

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-158-166

## ОСТРЫЕ СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ СУДОРОЖНЫЕ ПРИСТУПЫ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ, ПОЧКИ

О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>, А.В. Сыркина<sup>2</sup>, И.А. Милосердов<sup>1, 2</sup>, И.Е. Пашкова<sup>2</sup>,  
С.Ю. Олешкевич<sup>2</sup>, И.Б. Комарова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Актуальность.** В настоящее время единственным способом лечения терминальной печеночной и почечной недостаточности является трансплантация. До 42% реципиентов печени и до 30% реципиентов почки имеют неврологические осложнения трансплантации. Острые симптоматические судорожные приступы (ОССП) занимают важное место в структуре неврологических осложнений раннего послеоперационного периода. Верификация причин приступов и управление рисками развития рецидива представляет собой актуальную задачу на современном этапе. **Цель.** Обзор последних достижений в оценке, распространенности и подходах к лечению ОССП у реципиентов печени и почек. **Материалы и методы.** Причины ОССП после трансплантации печени, почки разнообразны. Неспецифические причины приступов, такие как дисметаболические и волевические изменения, связанные с операцией трансплантации, известны широко. Также существуют специфические синдромы, связанные с судорогами, у реципиентов печени, почки – синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, нейротоксичность ингибиторов кальциневрина, гипонатриемия в терминальной стадии печеночной недостаточности, гипокальциемия у реципиентов почки и др. Диагностика проводится по общим правилам, а лечение зависит от выявленной причины судорог. Управление острыми симптоматическими судорожными приступами предполагает назначение противосудорожных препаратов в соответствии с риском рецидива приступов, а также используется конверсия иммуносупрессии при выявленной нейротоксичности. **Результаты.** Диагностический алгоритм, а зачастую и лечебные стратегии, в случаях ОССП у реципиентов печени, почки четко не определены. **Заключение.** Множество причин ОССП диктует различия в лечебной тактике. Дальнейшее накопление и обобщение данных исходов ОССП позволит создать удобный алгоритм для быстрого определения причины и максимально эффективной лечебной тактики.

*Ключевые слова:* острые симптоматические судорожные приступы, судороги, реципиент печени, реципиент почки, трансплантация, неврологические осложнения.

**Для корреспонденции:** Сыркина Алла Владиславовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (903) 769-16-08. E-mail: AllaSyrk@gmail.com

**Corresponding author:** Alla Syrkina. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (903) 769-16-08. E-mail: AllaSyrk@gmail.com

## EARLY POSTOPERATIVE SEIZURES IN LIVER AND KIDNEY RECIPIENTS

O.M. Tsirulnikova<sup>1, 2</sup>, A.V. Syrkina<sup>2</sup>, I.A. Miloserdov<sup>1, 2</sup>, I.E. Pashkova<sup>2</sup>, S.Yu. Oleshkevich<sup>2</sup>, I.B. Komarova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Background.** Transplantation is presently the only treatment for end-stage liver and kidney failure. Up to 42% of liver transplant recipients and up to 30% of kidney transplant recipients have neurological complications from the transplantation. Acute symptomatic seizures (ACS) occupy an important place in the structure of early postoperative neurological complications. Verification of the causes of seizures and management of the risk of relapse is presently a critical task. **Objective:** to review recent advances in ACS assessment, prevalence, and treatment approaches in liver and kidney transplant recipients. **Materials and methods.** The causes of ACS after liver and kidney transplant are diverse. Nonspecific causes of seizures such as dysmetabolic and volemic changes associated with transplantation are widely known. There are also specific syndromes associated with seizures in liver and kidney recipients, such as posterior reversible leukoencephalopathy syndrome, neurotoxicity of calcineurin inhibitors, hyponatremia in the final stage of liver failure, hypocalcemia in kidney recipients, etc. Diagnosis is made based on general rules, and treatment depends on the identified causes of seizures. Management of acute symptomatic seizures involves prescribing anticonvulsants according to the risk of seizure recurrence; immunosuppression is converted when neurotoxicity is identified. **Results.** The diagnostic algorithm, and often the treatment strategies, in ACS cases in liver and kidney recipients, are not clearly defined. **Conclusion.** Due to the multiple causes of ACS, there are differences in treatment tactics. Further accumulation and generalization of ACS outcome data will help in creating a convenient algorithm for rapid identification of the cause and the most effective treatment tactics.

*Keywords:* acute symptomatic seizures, seizures, liver recipient, kidney recipient, transplantation, neurological complications.

Трансплантация органов – единственный способ лечения терминальной почечной и печеночной недостаточности. Современные достижения в области хирургических методов, иммуносупрессии, периоперационного ухода позволили повысить выживаемость до 90% за первый год [1, 2]. Вместе с тем послеоперационные осложнения продолжают возникать. Неврологические осложнения ортотопической трансплантации составляют 9–42% [3].

