

Современные подходы к диагностике и лечению синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы)

К.Ю. Мухин^{1, 2}, О.А. Пылаева^{1, 2}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные к терапии эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм этого заболевания. К таким заболеваниям относится в том числе синдром Леннокса–Гасто – классическая энцефалопатия развития и эпилептическая с дебютом в детском возрасте, характеризующаяся резистентностью к терапии, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. У пациентов этой категории сохраняется высокая актуальность поиск новых эффективных антиэпилептических препаратов, особенно в тех случаях, когда многочисленные комбинации антиэпилептических препаратов не дают эффекта, оперативное лечение невозможно и альтернативные методы (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета) малоэффективны. Авторы представляют обзор литературы, посвященной современной дефиниции и диагностическим критериям синдрома Леннокса–Гасто, методам диагностики и лечению этой формы эпилепсии, имеющей тяжелое течение и в целом неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром Леннокса–Гасто, диагностика, лечение, антиэпилептический препарат, эффективность, переносимость, у детей и подростков, взрослых

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2023;18(4):36–43. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-36-43>

The modern approaches to the diagnostics and treatment of Lennox–Gastaut syndrome (literature review)

K. Yu. Mukhin^{1, 2}, O. A. Pylaeva^{1, 2}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru

Despite significant advances made in epileptology, treatment-resistant epilepsy accounts for approximately 30 % of all forms of this disease. Such diseases include, among others, Lennox–Gastaut syndrome – a classic developmental and epileptic encephalopathy with onset in childhood, characterized by resistance to therapy, severe course and poor prognosis. For patients in this category, the search for new effective antiepileptic drugs remains highly relevant, especially in cases where numerous combinations of antiepileptic drugs do not produce an effect, surgical treatment is impossible, and alternative methods (vagus nerve stimulation and ketogenic diet) are ineffective. The authors present a review of the literature on the modern definition and diagnostic criteria of Lennox–Gastaut syndrome, diagnostic methods and treatment of this form of epilepsy, which has a severe course and a generally unfavorable prognosis.

Keywords: epilepsy, Lennox–Gastaut syndrome, diagnostics, treatment, antiepileptic drug, effectiveness, tolerability, in children and adolescents, in adults

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. The modern approaches to the diagnostics and treatment of Lennox–Gastaut syndrome (literature review). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(4):36–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-36-43>

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в терапии эпилепсии, резистентные к лечению случаи составляют примерно 30 % среди всех форм данного заболевания [3, 5, 8, 31]. У пациентов этой категории сохраняется высокую актуальность поиск новых эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП), особенно в тех случаях, когда многочисленные комбинации АЭП не дают эффекта, оперативное лечение невозможно и альтернативные методы (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета) малоэффективны. Еще один подход — рациональные комбинации существующих АЭП с супрааддитивным и синергичным эффектами. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии [3, 5, 8, 31].

К таким резистентным к лечению заболеваниям относится в том числе синдром Леннокса—Гастро (СЛГ) — классическая энцефалопатия развития и эпилептическая (ЭРЭ) с дебютом в детском возрасте, характеризующаяся резистентностью к терапии, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Лечение СЛГ представляет большие сложности в связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов, их резистентностью к терапии, возможной эволюцией клинико-электроэнцефалографической картины СЛГ с возрастом, а также возможностью спонтанной флуктуации тяжести течения заболевания [19].

Синдром Леннокса—Гастро представляет собой ЭРЭ с широким спектром этиологических факторов. Заболевание развивается в результате синхронизированной высокочастотной активности в поврежденных нейрональных сетях обоих полушарий в условиях возрастной предрасположенности у детей. СЛГ характеризуется следующими основными признаками:

- 1) множественные типы эпилептических приступов (с обязательным наличием тонических), резистентные к терапии, с дебютом до 18 лет;
- 2) когнитивные и часто поведенческие нарушения, которые могут отсутствовать в дебюте приступов;
- 3) диффузная медленная пик-волновая и генерализованная пароксизмальная быстроволновая активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [18, 45].

