

# ВЫРАЖЕННОСТЬ ТРЕВОЖНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С УРОДИНАМИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И ЭПИЛЕПТИФОРМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА И НИКОТИНАМИДА

Т. Н. Муратова

*Университетская клиника Одесского национального медицинского университета, Валеховский пер., 2, г.Одесса, 65082, Украина,  
e-mail: godlevsky@odmu.edu.ua*

## Аннотация

Целью работы было повышение эффективности лечения пациентов с нейрогенным мочевым пузырем. Обследовали 95 детей (43 девочки и 52 мальчика) в возрасте 5–11 лет с нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря, развивающимися по гиперактивному типу. 30 детей получали традиционное лечение. 32 пациентам проводили лечение с применением леветирацетама (ЛВР, шесть недель, суточная доза 1500–2000 мг). 33 ребенка получали ЛВР и никотинамид (дважды в сутки по 10 мг). Все пациенты получали М-холинолитик дриптан. До и через неделю после лечения исследовали тревожность, проводили урофлоуметрию.

Полученные результаты показали, что у 15,8% детей с легкими (до 10 баллов) нарушениями уродинамики отмечался высокий индекс тревожности (ИТ). При средней (11–20 баллов) и тяжелой (более 21 балла) степени уродинамических нарушений высокий ИТ отмечался соответственно у 37,8% у 65,0% пациентов. У детей с высоким ИТ возрастало время задержки мочевого пузыря на 32,5% ( $P<0,05$ ), максимальная и средняя скорость тока мочи были меньшими на 18,7% ( $P<0,05$ ) и на 23,7% ( $P<0,05$ ), а время достижения максимальной скорости было большим на 32,5% ( $P<0,05$ ). Общая продолжительность мочеиспускания превышала контрольные значения на 47,3% ( $P<0,05$ ), а объем выделенной мочи уменьшался на 28,5% ( $P<0,05$ ). После традиционного лечения средняя скорость тока мочи и ее объем оставались меньшими (на 17,6% и 12,7%) ( $P<0,05$ ), общая продолжительность мочеиспускания – большей на 21,0% ( $P<0,05$ ). После лечения с применением ЛВР время задержки мочеиспускания и время достижения максимальной скорости тока мочи превышали таковые в контроле на 18,5% ( $P<0,05$ ) и на 21,5% ( $P<0,05$ ), а показатели средней скорости тока мочи и общего объема выделенной мочи были меньшими соответственно на 21,1% ( $P<0,05$ ) и на 16,8% ( $P<0,05$ ). Применение ЛВР в сочетании с никотинамидом нормализовало урофлоуметрические показатели ( $P>0,05$ ).

Сделан вывод о том, что выраженность нейрогенных уродинамических нарушений имеет прямую линейную зависимость от выраженности тревожности пациентов. ЛВР в сочетании с никотинамидом оказывает потенцированный корригирующий эффект.

**Ключевые слова:** нейрогенный мочевой пузырь, тревожность, уродинамика, леветирацетам, никотинамид

Поступило в редакцию: 29.06.2014      Опубликовано: 03.10.2014



Это произведение доступно по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная. Чтобы увидеть копию этой лицензии, посетите <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## 1. Введение

Нарушения мочевого пузыря в детском возрасте от 4 до 15 лет весьма распространены и встречаются у 30% детей [Аляев, Григорян, Гаджиева, 2006, с. 17; Neveus et al., 2007]. В возрасте 5 лет нейрогенные нарушения наблюдаются у 15–20%, а к моменту поступления в школу у 7–12% детей [Вишневский, Лоран, Вишневский, 2001, с. 50; Собчик, 2000, с. 20]. Причем, у 30–50% детей с данной патологией в структурах мозга регистрируются ЭЭГ-эпилептиформные проявления [Аляев, Григорян, Гаджиева, 2006, с. 27; Neveus et al., 2007]. Уродинамика нижних мочевыводящих путей в детском возрасте в значительной мере определяется особенностями психоэмоционального состояния ребенка, его личностными особенностями восприятия действия факторов внешней среды [Neveus et al., 2007]. Представляет интерес исследование зависимости уровня тревожности и характеристик уродинамики нижних мочевыводящих путей [Аляев, Григорян, Гаджиева, 2006, с. 27; Антропов, 1998; Neveus et al., 2007]. До последнего времени не проводилось комплексных исследований выраженности тревожности, уродинамических нарушений у детей с ЭЭГ-эпилептиформными проявлениями в условиях лечения с применением антиэпилептического препарата леветирацетама (ЛВР), а также никотинамида, оказывающего комплексное, в том числе анксиолитическое действие [Bourgeois, Dodson, Ferrendelli, 1983].