Острые симптоматические судорожные приступы (ОССП) занимают второе место среди неврологических осложнений у реципиентов печени или почки, уступая только посттрансплантационной энцефалопатии [4], и составляют 9–36% [5]. В исследованиях выживаемости судорожный синдром до сих пор предсказывает фатальный исход реципиентам солидных органов [6, 7]. В связи с этим чрезвычайно актуальным представляется вопрос своевременной коррекции ОССП в послеоперационном периоде трансплантации.

ОССП, в соответствии с определением Международной противэпилептической лиги, – это судорожные приступы, наступившие в связи с повреждением мозга токсического, метаболического, инфекционного, воспалительного, травматического характера

или в связи с развившимся нарушением мозгового кровообращения [8]. Существенным различием ОССП и приступов при эпилепсии является прогноз. При ситуационном характере риск рецидива ОССП низкий, поэтому длительное лечение противосудорожными препаратами не требуется [8, 9].

Семиология ОССП может быть весьма разнообразна. У взрослых реципиентов она обычно представлена билатеральными тонико-клоническими судорожными приступами. В детском возрасте чаще встречаются фокальные приступы [10, 11]. ОССП могут повторяться в течение суток, приобретая характер серийных, или следовать друг за другом без возвращения сознания, что означает развитие эпилептического статуса. У пациентов с нарушением сознания также возможен неконвульсивный эпилептический статус, регистрируемый с помощью электроэнцефалограммы [7].

Среди общих причин судорог в послеоперационном периоде следует указать на проконвульсивный эффект анестетиков [12], отек мозга, синдром возобновления питания [13], дисметаболические и волевические изменения, нейротоксичность лекарственных препаратов [14], аноксию, структурные повреждения

мозга. У реципиентов печени и почки есть дополнительные причины развития судорожного синдрома.

Целью настоящего обзора явилось описание особенностей ОССП и подходов к их коррекции у пациентов после ортотопической трансплантации печени, почки.

## ОССП ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

По данным разных авторов, частота развития ОССП после ортотопической трансплантации печени (ОТПП) составляет 2,8–42% [4, 7, 10].

Спектр причин данного осложнения у реципиентов печени в ранний послеоперационный период обширен и включает дисметаболические нарушения, нейротоксичность ингибиторов кальциневрина, структурное и инфекционное повреждение мозга.

Большинство случаев ОССП в раннем периоде после ОТПП связаны с иммуносупрессантами. Так, по данным E. Derle et al. (2015 г.), ингибиторы кальциневрина ответственны за развитие ОССП в 34% случаев [4]. Интересно, что корреляция превышения концентрации иммуносупрессоров с возникновением приступов не доказана. ОССП могут развиваться даже при нормальной концентрации препаратов в крови [4]. Возникновение судорожного синдрома чаще отмечается в первую неделю после ОТПП [11].

У 1–10% реципиентов печени ОССП вызваны вазогенным отеком задних отделов головного мозга [11, 15, 16]. На МРТ головного мозга это соответствует картине синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ). В англоязычной литературе данный феномен обозначается как Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), а также Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS). В педиатрической популяции это состояние встречается реже, чем у взрослых [6, 10]. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии ассоциирован с прямой нейротоксичностью ингибиторов кальциневрина [15, 17]. Механизм нейротоксичности ингибиторов кальциневрина изучен недостаточно. В исследовании S. Dohgu et al. (2004) циклоспорин способствовал гиперпроницаемости гематоэнцефалического барьера, меняя работу эндотелия и астроцитов [18]. Среди клинических проявлений синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии корковая слепота, судорожный синдром, угнетение сознания до комы без повышения артериального давления.

Кроме ингибиторов кальциневрина другие препараты, применяемые у реципиентов печени в послеоперационном периоде трансплантации, также могут приводить к нейротоксичности и ОССП. Среди них изониазид, метилпреднизолон в сочетании с циклоспином, имипином, пеницилламин, ципрофлоксацин, ацикловир и др. [14, 19].

Метаболические причины (гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипофосфатемия) ОССП, по данным E. Derle et al. (2015), отмечаются в 17,4% случаев [3, 4]. У реципиентов печени предоперационная гипонатриемия связана с терминальной печеночной недостаточностью. Уровень натрия плазмы ниже 115–120 ммоль/л ассоциирован с ОССП [8, 20]. Быстрая периоперационная коррекция гипонатриемии может привести к такому тяжелому осложнению, как центральный понтинный и экстрапонтинный миелолиз (ЦПМ и ЦЭПМ) [21], проявлениями которого являются нарушение сознания, синдром «запертого человека», офтальмопарез, тетрапарез, бульбарные нарушения [22]. Среди метаболических причин важным является синдром возобновления питания, когда введение парентерального или энтерального питания после голодания сопровождается гипофосфатемией, гипомагниемией, гипокалиемией и дефицитом тиамина. Клинические проявления могут включать очаговую неврологическую симптоматику, судороги, отек мозга, дыхательные нарушения.