В соответствии с новой международной классификацией 2022 г. СЛГ включен в группу эпилептических синдромов детского возраста и относится к категории ЭРЭ [45, 47]; СЛГ может быть отнесен как к генетическим, так и к структурным формам, имеющим черты как генерализованной, так и фокальной эпилепсии [43, 44].

Синдром Леннокса—Гастро — достаточно редкая форма эпилепсии. Частота встречаемости составляет от 1–4 до 6,6 % среди всех форм эпилепсии у детей и 1–2 % среди больных всех возрастных групп [11, 22]

и возрастает до 16 % в популяции детей с умственной отсталостью и эпилепсией [35].

Синдром Леннокса—Гастро — гетерогенное и полиэтиологическое заболевание; подразделяется на случаи с установленной этиологией (чаще генетической или структурной) и неустановленной (криптогенной). Несмотря на применение всех современных методик обследования пациентов, доля случаев СЛГ с неустановленной этиологией составляет от 35 % [11] до 44 % [35].

Наиболее спорным остается принципиальный вопрос о возможности существования локальных изменений на томограмме, фокальных приступов и мультирегиональных ЭЭГ-паттернов в рамках СЛГ. С нашей точки зрения, «истинный» СЛГ является вариантом эпилептических энцефалопатий, обычно генетических или неустановленной этиологии. При обнаружении локальных структурных изменений на томограмме и фокальных приступов, даже при наличии клинико-электроэнцефалографических признаков СЛГ, правильнее говорить о структурной фокальной эпилепсии с «фенокопией» СЛГ [5, 15, 25].

«Классические» случаи СЛГ относятся к генетическим генерализованным формам эпилепсии [3, 23]. С каждым годом расширяется список генов, мутации в которых могут приводить к развитию данного заболевания. Наиболее распространенные генетические причины СЛГ — мутации в генах *GABRB3*, *STXBPI*, *FOXG1*, *ALG13*, *SCN8A*, *DNM1*, *CHD2*, а также *SCN1A* [10, 32, 37, 38, 45]. Реже могут выявляться хромосомные микроделеции, а также мутации в генах *GABBR2*, *FASN*, *RYR3* [35]; *CAC-NA1A*, *FLNA*, *GABRA1*, *GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2B*, *HDAC3*, *HNRNPU*, *IQSEC2*, *mTOR*, *NEDD4L* и *SYNGAP1* [38]. Описаны случаи СЛГ у больных синдромами Дауна, Ретта, кольцевой 20-й хромосомы [30, 45].

В основе структурных форм СЛГ лежат прежде всего нарушения кортикального развития (которые могут иметь и генетическое происхождение), перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, факотомозы, последствия перенесенных энцефалитов (чаще — герпетического) и черепно-мозговых травм [18, 23, 44]. Публикации В.А. Карлова (2019), W.T. Blume (1994; 2001), С. Juhász (2019) подчеркивают ведущую роль лобной коры (особенно дорсолатеральных отделов) в патогенезе СЛГ по механизму вторичной билатеральной синхронизации [2, 15, 26]. Однако данные случаи, с нашей точки зрения, правильнее относить к структурным фокальным эпилепсиям с «фенокопией» СЛГ.

Заболевание дебютирует в возрасте от 2 до 8 лет. Пик начала приходится на дошкольный возраст — 3–5 лет. При симптоматической форме отмечается более ранний дебют, чем при криптогенной. Примерно в 20 % случаев СЛГ трансформируется из синдрома Веста [23, 35]. До 50 % случаев ЭРЭ, синдрома инфантильных

эпилептических спазмов у больных младенческого возраста с течением времени трансформируются в СЛГ [45, 47]. Фебрильные приступы предшествуют развитию СЛГ в 10 % случаев [9].

Семиология приступов при СЛГ крайне разнообразна. Для установления диагноза СЛГ обязательно наличие тонических приступов, проявляющихся устойчивым мышечным напряжением в аксиальной и конечностной мускулатуре продолжительностью от 3 с до 2 мин; тонические приступы наиболее выражены во сне. В дополнение к тоническим приступам второй тип приступов обязателен для установления диагноза СЛГ и может включать любой другой тип приступов из следующих: атипичные абсансы, атонические, миоклонические, фокальные с нарушением сознания, генерализованные тонико-клонические, бессудорожный эпилептический статус, эпилептические спазмы [45].

