов. Из них НЛР были у 38,6% мужчин и у 61,4% женщин. Сравнительный анализ частоты НЛР в зависимости от возраста при приеме всех изучаемых ПЭС показал, что частота НЛР в группах пациентов до 18 лет и старше 18 лет приблизительно одинаковая ($p=0,41$).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Пациенты	Признак					
	все n/N (%)	средний воз- раст, лет M (SD)	до 18 лет n/N (%)	средний воз- раст, лет M (SD)	старше 18 лет n/N (%)	средний воз- раст, лет M (SD)
Мужчины	195/428 (46%)	12,7 (8,6)	153/428 (36%)	9,7 (4,7)	40/428 (9%)	24,6 (10,1)
Женщины	233/428 (54%)	14,7 (8,9)	148/428 (35%)	9,9 (4,5)	87/428 (20%)	23,1 (8,4)
Всего...	428 (100%)	13,8 (8,8)	301/428 (70%)	9,8 (4,6)	127/428 (30%)	23,5 (9,0)

Примечание. M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; N – общее количество пациентов, принявших участие в исследовании

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с поражением нервной системы, в нашем исследовании встречались в 28% случаев. Из всех исследуемых ПЭС карбамазепин (45,0%) и окскарбазепин (44,0%) чаще всего были связаны с поражением нервной системы. О подобных результатах сообщалось в исследовании Zeng QY. с соавт. (2015) [8]. У пациентов, принимающих исследуемые ПЭС, в 8,0% случаев регистрировались когнитивно-поведенческие нарушения, сонливость в 7,8%, головокружение в 4,0%, двоение в глазах в 3,0% случаев. Сравнительный анализ показал, что карбамазепин и окскарбазепин чаще, чем вальпроевая кислота, вызывали побочные эффекты, связанные с нарушением нервной системы ($p=0,0001$ и $p=0,002$ соответственно).

Побочные эффекты, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы регистрировались в 21,0% случаев. Наиболее часто эти НЛР встречались при приеме леветирацетама (29,4%), карбамазепина (28,9%) и окскарбазепина (22,2%). При лечении вальпроатами в 18,3% случаев, при лечении топираматом в 17,4%

случаев НЛР были связаны с нарушением ЖКТ и гепатобилиарной системы. При приеме этосуксимида и ламотриджина побочных эффектов связанных с нарушением ЖКТ и гепатобилиарной системы не было. Наибольшую долю НЛР, связанных с поражением ЖКТ и гепатобилиарной системы, занимает повышение уровня аминотрансфераз (14,5%). При сравнительном анализе между различными ПЭС методом расчета отношения рисков (табл. 2) было выявлено, что карбамазепин (23,5%) значительно чаще вызывает повышение уровня аминотрансфераз, чем вальпроаты (11,4%), ($p=0,02$). Также обнаружена более высокая частота повышения уровня аминотрансфераз при приеме карбамазепина (23,5%) по сравнению с топираматом (8,9%) и леветирацетамом (9,3%), ($p=0,03$ и $p=0,02$ соответственно) (табл. 2).

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с нарушением обмена веществ, встречались у 20,0% пациентов. Наиболее часто НЛР, связанные с нарушением обмена веществ, выявлялись при приеме топирамата (34,8%), окскарбазепина (22,5%) и вальпроевой кислоты (22,0%).

Таблица 2

Сравнительный анализ безопасности монотерапии различными ПЭС при поражении желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы

Сравниваемые ПЭС	n/N	Показатель ОР, ДИ	p
Повышение уровня аминотрансфераз			
вальпроаты и карбамазепин	21/184 (11,4%) 16/68 (23,5%)	0,49 [0,27, 0,87]	0,02
вальпроаты и топирамат	21/184 (11,4%) 6/67 (8,9%)	1,27 [0,54, 3,02]	0,58
вальпроаты и леветирацетам	21/184 (11,4%) 5/54 (9,3%)	1,23 [0,49, 3,11]	0,66
вальпроаты и окскарбазепин	21/184 (11,4%) 4/39 (10,3%)	1,11 [0,40, 3,06]	0,84
карбамазепин и топирамат	16/68 (23,5%) 6/67 (8,9%)	2,63 [1,09, 6,31]	0,03
карбамазепин и леветирацетам	16/68 (23,5%) 5/54 (9,3%)	2,54 [0,99, 6,50]	0,02
карбамазепин и окскарбазепин	16/68 (23,5%) 4/39 (10,3%)	2,29 [0,83, 6,38]	0,11
топирамат и леветирацетам	6/67 (8,9%) 5/54 (9,3%)	0,97 [0,31, 3,00]	0,95
топирамат и окскарбазепин	6/67 (8,9%) 4/39 (10,3%)	1,15 [0,34, 3,81]	0,82
леветирацетам и окскарбазепин	5/54 (9,3%) 4/39 (10,3%)	0,87 [0,26, 2,90]	0,87