Структурные повреждения мозга в качестве причины судорожного синдрома встречаются у 13% реципиентов печени [4]. Среди них геморрагические и ишемические нарушения мозгового кровообращения (НМК), абсцесс мозга, менингоэнцефалит. Геморрагическое или ишемическое НМК, по данным В. Kim et al. (2007), встречается у 2–4% реципиентов печени [23]. Более высокий риск НМК отмечался у взрослых пациентов с предтрансплантационным сахарным диабетом [24].

Среди инфекций ЦНС особенно актуально среди реципиентов печени семейство герпес-вирусов, в частности, вирус герпеса 6-го типа может проявляться лимбическом энцефалитом и приступами судорог [25]. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – редкое фатальное демиелинизирующее заболевание головного мозга, вызванное реактивацией вируса Джона Каннингема (в англоязычной литературе используют сокращение JCV), поражает пациентов с существующим иммунодефицитом [26–28]. МРТ-картина может быть схожа с синдромом задней обратимой лейкоэнцефалопатии, однако при снижении дозы иммуносупрессии или конверсии иммуносупрессантов состояние не улучшается, а продолжает неуклонно прогрессировать [29].

Еще одной причиной ОССП в раннем послеоперационном периоде ОТПП является сепсис. ОССП на фоне сепсиса происходят у 8,7% больных [4]. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия характеризуется острыми изменениями психического статуса, когнитивных функций, изменением цикла сна/бодрствования, дезориентацией, нарушением внимания и/или дезорганизованным мышлением при отсутствии

прямых доказательств инфицирования мозга [30]. Иногда может наблюдаться преувеличенная двигательная активность с возбуждением и/или галлюцинациями, а также попеременно могут возникать возбуждение и сонливость. Другие, но менее частые двигательные симптомы включают астерикс, тремор и мультифокальный миоклонус [31].

Причины ОССП зачастую не ограничиваются чем-то одним. У 26,1% больных имеет место сочетание двух и более факторов [4].

### Диагностика

Для выявления причин ОССП у реципиентов печени стандартный алгоритм не разработан, однако P.W. Shepard et al. (2012) предлагают следующие обследования: оценка состояния кислотно-основного баланса, электролитного состава крови, включая фосфор и магний, нейровизуализация для исключения нарушений кровообращения, электроэнцефалограмма, спинальная пункция [32].

### Лечение и профилактика

Коррекция ОССП у пациентов после ОТТП в значительной степени зависит от причины. Так, в случае нейротоксичности и развития СЗОЛ применяется снижение дозы иммуносупрессии, конверсия терапии [7, 17]. Ismail et al. (2017) описывают успешное возвращение такролимуса после полного восстановления неврологического статуса у пациентов с такролимус-индуцированным СЗОЛ [33].

Коррекция метаболических нарушений полностью купируют ОССП. Медленная коррекция гипонатриемии – не быстрее 15 ммоль/л за 24 часа, или 18 ммоль/л за 48 часов – позволяет избежать ЦПМ и ЦПЭМ [34].

Что касается непосредственно антиконвульсантов, то предпочтение отдают леветирацетаму, поскольку данный препарат не оказывает влияния на печеночные ферменты, что позволяет использовать более низкие дозы иммуносупрессантов и избежать лекарственного взаимодействия [35]. В целом же препаратами выбора для лечения фокальных приступов у пациентов после трансплантации являются леветирацетам, габапентин, прегабалин и лакосамид. Показано, что они достаточно эффективны, хорошо переносятся [32]. При необходимости купирования ОССП могут использоваться бензодиазепины, фосфенитоин, внутривенные формы леветирацетама, вальпроевой кислоты и лакосамида [32]. В РФ, к сожалению, не зарегистрированы фосфенитоин и лоразепам для инъекций [36], а лакосамид противопоказан для детей младше 16 лет [37].

D.R. Chabolla et al. (2006) рекомендуют проводить терапию противосудорожными препаратами в течение 1–3 мес. у пациентов без структурного

повреждения мозга [38, 39]. В случаях структурного повреждения головного мозга P.W. Shepard et al. (2012) применяют противосудорожные препараты длительно [32].

С целью профилактики судорожного синдрома большинство авторов предлагают контролировать метаболические параметры и уровень иммуносупрессивных препаратов [4, 39]. При возникновении судорожных приступов до ОТТП назначение противосудорожных препаратов требуется только при наличии в анамнезе указаний о неврологических заболеваниях, например черепно-мозговая травма в анамнезе или спонтанное внутримозговое нетравматическое кровоизлияние. Американский фонд эпилепсии предлагает расценивать приступы до ОТТП вне существующей эпилепсии как острые симптоматические в рамках 3–4-й стадии печеночной энцефалопатии [40].