Поэтому целью настоящей работы было определение выраженности тревоги у детей, страдающих проявлениями нейрогенного мочевого пузыря по гиперактивному типу и имеющих различные по своей выраженности изменения в ЭЭГ эпилептиформного характера. Дополнительной задачей исследования было определение эффективности применения леветирацетама и никотинамида в комплексном лечении пациентов с нейрогенными нарушениями мочевого пузыря.

## 2. Материалы и методы исследований

В работе обследовали 95 детей (43 девочки и 52 мальчика) в возрасте 5–11 лет (средний возраст  $9,7 \pm 1,3$  года) с нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря, развивающихся по гиперактивному типу. Все дети предъявляли жалобы на нарушения уродинамики в виде императивных позывов, недержания мочи и частое мочеиспускание в течение дневного периода времени.

Оценку клинических проявлений императивного мочеиспускания проводили по опроснику Е.Л. Вишневого и соавт. [Вишневский и др., 2001, 2005] в соответствии с которым результаты исследования выражали в баллах, которые отражали степень выраженности позыва к мочеиспусканию, недержания мочи, поллакиурию, никтурию, уменьшение среднего объема мочевого пузыря, наличие и выраженность лейкоцитурии, ночной энурез. Также регистрировали суточный ритм мочеиспусканий. При этом тяжелый характер течения заболевания определяли в том случае, когда число баллов превышало 21, непроизвольное мочеиспускание при этом регистрировалось каждую ночь или через ночь, нередко несколько раз, при среднетяжелом течении – 1 раз в неделю, при легком – 1 раз в месяц.

Всем детям проводили урологические и неврологические исследования, электроэнцефалографию, ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей. Уродинамическое исследование включало регистрацию ритма спонтанных мочеиспусканий, урофлоуметрию и ретроградную цистометрию в горизонтальном и вертикальном положении на урофлоуриметре ACS 180 Plus (MENFIS BioMed., США).

Все исследования проводили до лечения и в течение первой недели с момента его завершения. В исследование не включали пациентов с обструктивными уронефропатиями, острым воспалением нижних мочевыводящих путей, неврологическими и иммунными заболеваниями.

У большинства обследованных детей (58,9%) дисфункция мочевыводящих путей с ночным энурезом отмечалась с раннего возраста без «сухого» периода (первичный энурез), в то время как у остальных заболевание носило характер приобретенного с давностью от 2 месяцев до 3,5 лет. Перинатальные факторы (асфиксия в родах, родовая травма, недоношенность) были определены у 57 детей.

Исследование тревоги проводили до начала лечения и на седьмые сутки с момента последнего применения препаратов. В общей группе определяли выраженность тревоги в зависимости от тяжести уродинамических нарушений. В соответствии с целью исследования, по признаку одинаковой выраженности тревоги всех пациентов разделили на три группы. В первой группе было 30 детей, которым назначали традиционное лечение в соответствии с принятым протоколом. Вторая группа включала 32 пациента, которым проводили лечение с применением ЛВР (Кеппра, «ЮСБ Фарма», Бельгия). Методика применения ЛВР состояла в двукратном ежедневном приеме препарата, начиная с дозы 250 (до 12 лет) и 500 (старше 12 лет) мг на один прием и постепенно увеличивая дозировку препарата до 1500–2000 мг два раза в сутки [Incesik et al., 2012]. При определении индивидуальной дозы препарата исходили из рекомендации применения у детей более высоких доз – до 60 мг/кг/день и более ввиду высокого метаболизма [Incesik et al., 2012]. Длительность лечения составила один месяц. Во всех случаях у пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата, хотя у двоих детей отмечалась повышенная утомляемость, сонливость и еще у двоих – снижение аппетита. Пациенты третьей группы (33 ребенка) получали леветирацетам и никотинамид. Никотинамид (5,0% раствор) применяли по 10,0 мг в 2 раза в сутки в/м, придерживаясь рекомендаций, ограничивающих общую суточную дозу препарата у детей в зависимости от возраста [De Smedt et al., 2007]. Никотинамид назначали последние две недели с начала месячного курса применения леветирацетама. Все пациенты получали также М-холинолитик дриптан из расчета 2,5 мг, три раза в сутки.