Примечание. N – общее число НЛР при применении конкретного ПЭС; n – число НЛР, связанное с поражением ЦНС; ПЭС – противосудорожное средство; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Реже такого рода побочные эффекты регистрировались при приеме ламотриджина –

16,6% и карбамазепина – 10,5%. При приеме леветирацетама 5,9% НЛР были связаны с

нарушением обмена веществ. Наиболее значимыми НЛР, связанными с нарушением обмена веществ, были прибавка в весе – 9%, снижение аппетита – 6%. Было выявлено, что топирамат значительно чаще, чем вальпроаты, вызывал снижение аппетита ($p=0,04$) и снижение массы тела ($p=0,009$) (табл. 3). В исследовании Park КМ. с соавт. (2013) выявлено,

что топирамат также чаще в сравнении с вальпроевой кислотой приводил к снижению аппетита и анорексии [9]. При анализе методом расчета отношения рисков было обнаружено, что лечение вальпроатами и топирама- том чаще вызывает нарушение обмена веществ по сравнению с карбамазепином ($p=0,04$ и $p=0,002$ соответственно) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ безопасности монотерапии различными ПЭС при нарушении обмена веществ			
Сравниваемые ПЭС	n/N	Показатель ОР, ДИ	p
Нарушение обмена веществ			
вальпроаты и карбамазепин	41/186 (22,0%) 8/76 (10,5%)	2,09 [1,03, 4,26]	0,04
карбамазепин и топирамат	8/76 (10,5%) 16/46 (34,8%)	0,30 [0,14, 0,65]	0,002
Снижение аппетита			
вальпроаты топирамат	8/184 (4,3%) 8/67 (11,9%)	0,36 [0,14, 0,93]	0,04
Снижение массы тела			
вальпроаты топирамат	1/184 (0,5%) 6/67 (8,9%)	0,06 [0,01, 0,49]	0,009

Примечание. N – общее число НЛР при применении конкретного ПЭС; n – число НЛР, связанное с поражением ЦНС; ПЭС – противосудопилептическое средство; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

С поражением системы крови было связано 13% НЛР. Наиболее часто такие побочные эффекты были связаны с приемом левитирацетама (17,6%), вальпроатов (16,3%) и карбамазепина (11,8%). Значительно реже они встречались при лечении топираматом (4,3%) и окскарбазепином (3,7%). Чаще всего из всех НЛР, связанных с поражением крови, встречалась тромбоцитопения – 10%. При сравнительном анализе обнаружена достоверно большая частота выявления тромбоцитопении при лечении вальпроатами (14,7%) по сравнению с топираматом (1,5%), ($p=0,02$).

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с нарушением мочевыводящей системы, были зафиксированы у 1,9% пациентов. Нарушения мочевыводящей системы вызывали только топирамат (4,3%) и вальпроаты (2,7%).

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с поражением других систем, были зафиксированы в 17,0% случаев. Выпадение волос было связано только с приемом вальпроатов (14%), дисменорея была зафиксирована при приеме вальпроатов (5%) и топирамата (2%). Аллергические реакции встречались в 5% случаев. Все аллергические кожные реакции, выявленные в нашем исследовании, были с доброкачественной сыпью или крапивницей (100%). Наиболее часто вызывали аллергические реакции препараты: этосуксимид (33%), ламотриджин (23%), окскарбазепин (7,7%), левитирацетам (5,6%) и карбамазепин (4,4%). Реже кожные реакции были выявлены при приеме вальпроатов (2,2%) и топирамата (1,5%). Аналогичные результаты были получены в исследовании Wang XQ с

соавт. (2012) [10]. При анализе, выполненном методом расчета отношения рисков было обнаружено, что ламотриджин (23%) и этосуксимид (33%) намного чаще вызывают аллергические реакции по сравнению с вальпроатами (2,2%) ($p=0,0008$ и $p=0,004$ соответственно). Карбамазепин (4,4%) реже был причиной аллергии, чем ламотриджин (23,1%), ($p=0,03$). Также при приеме топирамата (1,5%) значительно реже фиксировались аллергические реакции по сравнению с ламотриджином (23,1%) и этосуксимидом (33,3%), ($p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно).