### Факторы риска ОССП у реципиентов печени

D. Balderamo et al. (2011) подтвердили корреляцию нейротоксичности ингибиторов кальциневрина с печеночной недостаточностью до ОТТП, гипонатриемией после ОТТП, временем операции ОТТП более 7 часов [41].

Позднее, в 2016 г., S.-Y. Wu et al. выделили дополнительные факторы риска неврологических осложнений после ОТТП, такие как гипонатриемия, печеночная недостаточность (высокие значения MELD), бактериальная инфекция, перенесенная за неделю до ОТТП, дефицит питания (ИМТ ниже 21, кг/м<sup>2</sup>), избыток веса (ИМТ выше 27,6 кг/м<sup>2</sup>), почечная недостаточность, цирроз печени, класс С по Чайлд-Пью, возраст реципиента менее 29 и более 60 лет [42].

Уровень такролимуса выше или равный 8,9 нг/мл в течение 7 дней выделяют отдельным фактором риска S.S. Kumar, G.A. Mashour, P. Picton в 2018 г. [3].

Риск рецидива судорог в случае нарушения мозгового кровообращения, отторжения трансплантата, сепсиса высокий, рекомендован прием противосудорожных препаратов [32].

### ОССП ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

По данным H. Sawhney et al. (2020), ОССП развиваются примерно у 30% реципиентов почки в раннем послеоперационном периоде [43]. Спектр причин ОССП включает, как и у реципиентов печени, дисметаболические нарушения, нейротоксичность лекарств, структурное и инфекционное повреждение мозга. Кроме этого, у больных после трансплантации почки есть специфические причины ОССП, а именно гипертензивная энцефалопатия, дизэквилибриум-синдром и уремия [43].

Одними из самых частых причин судорожного синдрома после трансплантации почки являются дисметаболические нарушения. По данным Pochineni и Rondon-Berrios (2018), гипофосфатемия, гипомagnesия, гипокальциемия ассоциированы с ОССП [44]. По данным Meena et al. (2020), гипонатриемия, развивающаяся в первые сутки после трансплантации почки, проявляется ОССП [45]. Показатели электролитов, коррелирующие с ОССП, представлены в табл. 1.

Таблица 1

### Критические значения биохимических показателей для развития ОССП [46]

### Critical values of biochemical indicators of ACS [46]

Показатель	Значение
Натрий	<115 ммоль/л
Кальций ионизированный	<5,0 мг/дл (<1,2 ммоль/л)
Магний	<0,8 мг/дл (<0,3 ммоль/л)
Фосфат	<2,5 мг/дл (<0,79 ммоль/л)
Креатинин	>884 мкмоль/л

Злокачественная гипертензия у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, с гемолитико-уремическим синдромом до и после трансплантации почки ассоциированы с развитием СЗОЛ [47, 48]. Клиническая картина подобна такролимус-индуцированному СЗОЛ, дополнительно фиксируется высокий уровень артериального давления. При гипертоническом кризе повышение уровня артериального давления вызывает сбой ауторегуляции тонуса интракраниальных сосудов и вазогенный отек темных и затылочных долей головного мозга, проявляющийся на МРТ симметричным повышением МР-сигнала от темных и затылочных областей в режимах FLAIR и T2 [49]. При КТ головного мозга эти изменения носят гиподенсивный характер [50]. R.K. Garg (2001) отмечает, что судорожный синдром отличает СЗОЛ от двухсторонних инфарктов затылочных долей [50].

Дизэквилибриум-синдром связан с резким снижением уровня мочевины в плазме на фоне гемодиализа с перераспределением жидкости и возникновением отека мозга с угнетением сознания и судорогами [51]. Среди предрасполагающих факторов В. Bhandari, S. Komanduri (2021) выделяют следующие: высокий уровень азота мочевины – выше 60 ммоль/л, неврологические заболевания в анамнезе, гипонатриемия, гемолитико-уремический синдром, сепсис [51].

Уремическая энцефалопатия характеризуется снижением уровня сознания, двигательными нарушениями, атаксией и судорогами. Двигательные нарушения при уремии, представленные тремором, астериксисом и миоклонусом, можно спутать с

ОССП [52]. По данным Американского фонда эпилепсии, ОССП возникают у трети пациентов с уремической энцефалопатией [53]. Видео-ЭЭГ-мониторинг позволяет провести дифференциальный диагноз, так как в случае двигательных нарушений отсутствует эпилептиформная активность [43].