С целью определения психоэмоционального состояния ребенка применяли тест Р.Тэммл, М.Дорки, В.Амен [Дерманова, 2002, с. 40–63; Собчик, 2000, с. 127]. При этом определяли индекс тревожности, который рассчитывали в % как соотношение числа эмоционально негативных выборов (печальное лицо) к общему числу рисунков. В зависимости от величины ИТ всех пациентов распределяли на группы: высокий уровень тревожности – ИТ >50%; средний уровень тревожности – ИТ от 20 до 50% и низкий уровень тревожности – ИТ от 0 до 20% [Дерманова, 2002, с. 40–63].

Полученные результаты обрабатывали статистически с применением общепринятых в медико-биологических исследованиях критериев оценки различий между группами.

### 3. Результаты исследований

У детей, которые демонстрировали легкие (до 10 баллов) по своей выраженности нарушения уродинамики высокий индекс тревожности (ИТ) отмечался у 15,8% обследованных пациентов (Табл. 1). Еще у 34,2% этой же группы регистрировался средний уровень тревожности и у половины детей тревожность имела слабую степень выраженности.

В то же время у пациентов, у которых уродинамические нарушения носили среднюю степень выраженности (11–20 баллов) высокий уровень тревожности отмечался у 37,8% больных, средний – у 45,9% и у 16,2% пациентов тревожность имела низкую степень выраженности (табл. 1).

Таблица 1. Показатели тревожности, определенные в тесте Телла, Дорки, Амена

Показатели тревожности	Тяжесть уродинамических нарушений		
	Легкая (n=38)	Средняя (n=37)	Тяжелая (n=20)
Высокий ИТ, > 50%	6	14	13
Средний ИТ, 20-50%	13	17	5
Низкий ИТ, <20%	19	6	2

В подгруппе пациентов, у которых регистрировались тяжелые проявления уродинамических нарушений (более 21 балла) высокий уровень тревожности регистрировался у большинства пациентов (65,0%). Средний уровень тревожности отмечался у 25,0% и только у 10,0% пациентов этой группы имел место низкий уровень тревожности.

Регрессионная модель динамики пациентов с высоким уровнем тревожности приведена на рис. 1. Высокое значение коэффициента аппроксимации  $R^2$  свидетельствует об удовлетворительном описании с помощью линейного регрессионного уравнения выраженности тревожности в группах детей с различной тяжестью уродинамических нарушений.

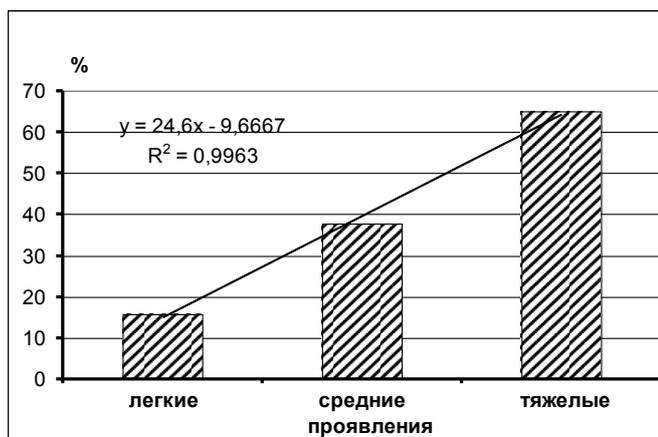


Рис. 1. Динамика числа пациентов с высоким уровнем тревожности (тест Телла, Дорки, Амена) в группах с различной выраженностью уродинамических нарушений. Обозначения: по оси абсцисс – группы пациентов с разной тяжестью проявлений уродинамических нарушений; по оси ординат – число пациентов с высоким уровнем тревожности в % по отношению к числу пациентов в группе.