Заключение

На большом фактическом материале была изучена частота возникновения нежелательных лекарственных реакций от различных ПЭС в зависимости от поражения определенной системы органов. Результаты проведенного исследования показали, что при использовании ПЭС у более половины (52%) пациентов регистрируются НЛР. В исследовании Namazi S. с соавт. (2011) частота НЛР у пациентов при лечении ПЭС составила 91%. [11]. Напротив, перекрестное исследование в Индии показало, что только у 10,2% пациентов с эпилепсией зафиксированы НЛР [12]. В структуре НЛР наиболее частыми были побочные эффекты со стороны центральной нервной системы – 28%, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы – 21%, связанные с нарушением обмена веществ – 20%. О подобных результатах сообщалось в исследовании Canevini M.P. с соавт. (2010) [13]. Было выявлено, что карбамазепин ($p=0,0001$) и окскарбазепин ($p=0,002$) чаще, чем вальпроевая кис-

лота, вызывали побочные эффекты, связанные с нарушением нервной системы. В исследовании Zeng QY. с соавт. (2015) наиболее часто НЛР, связанные с поражением нервной системы, были при приеме топирамата (67%), карбамазепина (51%) и окскарбазепина (46%) [12]. Нам удалось выявить более частую встречаемость повышения уровня аминотрансфераз при применении карбамазепина по сравнению с вальпроевой кислотой ($p=0,02$), топираматом ($p=0,03$) и левитирацетамом ($p=0,02$). Установлено, что топирамат значительно чаще, чем вальпроаты, вызывает снижение аппетита ($p=0,04$) и снижение массы тела ($p=0,009$). Полученные результаты перекликаются с данными исследования Park KM. с соавт. (2013) [13]. Также в нашем исследовании выявлена более высокая частота тромбоцитопении при применении вальпрое-

вой кислоты по сравнению с топираматом ($p=0,02$). Аналогичные результаты представлены в исследованиях Zeng QY. с соавт. (2015) как в отношении НЛР, связанных с поражением гепатобилиарной системы, так и в отношении побочных эффектов, связанных с поражением крови [8]. В связи с полученными результатами следует отметить, что пациентам при лечении противоэpileптическими средствами, особенно при применении карбамазепина, окскарбазепина, вальпроатов и топирамата, крайне необходимы регулярные проведения УЗИ внутренних органов, консультации психологов, психотерапевтов, а также оценка гематологического профиля.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и иной финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Сведения об авторах статьи:

Шаймарданова Роза Мударисовна – врач-невролог ГАУЗ «Детская городская больница № 8 им. А.Ю. Ратнера». Адрес: 420061, г. Казань, ул. Бари Галеева, 11. E-mail: roza.shaimardanova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6287-8896.

Гамирова Римма Габдулбаровна – к.м.н., доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. научн. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» КФУ. Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; доцент кафедры детской неврологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11. E-mail: r-gamirov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8582-592X.