### Диагностика

Диагностический алгоритм не стандартизован, в практике применяются следующие обследования: газовый состав крови, электролиты, нейровизуализация, электроэнцефалография [32].

### Лечение и профилактика

Лечение ОССН у реципиентов почки зависит от причины приступа. Коррекция электролитных нарушений, стабилизация уровня АД, диализ, а также применение бензодиазепинов быстро купируют приступы. Стабилизация гипертензии полностью купирует вазогенный отек головного мозга при гипертензионной СЗОЛ. D. Haughey, S.S. Narsipur (2014) предлагают использовать в этом случае сульфат магния [49], а S.S. Medeni et al. (2018) успешно использовали блокаторы кальциевых каналов у пациентки с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и гипертензионным СЗОЛ. В случае дизэквилибриум-синдрома С. J. Doorenbos (2001) предлагает использовать 5 мл 23% физиологического раствора или 12,5 мл внутривенного маннитола для повышения осмолярности плазмы и снижения дальнейшего осмотического сдвига, но это мнение основано на ограниченных данных [54]. K. Mistry (2019) рекомендует увеличение времени диализа, снижение мочевины на 40% в течение 2 часов при начале диализа [55].

D.R. Chabolla et al. в 2006 году разработали протокол оказания первой помощи при ОССП у реципиентов почки, в 2020 году протокол был несколько пересмотрен Н. Sawhney (2020) [43]. Он представлен в табл. 2.

Среди противосудорожной терапии препаратом выбора у реципиентов почки является вальпроевая кислота. Нужно отметить, что препарат является ингибитором печеночных ферментов и может изменять концентрацию иммуносупрессоров [43].

Вальпроевая кислота имеет ряд преимуществ по сравнению с другими противосудорожными препаратами в отношении реципиентов почки: в ее метаболизме не участвуют почки, не нужна коррекция дозы в зависимости от СКФ, дополнительная доза необходима только после высокопоточного гемодиализа, эффективна почти при всех видах судорожных приступов, может вводиться внутривенно, может применяться у детей.

Леветирацетам может быть использован при ОССП у реципиентов почки в связи с быстрым про-

тивосудорожным эффектом при внутривенном введении. Однако этот препарат требует коррекции дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и на фоне гемодиализа. Подбор дозы противосудорожных препаратов в зависимости от СКФ приведен в табл. 3.

### Факторы риска ОССП у реципиентов почки

В связи с тем что ОССП являются одним из грозных осложнений раннего послеоперационного периода трансплантации почки, поиск предикторов их развития представляет несомненный интерес. Предполагается, что одним из кандидатов на роль предиктора могут оказаться данные дооперационной электроэнцефалограммы. Изменения на ЭЭГ при уремии выявлялись в 70% случаев и были представлены бифронтальной медленно-волновой активностью и 2-сторонней спайк-волновой активностью 3–6 Гц [56], что расценивается в рамках существующей энцефалопатии. Представленность медленных ритмов и специфические ЭЭГ-паттерны коррелируют со стадией ХБП и могут являться инструментом распознавания субклинической уремической энцефалопатии [57]. Считается, что изменения на ЭЭГ связаны с высокими уровнями мочевины и хлоридов, низким уровнем кальция [58]. Однако результаты ЭЭГ в исследованиях не были надежным

предиктором возникновения судорог после трансплантации почки, но коррелировали с нарушениями развития [58]. Тогда как послеоперационная ЭЭГ может быть полезной в диагностике и определять лечебные стратегии в случаях определения причины комы: бессудорожного эпилептического статуса или энцефалопатии, а также при проведении дифференциального диагноза эпилептических и неэпилептических приступов [32]. По данным одноцентрового исследования D.H. Lorie (2008), ОССП до трансплантации почки не предсказывали рецидив приступа после трансплантации [58].

Поскольку эпилептические приступы могут провоцироваться колебаниями в крови натрия, кальция, магния и глюкозы, вне зависимости от основного заболевания, данные показатели вполне могут рассматриваться в качестве предикторов. Соответственно, рутинный контроль уровня электролитов крови в случае дисметаболических судорог, по данным R. Nardone et al. (2016), имеет решающее значение для контроля приступов и предотвращает необратимое повреждение головного мозга у пациентов [59].