У детей с высоким уровнем тревоги отмечено увеличение времени задержки мочевыведения, которое превышало показатель в контроле на 32,5% ( $P < 0,05$ ) (рис. 2). Причем, в группе с легкими проявлениями тревожности указанный показатель был большим, чем в контроле (на 17,6%) ( $P < 0,05$ ) и одновременно меньшим, чем у пациентов с высоким уровнем тревожности ( $P < 0,05$ ). Максимальная скорость тока мочи была меньшей, чем в контроле в группе с высоким уровнем тревожности на 18,7% ( $P < 0,05$ ), в то время как в группе с легким уровнем тревожности отличия составили 9,8% ( $P > 0,05$ ). Средняя скорость тока мочи в обеих группах была меньшей, чем в контроле – соответственно на 23,7% и на 17,6% ( $P < 0,05$ ). Время достижения максимальной скорости тока мочи у детей с высоким уровнем тревожности было большим в сравнении с показателем в группе контроля на 32,5% ( $P < 0,05$ ) и превышало таковой в группе детей с низкой степенью тревожности на 17,6% ( $P < 0,05$ ). Общая продолжительность мочевыведения в группе с высоким уровнем тревожности превышала контрольные значения на 47,3% ( $P < 0,05$ ), а также на 29,2% – показатель в группе с низкой тревожностью ( $P < 0,05$ ).

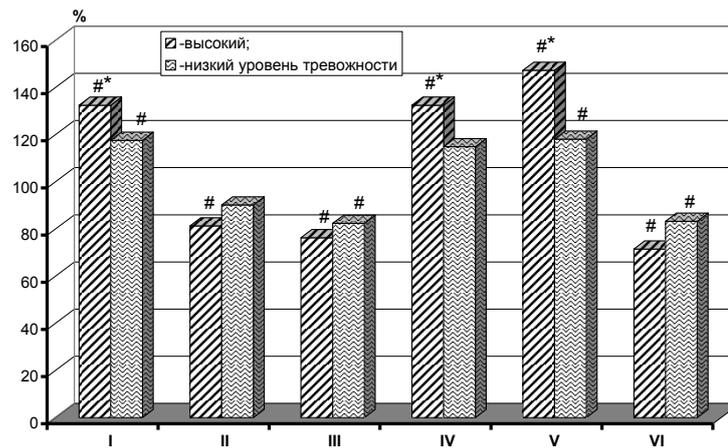


Рис. 2. Показатели урофлоуметрии у детей с различным уровнем тревожности. Обозначения: по оси абсцисс: I- время задержки мочеиспускания; II- максимальная скорость тока мочи; III- средняя скорость тока мочи; IV- время мочеиспускания; V- время мочеиспускания; VI- объем выведенной мочи. По оси ординат – величина исследуемого показателя в % по отношению к таковой у практически здоровых детей (100%). # –  $P < 0,05$  – в сравнении с показателем в группе контроля; \* –  $P < 0,05$  в сравнении с показателем в группе детей с низким уровнем тревожности (ANOVA+ Newman-Keuls тест).

Причем данный показатель у пациентов с низкой тревожностью превышал таковой в группе контроля (на 18,1%,  $P < 0,05$ ). Объем выведенной мочи в обеих группах был меньше, чем в контроле – соответственно на 28,5% и на 16,7% ( $P < 0,05$ ) (рис. 2).

По окончании традиционного лечения пациентов время задержки мочеиспускания незначительно (на 3,4%) превышало таковое в группе контроля ( $P > 0,05$ ) (рис. 3). Максимальная скорость тока мочи была меньше на 12,3% ( $P > 0,05$ ), в то время как средняя скорость тока была меньше на 17,6% ( $P < 0,05$ ) в сравнении с контролем. Время достижения максимальной скорости тока мочи превышало таковое в контроле на 13,7% ( $P > 0,05$ ), а общая продолжительность мочеиспускания была больше, чем в контроле на 21,0% ( $P < 0,05$ ). Также меньшим в сравнении с контролем был общий объем выделенной мочи (на 12,7%,  $P < 0,05$ ) (рис. 3).