ЛИТЕРАТУРА

- Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). Pharmacoepidemiology and drug safety. - 2016. - Vol. 25. - P. 2-10. DOI: 10.1002/pds.3891.
- Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении / М.А. Мурашко [и др.] // Вестник Росздравнадзора. - 2014. - № 3. - С. 54-61.
- Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drug / B. Gómez-Arias [et al.] // Seizure. - 2012. Vol. 21, № 8. - P. 588-594.
- Perucca, E. The pharmacological treatment of epilepsy in adults / E. Perucca, T. Tomson // Lancet Neurol. - 2011. - Vol. 10, № 5. - P. 446-56.
- Bautista, RE. Effects of antiepileptic drug characteristics on medication adherence / RE Bautista, V. Rundle-Gonzalez // Epilepsy Behav. - 2012. - Vol. 23, № 4. - P. 437-41.
- Mevaag, M. Discrepancies between physicians prescriptions and patients' use of antiepileptic drugs / M. Mevaag, O. Henning, A. Baftiu // Acta Neurol Scand. - 2017. - 135. - P. 80-87.
- Baftiu, A. Safety aspects of antiepileptic drugs-a population-based study of adverse effects relative to changes in utilization / A. Baftiu, M. Lima, K. // Svendsen Eur J Clin Pharmacol. - 2019. - Vol. 75, № 8. - P. 1153-1160. - doi: 10.1007/s00228-019-02678-1.
- Comparative Long-Term Effectiveness of a Monotherapy with Five Antiepileptic Drugs for Focal Epilepsy in Adult Patients: A Prospective Cohort Study / QY. Zeng [et al.] // PLoS One. - 2015. - Vol. 10, № 7: doi: 10.1371/journal.pone.0131566.
- A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy / KM. Park [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. - 2013. - Vol. 20. - P. 1079-82.
- Wang, XQ. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy / XQ. Wang, S. Lang, XB. Shi // Clin Neurol Neurosurg. - 2012. - P. 862. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.01.019.
- Namazi, S. Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs in Epileptic Outpatients: A Cross-Sectional Study in Iran / S. Namazi, A. Borhani-Haghighi, I. Karimzadeh // Clinical Neuropharmacology. - 2011. - Vol. 34, N 2. - P. 79-83.
- Pattern of adverse drug reactions to anti-epileptic drugs: a cross-sectional one-year survey at a tertiary care hospital / B.S. Roopa [et al.] // Pharmacopidem. Drug Safe. - 2008. - Vol. 17, N 8. - P. 807-812.
- Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy: Adverse Effects and Drug Load / M.P. Canevini [et al.] // Epilepsia. - 2010. - Vol. 51, N 5. - P. 797-804. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02520.x

REFERENCES

- Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). Pharmacoepidemiology and drug safety. - 2016. - Vol. 25. - P.2-10. DOI: 10.1002/pds.3891.
- Murashko MA, Parhomenko DV, Aseckaya IL. Rol' i praktika farmakonadzora v rossijskom zdorovoohranenii [The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare]. Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor]. 2014; 3: 54-61. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.12.009. (In Russ.).
- Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drug / B. Gómez-Arias [et al.] // Seizure. - 2012. Vol. 21, № 8. - P. 588-594.
- Perucca, E. The pharmacological treatment of epilepsy in adults / E. Perucca, T. Tomson // Lancet Neurol. - 2011. - Vol. 10, № 5. - P. 446-56.
- Bautista, RE. Effects of antiepileptic drug characteristics on medication adherence / RE Bautista, V. Rundle-Gonzalez // Epilepsy Behav. - 2012. - Vol. 23, № 4. - P. 437-41.
- Mevaag, M. Discrepancies between physicians prescriptions and patients' use of antiepileptic drugs / M. Mevaag, O. Henning, A. Baftiu // Acta Neurol Scand. - 2017. - 135. - P. 80-87.

7. Baftiu, A. Safety aspects of antiepileptic drugs—a population-based study of adverse effects relative to changes in utilization / A. Baftiu, M. Lima, K. // Svendsen Eur J Clin Pharmacol. – 2019. – Vol. 75, № 8. – P. 1153–1160. – doi: 10.1007/s00228-019-02678-1.
8. Comparative Long-Term Effectiveness of a Monotherapy with Five Antiepileptic Drugs for Focal Epilepsy in Adult Patients: A Prospective Cohort Study / QY. Zeng [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 7: doi: 10.1371/journal.pone.0131566.
9. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy / KM. Park [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2013. – Vol. 20. – P. 1079–82.
10. Wang, XQ. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy / XQ. Wang, S. Lang, XB. Shi // Clin Neurol Neurosurg. – 2012. – P. 862. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.01.019.
11. Namazi, S. Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs in Epileptic Outpatients: A Cross-Sectional Study in Iran / S. Namazi, A. Borhani-Haghighi, I. Karimzadeh // Clinical Neuropharmacology. – 2011. – Vol. 34, N 2. – P. 79–83.
12. Pattern of adverse drug reactions to anti-epileptic drugs: a cross-sectional one-year survey at a tertiary care hospital / B.S. Roopa [et al.] // Pharmacoepidem. Drug Safe. – 2008. – Vol. 17, N 8. – P. 807–812.
13. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy: Adverse Effects and Drug Load / M.P. Canevini [et al.] // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51, N 5. – P. 797–804. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02520.x