Таким образом, причины острых симптоматических судорожных приступов, развивающихся у детей после ортотопической трансплантации печени, почки, весьма разнообразны. Подходы к коррекции ОССП и оценка их прогностической значимости в значительной степени зависят от патогенетиче-

Таблица 2

### Практический подход к оказанию помощи при билатеральном тонико-клоническом приступе у реципиента почки [39, 43]

#### Practical approach to the management of bilateral tonic-clonic seizure in a kidney recipient [39, 43]

Острое начало генерализованного тонико-клонического приступа	
Оценка проходимости дыхательных путей, ЧД, ЧСС	
Бензодиазепины	
Приступ остановлен	Продолжающийся приступ или рецидивирующие приступы без восстановления сознания – следовать протоколу эпилептического статуса
Устранить или исправить выявленные провокационные факторы	
Неврологический осмотр, ЭЭГ, МРТ головного мозга	
Если обследование не выявило патологии – наблюдение без противоэпилептической терапии	
Если обследование выявило патологию (ЭЭГ-эпилептическая активность или МР-структурное поражение) или произошел спонтанный рецидив приступа при наблюдении без противоэпилептической терапии – старт противосудорожной терапии	

Таблица 3

### Доза противосудорожных препаратов в зависимости от СКФ [43]

#### Anticonvulsant doses depending on GFR [43]

СКФ (мл/мин)	60–90	30–60	15–30	<15	Гемодиализ
Леветирацетам	500–1000 мг 2 р/сут	250–750 мг 2 р/сут	250–500 мг 2 р/сут	500–1000 мг 1 р/сут	Дополнительная доза 250–500 мг после диализа
Вальпроевая кислота	Без коррекции	Без коррекции	Без коррекции	Без коррекции	Коррекция требуется при высокопоточном диализе

ских механизмов. Большая часть случаев данного осложнения раннего послеоперационного периода может быть отнесена к потенциально управляемым состояниям. Вместе с тем, как удалось выяснить из проанализированной литературы, стандартизованная диагностическая тактика при ОССП в настоящее время отсутствует. Соответственно, разработка таковой представляется очень актуальной, поскольку может способствовать сокращению времени для установления диагноза и принятия решений о лечебных вмешательствах.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Мойсюк ЯГ, Ахаладзе ДГ, Цирульникова ИЕ, Силина ОВ и др. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 54–62. *Gautier SV, Tsirolnikova OM, Moysyuk YG, Akhaladze DG, Tsirolnikova IE, Silina OV et al. Liver transplantation in children: six-year experience analysis. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2014; 16 (3): 54–62. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-54-62>.
2. Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Müllhaupt B, Clavien P-A. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology*. 2015; 148 (2): 307–323. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.045.
3. Kumar SS, Mashour GA, Picton P. Neurologic Considerations and Complications Related to Liver Transplantation. *Anesthesiology*. 2018; 128 (5): 1008–1014. doi: 10.1097/ALN.0000000000002148.
4. Derle E, Kibaroglu S, Öcal R et al. Seizure as a neurologic complication after liver transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2015; 13 Suppl 1: 323–326. doi: 10.6002/ect.mesot2014.p176.
5. Patchell RA. Neurological complications of organ transplantation. *Ann Neurol*. 1994; 36 (5): 688–703. doi: 10.1002/ana.410360503.
6. Menegaux F, Keeffe EB, Andrews BT et al. Neurological complications of liver transplantation in adult versus pediatric patients. *Transplantation*. 1994; 58 (4): 447–450. doi: 10.1097/00007890-199408270-00010.
7. Lee B, Min NH, Ham SY, Na S, Kim J. Non-Convulsive Status Epilepticus following Liver Transplantation. *Korean J Crit Care Med*. 2016; 31 (1): 49–53. doi: 10.4266/kjccm.2016.31.1.49.
8. Beghi E, Carpio A, Forsgren L et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51 (4): 671–675. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
9. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475–482. doi: 10.1111/epi.12550.
10. Ameres M, Melter M, Zant R, Schilling S, Geis T. Liver transplantation during infancy: No increased rate of neurological complications. *Pediatr Transplant*. 2018; 22 (8): e13304. doi: 10.1111/petr.13304.
11. Gungor S, Kilic B, Arslan M, Selimoglu MA, Karabiber H, Yilmaz S. Early and late neurological complications of liver transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant*. 2017; 21 (3). doi: 10.1111/petr.12872.
12. Lee JJ, Lim S, Lee YS et al. Myoclonic movement after general anesthesia: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (12): e0141. doi: 10.1097/MD.00000000000010141.
13. Нарталайков МА, Салимгараев ИЗ, Пантелеев ВС и др. Рефидинг-синдром у пациентов хирургического профиля. Анализ клинических случаев. *Креативная хирургия и онкология*. 2019; (2). Accessed April 7, 2021. *Nartailakov MA, Salimgaraev IZ, Panteleev VS et al. Refeeding Syndrome in Surgical Patients. A Clinical Case Analysis. Creative surgery and oncology*. 2019; 9 (2): 118–124. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-2-118-124>.
14. Toxins and Drugs Reported to Induce Seizures. Epilepsy Foundation. Accessed April 15, 2021. <https://www.epilepsy.com/learn/professionals/resource-library/tables/toxins-and-drugs-reported-induce-seizures>.
15. Cruz RJ, DiMartini A, Akhavanheidari M et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in liver transplant patients: clinical presentation, risk factors and initial management. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012; 12 (8): 2228–2236. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04048.x.
16. Fernandez D, El-Azzabi T, Jain V et al. Neurologic Problems After Pediatric Liver Transplantation and Combined Liver and Bowel Transplantations: A Single Tertiary Centre Experience. *Transplantation*. 2010; 90: 319–324. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e5b7fc.
17. Lunardi N, Saraceni E, Boccagni P et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the Intensive Care Unit after liver transplant: a comparison of our experience with the existing literature. *Minerva Anestesiol*. 2012; 78 (7): 847–850.
18. Dohgu S, Yamauchi A, Nakagawa S et al. Nitric oxide mediates cyclosporine-induced impairment of the blood-brain barrier in cocultures of mouse brain endothelial cells and rat astrocytes. *Eur J Pharmacol*. 2004; 505 (1–3): 51–59. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.10.027.
19. Chen H, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81 (3): 412–419. doi: 10.1111/bcp.12720.
20. Рудакова ИГ, Белова ЮА, Кель НВ, Алакова МВ. Судороги, обусловленные водно-электролитным дисбалансом, и эпилепсия. Проблемы диагностики и терапии. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2014; (S1): 45–47. *Rudakova IG, Belova IA, Kel NV, Alakova MV. Sudorogi obuslovlennyye vodno-electrolitnym disbalansom i epilepsia. Problemy diagnostiki i terapii. Nevrologiya. Neiropsihiatriya. Psihosomatika*. 2014; (S1): 45–47. [In Russ, English abstract]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1S-45-47.