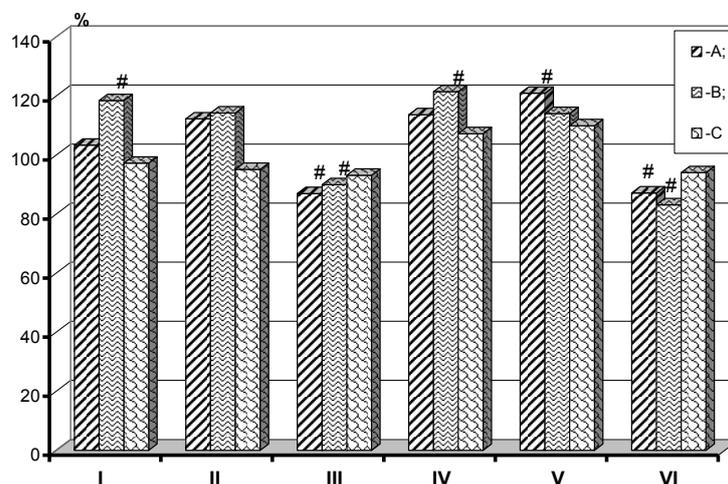


Рис. 3. Показатели урофлоуметрии у детей с высоким уровнем тревожности в различных условиях лечения. Обозначения: те же, что на Рис. 2. А- традиционное лечение, В- ЛБР; С- ЛБР+ никотинамид. # –  $P < 0,05$  – в сравнении с показателем в группе контроля (ANOVA+ Newman-Keuls тест).

В подгруппе пациентов, которым применяли ЛБР отмечалась коррекция показателя максимальной скорости тока мочи, который был более высокими, чем в контроле на 14,3% ( $P > 0,05$ ). При этом время задержки мочеиспускания и время достижения максимальной скорости тока мочи превышали таковые в контроле соответственно на 18,5% и на 21,5% ( $P < 0,05$ ), а показатели средней скорости тока мочи и общего объема выделенной мочи были меньше соответственно на 21,1% и на 16,8% ( $P < 0,05$ ) (рис. 3).

В условиях лечения с помощью ЛБР в сочетании с никотинамидом и традиционным лечением, включавшем применение дриптана, все исследуемые урофлоуметрические показатели не имели достоверных отличий в сравнении с таковыми в группе контроля ( $P > 0,05$ ) (рис. 3).

#### 4. Обсуждение

Таким образом, полученные результаты показывают, что уровень тревожности, который определяли у детей с синдромом нейрогенного мочевого пузыря с помощью теста Тэммл Р., Дорки М., Амен В. имел линейную прямую зависимость от тяжести уродинамических нарушений. Так, при высоком уровне тревожности у детей с наличием ЭЭГ эпилептиформных проявлений отмечались нарушения практически всех показателей, которые определялись с помощью урофлоуметрии, в то время как при низком уровне тревожности изменения отмечались только в отношении четырех из шести урофлоуметрических показателей. При этом такие показатели как время задержки мочеиспускания, время достижения максимальной скорости тока мочи, а также общее время мочеиспускания были устойчивы к коррекции и превышали соответствующие показатели, отмечавшиеся у детей с низким уровнем тревожности.

Учитывая выявленную зависимость тревожности и степени нарушения уродинамики, приведенные результаты могут свидетельствовать о центральном характере механизмов, обеспечивающих патогенез проявлений нейрогенного мочевого пузыря [De Smedt et al., 2007; Leung, 2010]. Причем, реализация подобных механизмов, по-видимому, обеспечивает изменение функциональной активности центров парасимпатической регуляции деятельности детрузора, поскольку применение ЛВР обеспечивает комплексный эффект, связанный как с изменением баланса нейромедиаторных систем, так и повышением энергообеспечения нервной ткани.

Приведенные результаты также показывают высокую эффективность применения ЛВР на фоне применения никотинамида. Следует подчеркнуть, что если на фоне самостоятельного применения ЛВР нормализовались максимальная скорость тока мочи и общее время мочеиспускания, в то время как сочетанное применение ЛВР и никотинамида купировало нарушения всех выявляемых с помощью урофлоуметрии нарушений.

Потенцирование эффектов препаратов может быть связано с тем, что никотинамид увеличивает экспрессию генов, кодирующих белки-компоненты калиевых и натриевых вольт-зависимых каналов, а также кальциевых потенциал-активируемых каналов нейрональной мембраны [Anderson et al., 2013]. При этом следует подчеркнуть, что увеличение функциональной активности калиевых каналов сопровождается уменьшением нейрональной возбудимости [Leung, 2010]. Экспрессия гликопротеина 2В (SV2В) синаптических везикул специфически увеличивается под влиянием никотинамида у крыс с черепно-мозговой травмой и данный гликопротеин (снижение уровня) играет существенную роль в возникновении эпилептогенного возбуждения [Janz et al., 1999; Feng et al., 2009]. Следует подчеркнуть, что SV2А регулирует пресинаптические кальциевые каналы и был идентифицирован в качестве мишени действия антиэпилептических препаратов, в частности леветирацетама [Janz et al., 1999; Wan et al., 2010].