УДК 616.99-002:595.421

© Коллектив авторов, 2021

Р.Т. Мурзабаева¹, Л.Д. Шарифуллина², Н.А. Абрашина¹, А.Х. Лукманова³
**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТЕМНОЙ
 И БЕЗЭРИТЕМНОЙ ФОРМ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая инфекционная больница» филиал, г. Стерлитамак

³ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая инфекционная больница», г. Уфа

В клинической практике регистрируются 2 клинические формы иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), протекающие с эритемой и без данного синдрома, при которых возникают трудности в диагностике, оценке тяжести и прогноза заболевания.

Цель работы – изучить клинические особенности и патогенетическое значение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии эритемной и безэритемной форм ИКБ.

Результаты. Для безэритемного варианта ИКБ в отличие от эритемного наиболее характерны синдром интоксикации и вовлечение в патологический процесс суставов, органов дыхания, сердечно-сосудистой и нервной систем. В сравниваемых группах выявлены однонаправленные изменения в цитокиновом профиле крови: достоверно высокие уровни провоспалительных цитокинов в периоде разгара заболевания и значительное снижение их уровня до нормализации в периоде выздоровления, а пик продукции противовоспалительных и провоспалительного (IFN- γ) цитокинов наступает в стадию уменьшения проявлений болезни, восстановление до значений нормы к 3–6 месяцу диспансерного наблюдения. Выявленные взаимосвязи между значениями медиаторов воспаления и клиническими симптомами свидетельствуют о зависимости характера течения болезни от интенсивности системного воспалительного синдрома.

Выводы. Динамика продукции цитокинов при ИКБ свидетельствует о раннем формировании Th1- и постепенном -Th2 типов ответа иммунной системы. При безэритемном варианте заболевания уровень исследуемых цитокинов существенно выше, это проявляется более тяжелым течением болезни и полиорганными поражениями.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, клинические формы, цитокины, типы иммунного ответа.

R.T. Murzabaeva, L.D. Sharifullina, N.A. Abrashina, A.H. Lukmanova
**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ERYTHEMA
 AND NON-ERYTHEMA FORMS OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS**

2 clinical forms of ixodic tick-borne borreliosis are recorded occurring with and without erythema in which difficulties arise in the diagnosis, assessment of the severity and prognosis of the disease.

The purpose of the work is to study the clinical features and pathogenetic significance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of erythematous and non-erythematous forms of ixodic tick-borne borreliosis.

Results. In contrast to erythema, the syndrome of intoxication and involvement of joints, respiratory organs, cardiovascular and nervous systems in the pathological process are most characteristic for the non-erythema variant of ixodic tick-borne borreliosis. In the compared groups, unidirectional changes in the blood cytokine profile were revealed: reliably high levels of proinflammatory cytokines during the peak period and a significant decrease in their level to normalization during the recovery period, and the peak in the production of anti-inflammatory and proinflammatory (IFN- γ) cytokines occurs at the stage of reducing of the disease manifestations and recovery to normal values by 3–6 months of dispensary observation. The revealed relationships between the values of inflammatory mediators and clinical symptoms indicate the dependence of the nature of the disease course on the intensity of the systemic inflammatory syndrome.

Conclusions. The dynamics of cytokine production in ixodic tick-borne borreliosis indicates the early formation of Th1 and gradual Th2 types of immune response. In the non-erythema variant of the disease, the level of the studied cytokines is significantly higher which is manifested by a more severe course of the disease and multiple organ lesions.

Key words: tick-borne borreliosis, clinical forms, cytokines, types of immune response.

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) относится к инфекциям с природной очаговостью и широкой распространенностью [1–5].

В настоящее время ИКБ регистрируется в 73 регионах РФ, за 2010–2016 гг. ежегодно выявляется от 5,7 до 9,9 тыс. случаев. Особенности