21. Abbasoglu O, Goldstein RM, Vodapally MS et al. Liver transplantation in hyponatremic patients with emphasis on central pontine myelinolysis. *Clin Transplant*. 1998; 12 (3): 263–269.
22. Cascales Campos P, Ramirez P, Gonzalez R et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a rare and fatal complication after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2011; 43 (6): 2237–2238. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.06.052.
23. Kim B-S, Lee S-G, Hwang S et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2007; 21 (4): 544–547. doi: 10.1111/j.1399-0012.2007.00687.x.
24. Gaynor JJ, Moon JJ, Kato T et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 877 adults who received primary orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2007; 84 (2): 155–165. doi: 10.1097/01.tp.0000269090.90068.0f.
25. Abdel Massih RC, Razonable RR. Human herpesvirus 6 infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (21): 2561–2569. doi: 10.3748/wjg.15.2561.
26. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (4): 425–437. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70040-5.
27. Ozdemir F, Ince V, Baskiran A et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Three Consecutive Liver Transplantations. *Int J Organ Transplant Med*. 2015; 6 (3): 126–130.
28. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2019; 6 (6). doi: 10.1212/NXI.0000000000000618.
29. Zivković S. Neuroimaging and neurologic complications after organ transplantation. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2007; 17 (2): 110–123. doi: 10.1111/j.1552-6569.2007.00097.x.
30. Белобородова НВ, Острова ИВ. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 121–139. Beloborodova NB, Ostrova IV. Sepsis-Associated Encephalopathy (Review). *General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 121–139. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-121-139.
31. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care*. 2013; 3 (1): 15. doi: 10.1186/2110-5820-3-15.
32. Shepard PW, St. Louis EK. Seizure Treatment in Transplant Patients. *Curr Treat Options Neurol*. 2012; 14 (4): 332–347. doi: 10.1007/s11940-012-0180-y.
33. Ismail D, Green J, Bannerman B et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in Adult Multi-Visceral Transplant patients – Cambridge University Hospital experience. *Transplantation*. 2017; 101 (6S2): S137. doi: 10.1097/01.tp.0000521492.43465.8a.
34. Дзядзько АМ, Катин МЛ, Руммо ОО и др. Централь- ный понтинный миелолиз после ортотопической трансплантации печени (два случая из практики). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 15 (1): 89–95. Dzyadzkо АМ, Katin МЛ, Rummo ОО et al. Central pontine myelinolysis after orthotopic liver transplantation (two case reports). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 15 (1): 89–95. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-89-95>.
35. Glass GA, Stankiewicz J, Mithoefer A, Freeman R, Bergethon PR. Levetiracetam for seizures after liver transplantation. *Neurology*. 2005; 64 (6): 1084–1085. doi: 10.1212/01.WNL.0000154598.03596.40.
36. Государственный реестр цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты. Accessed April 22, 2021. <http://farmcom.info/site/reestr?TnnName=%EA%E5%EF%EF%F0%E0>.
37. Государственный реестр лекарственных средств. Accessed April 22, 2021. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=33129c9c-850c-4b0d-b9bf-fae2cfd5a55c&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=33129c9c-850c-4b0d-b9bf-fae2cfd5a55c&t=).
38. Wijdicks EF, Plevak DJ, Wiesner RH, Steers JL. Causes and outcome of seizures in liver transplant recipients. *Neurology*. 1996; 47 (6): 1523–1525. doi: 10.1212/wnl.47.6.1523.
39. Chabolla DR, Wszolek ZK. Pharmacologic management of seizures in organ transplant. *Neurology*. 2006; 67 (12 Suppl 4): S34–38. doi: 10.1212/wnl.67.12\_suppl\_4.s34.
40. Epilepsy Foundation. Accessed February 1, 2021. <https://www.epilepsy.com/living-epilepsy/epilepsy-and-professional-health-care-providers/co-existing-disorders-69>.
41. Balderramo D, Prieto J, Cárdenas A, Navasa M. Hepatic encephalopathy and post-transplant hyponatremia predict early calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity after liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2011; 24 (8): 812–819. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01280.x.
42. Wu S-Y, Chen T-W, Feng A-C, Fan H-L, Hsieh C-B, Chung K-P. Comprehensive risk assessment for early neurologic complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (24): 5548–5557. doi: 10.3748/wjg.v22.i24.5548.
43. Sawhney H, Gill SS. Renal transplant recipient seizure practical management. *World J Nephrol*. 2020; 9 (1): 1–8. doi: 10.5527/wjn.v9.i1.1.
44. Pochineni V, Rondon-Berrios H. Electrolyte and Acid-Base Disorders in the Renal Transplant Recipient. *Front Med*. 2018; 5. doi: 10.3389/fmed.2018.00261.
45. Meena P, Bhargava V, Rana D, Bhalla A, Gupta A. An Approach to Neurological Disorders in a Kidney Transplant Recipient. *Kidney 360*. 2020; 1 (8): 837–844. doi: 10.34067/KID.0002052020.
46. Barras P, Siclari F, Hügli O, Rossetti AO, Lamy O, Novy J. A potential role of hypophosphatemia for diagnosing convulsive seizures: A case-control study. *Epilepsia*. 2019; 60 (8): 1580–1585. doi: 10.1111/epi.16090.
47. Giussani A, Ardissino G, Belingheri M et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after kidney transplantation in pediatric recipients: Two cases. *Pediatr Transplant*. 2016; 20 (1): 68–71. doi: 10.1111/petr.12640.