#### Выводы

1. Низкая тревожность детей обуславливает благоприятную динамику показателей урофлоуграммы, в то время как высокая степень тревожности сопровождается противоположным характером изменений уродинамики нижних мочевыводящих путей у детей с нейрогенным мочевым пузырем и наличием эпилептиформных нарушений в ЭЭГ.

2. Применение леветирацетама в сочетании с никотинамидом обеспечивает потенцированный лечебный эффект в отношении уродинамических нарушений.

#### Литература

- Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтерра, 2006. 208 с.
- Антропов Ю.Ф. Психосоматические расстройства у детей и подростков // Рос. психiatr. журн. 1998. №3. С. 63–70.
- Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Л. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: Терра, 2001. 96 с.
- Вишневский Е.Л., Казанская И.В., Игнатьев Р.О., Гусева Н.Б. Эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей дриптаном // Врачебное сословие. 2005. №4-5. С.32-35.
- Дерманова И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития. СПб.: Речь, 2002. 176 с.
- Собчик А.Н. Введение в психологию индивидуальности. Теория и практика психодиагностики. М.: ИПИ, 1999-2000. 589с.
- Anderson G.D., Peterson T.C., Farin F.M. et al. The effect of nicotinamide on gene expression in a traumatic brain injury model// Front. Neurosci., 26 February 2013. DOI: 10.3389/fnins.2013.00021.
- Bourgeois B.F.D., Dodson W.E., Ferrendelli J.A. Potentiation of the antiepileptic activity of phenobarbital by nicotinamide // Epilepsia. 1983. Vol. 24(2). P. 238-244.
- Incecik F., Herguner M.O., Altunbasak S. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children // J. Pediatr. Neurosci. 2012. №7 (1). P. 19-22.
- De Smedt T., Raedt R., Vonck K., and Boon, P. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data// CNS Drug Rev. 2007. №13. P. 3–56.
- Janz R., Goda Y., Geppert M., Missler M., and Sudhof T.C. SV2A and SV2B function as redundant Ca<sup>2+</sup> regulators in neurotransmitter release// Neuron. 1999. Vol.24. P. 1003–1016.
- Feng G., Xiao F., Lu Y. et al. Down-regulation synaptic vesicle protein 2A in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy// J. Mol. Neurosci. 2009. Vol. 39. P. 354–359.

Leung Y.M. Voltage-gated K<sup>+</sup> channel modulators as neuroprotective agents// *Life Sci.* 2010. Vol. 86. P. 775–780.

Neveus T., von Gontard A., Hoebeke P. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents. Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society// *Neurourol. Urodyn.* 2007. Vol 26, №1. P.90-102.

Wan Q.F., Zhou Z.Y., Thakur P. et al. SV2 acts via presynaptic calcium to regulate neurotransmitter release// *Neuron.* 2010. Vol.66. P. 884–895.

## ANXIETY IN PATIENTS WITH URODYNAMIC AND EPILEPTIFORM DISTURBANCES AND THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT WITH LEVETIRACETAM AND NICOTINAMIDE

T. N. Muratova

University Clinic, Odessa National Medical University, Valehovskiy Lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine,  
e-mail: godlevsky@odmu.edu.ua

### Abstract

The aim of research was confined to heightening of the effectiveness of treatment of patients suffered from neurogenic bladder manifestations. 95 children have been observed (43 girls and 52 boys) 5–11 years old who have neurogenic dysfunctions of bladder with the hyperactive symptomatology. 30 children have been treated traditionally. The levetiracetam (LVR, six weeks of daily dosage of 1500–2000 mg) was given to 32 patients, and 33 patients were treated with complex usage of LVR and nicotinamide (10 mg twice per day). All patients were also treated with M-cholinolytic driptan. Before treatment and on the 7th day after its cessation the anxiety and urofloumetric data were determined. The high index of anxiety (IA) was observed in 15,8% of patients with light symptoms of urodynamic disturbances (up to 10 balls score). Middle level of disturbances (11–20 balls) and severe one (more than 21 balls) was in correspondence with high IA in 37,8% and 65,0% patients. In patients with high IA urofloumetrically the prolongation of the voiding time (by 32,5%,  $P<0,05$ ), decreasing of maximal and average flow rate by 18,7% ( $P<0,05$ ) and 23,7% ( $P<0,05$ ) correspondently along with the increasing of the time to maximal flow by 32,5% ( $P<0,05$ ) have been seen. Flow time exceeded control value by 47,3% ( $P<0,05$ ), while voided volume decreased by 28,5% ( $P<0,05$ ). After traditional treatment average flow rate as well as voided volume continued to be diminished (by 17,6% and by 12,7%) ( $P<0,05$ ), while flow time was greater by 21,0% ( $P<0,05$ ). In patients treated with LVR voiding time and time to maximal flow were bigger when compared with control ones by 18,5% ( $P<0,05$ ) and by 21,5% ( $P<0,05$ ), while average flow rate and voided volume were less by 21,1% ( $P<0,05$ ) and by 16,8% ( $P<0,05$ ) correspondently. Combined usage of LVR and nicotinamide normalized the urofloumetric parameters ( $P>0,05$ ). Severity of the neurogenic urodynamic disturbances has linear direct dependence upon the severity of anxiety. LVR and nicotinamide caused the potentiated therapeutic effect.

**Keywords:** neurogenic bladder, anxiety, urodynamics, levetiracetam, nicotinamide

Submitted: 29.06.2014 Published: 03.10.2014



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

### References

- Aljaev Ju.G., Grigorjan V.A., Gadzhieva Z.K. (2006) Rastrojstva mocheispuskanija [Urinary Disorders]. M.: Litterra, 2006. 208 p. (in Russian)
- Antropov Ju.F. (1998) Psihosomaticheskie rasstrojstva u detej i podrostkov [Psychosomatic Disorders in Children and Adolescents] // *Ros. psihiatr. zhurn.* 1998. No. 3. pp. 63–70. (in Russian)
- Vishnevskij E.L., Loran O.B., Vishnevskij A.L. (2001) Klinicheskaja ocenka rasstrojstv mocheispuskanija [Clinical Evaluation of Urinary Disorders]. M.: Terra, 2001. 96 p. (in Russian)
- Vishnevskij E.L., Kazanskaja I.V., Ignat'ev R.O., Guseva N.B. (2005) Jefferektivnost' lechenija giperaktivnogo mochevogo puzyrja u detej driptanom [The Effectiveness of the Treatment of Overactive Bladder in Children by Driptanom] // *Vrachebnoe soslovie.* 2005. No. 4-5. pp.32-35. (in Russian)
- Dermanova I.B. (2002) Diagnostika jemocional'no-nravstvennogo razvitija [Diagnosis Emotional and Moral Development]. SPb.: Rech', 2002. 176 p. (in Russian)
- Sobchik A.N. (1999-2000) Vvedenie v psihologiju individual'nosti. Teorija i praktika psihodiagnostiki [Introduction to the Psychology of Personality. Theory and Practice of Psycho-Diagnostics]. M.: IPP, 1999-2000. 589 p. (in Russian)
- Anderson G.D., Peterson T.C., Farin F.M. et al. (2012) The effect of nicotinamide on gene expression in a traumatic brain injury model // *Front. Neurosci.*, 26 February 2013. DOI: 10.3389/fnins.2013.00021.
- Bourgeois B.F.D., Dodson W.E., Ferrendelli J.A. (1983) Potentiation of the antiepileptic activity of phenobarbital by nicotinamide // *Epilepsia.* Vol. 24(2). P. 238-244.
- Incecik F., Herguner M.O., Altunbasak S. (2012) The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children // *J. Pediatr. Neurosci.* No. 7 (1). P. 19-22.
- De Smedt T., Raedt R., Vonck K., and Boon, P. (2007) Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data// *CNS Drug Rev.* №13. P. 3–56.

- Janz R., Goda Y., Geppert M., Missler M., and Sudhof T.C. (1999) SV2A and SV2B function as redundant Ca<sup>2+</sup> regulators in neurotransmitter release// *Neuron*. Vol.24. P. 1003–1016.
- Feng G., Xiao F., Lu Y. et al. (2009) Down-regulation synaptic vesicle protein 2A in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy// *J. Mol. Neurosci*. Vol. 39. P. 354–359.
- Leung Y.M. (2010) Voltage-gated K<sup>+</sup> channel modulators as neuroprotective agents// *Life Sci*. Vol. 86. P. 775–780.
- Neveus T., von Gontard A., Hoebeke P. et al. (2007) The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents. Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society// *Neurol. Urolyn.* Vol 26, №1. P.90-102.
- Wan Q.F., Zhou Z.Y., Thakur P. et al. (2010) SV2 acts via presynaptic calcium to regulate neurotransmitter release// *Neuron*. Vol.66. P. 884–895.