48. Medeni SS, Namdaroglu S, Cetintepe T et al. An adult case of atypical hemolytic uremic syndrome presented with posterior reversible encephalopathy syndrome: Successful response to late-onset eculizumab treatment. *Hematol Rep.* 2018; 10 (3). doi: 10.4081/hr.2018.7553.
49. Haughey D, Narsipur SS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome After Renal Transplant: A Simple Solution for a Complicated Patient. *Case Rep Nephrol Dial.* 2014; 5 (1): 20–25. doi: 10.1159/000366554.
50. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J.* 2001; 77 (903): 24–28. doi: 10.1136/pmj.77.903.24.
51. Bhandari B, Komanduri S. Dialysis Disequilibrium Syndrome. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2021. Accessed April 16, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559018/>.
52. Uremic Encephalopathy: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. Published online April 3, 2021. Accessed April 22, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/239191-overview>.
53. Uremic Encephalopathy. Epilepsy Foundation. Accessed April 22, 2021. <https://www.epilepsy.com/living-epilepsy/epilepsy-and/professional-health-care-providers/co-existing-disorders/renal-disorders/uremic-encephalopathy>.
54. Doorenbos CJ, Bosma RJ, Lamberts PJ. Use of urea containing dialysate to avoid disequilibrium syndrome, enabling intensive dialysis treatment of a diabetic patient with renal failure and severe metformin induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 2001; 16 (6): 1303–1304. doi: 10.1093/ndt/16.6.1303.
55. Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2019; 12: 69–77. doi: 10.2147/IJNRD.S165925.
56. Hughes JR. Correlations between EEG and chemical changes in uremia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980; 48 (5): 583–594. doi: 10.1016/0013-4694(80)90293-x.
57. Gadewar P, Acharya S, Khairkar P, Shukla S, Mahajan SN. Dynamics of electroencephalogram (EEG) in different stages of chronic kidney disease. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2015; 9 (3): OC25–27. doi: 10.7860/JCDR/2015/11257.5705.
58. Hamiwka LD, Midgley JP, Hamiwka LA. Seizures in children after kidney transplantation: has the risk changed and can we predict who is at greatest risk? *Pediatr Transplant.* 2008; 12 (5): 527–530. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00813.x.
59. Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol Seoul Korea.* 2016; 12 (1): 21–33. doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.21.

Статья поступила в редакцию 22.04.2021 г.  
The article was submitted to the journal on 22.04.2021