С целью установления этиологии заболевания всем пациентам с СЛГ рекомендовано проведение генетических исследований последнего поколения (next generation sequencing, NGS), среди которых приоритетное значение имеют полное секвенирование экзома и, в ряде случаев, хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня [11, 32]. При отсутствии верифицированных генетических нарушений, а также при наличии у больных фокальных приступов и очаговых неврологических симптомов обязательно проведение высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии по программе эпилептологического сканирования. Фокальные кортикальные дисплазии, особенно IA типа, чрезвычайно сложно визуализируются на томограмме и могут быть причиной «структурного варианта» СЛГ [12]. Раннее выявление кандидатов на операцию и проведение хирургического лечения эпилепсии во многих случаях позволяют избавить пациентов от приступов и улучшить их когнитивные функции (Н. Holthausen и соавт., 2014).

В 1966 г. Марсельской группой были впервые опубликованы клинико-электроэнцефалографические критерии синдрома Леннокса [21], которые включали:

- 1) частые тонические приступы и абсансы типа petit mal variant;
- 2) задержку психического развития;
- 3) ЭЭГ-аномалии в межприступном периоде с псевдоритмичными диффузными медленными пик-волновыми комплексами частотой 1,5–2,0 в секунду.

В дальнейшем различными группами авторов предлагались диагностические критерии СЛГ и наиболее точные были представлены А. Beaumanoir и Ch. Dravet (1992), а затем Р. Genton и Ch. Dravet (2007). Они базируются на классической триаде Леннокса, касающейся характера приступов, когнитивных нарушений и данных ЭЭГ:

- 1) эпилептические приступы: аксиальные тонические, атонические и атипичные абсансы;
- 2) нарушения ЭЭГ: разряды диффузных медленных пик-волновых комплексов в бодрствовании (“petit mal variant”), а также пробеги быстрых ритмичных волн, медленных полиспайков и, сверх того, генерализованной быстрой активности с частотой около 10 Гц во сне;
- 3) неврологический статус: задержка психического развития в сочетании с нарушениями поведения [13, 22].

Приводим современные диагностические критерии СЛГ согласно новой международной классификации эпилептических синдромов 2022 г. [45].

Обязательные критерии

Приступы: тонические + хотя бы 1 из любого следующего типа приступов:

- атипичные абсансы;
- атонические;
- миоклонические;
- фокальные с нарушением сознания;
- генерализованные судорожные;
- неконвульсивный эпилептический статус;
- эпилептические спазмы.

ЭЭГ: генерализованные медленные пик-волновые разряды частотой <2,5 Гц (или их наличие в анамнезе на других ЭЭГ); генерализованная пароксизмальная быстроволновая активность во сне (или ее наличие в анамнезе на других ЭЭГ).

Возраст дебюта: до 18 лет.

Долгосрочный исход: резистентная к терапии эпилепсия. Интеллектуальная недостаточность от легкой до глубокой.

Настораживающие признаки

ЭЭГ: фотопароксизмальный ответ на низкочастотную ритмическую фотостимуляцию (предполагает наличие нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа).

Возраст дебюта: после 10 лет.

Критерии исключения

ЭЭГ: устойчивый фокус эпилептиформной активности без генерализованных пик-волновых разрядов.

Принципы лечения СЛГ. СЛГ, по определению, относится к наиболее тяжелым и резистентным к лечению формам эпилепсии. Как и при большинстве эпилептических энцефалопатий, в задачу лечения входит не только купирование приступов, но и уменьшение

выраженности эпилептиформной активности на ЭЭГ, которая сама по себе способствует дополнительному ухудшению когнитивных функций.

Сложности терапии СЛГ, по нашему мнению, определяют следующие факторы:

- 1) полиэтиологичность заболевания (включая генетические и структурные формы), высокая частота неустановленной этиологии;
- 2) полиморфизм приступов, как генерализованных, так и фокальных (с преобладанием генерализованных);
- 3) высочайшая частота приступов, статусное течение;
- 4) риск аггравации приступов, в том числе эпилептического статуса;
- 5) необходимость во всех случаях длительной политерапии АЭП, что приводит к сложностям лекарственного взаимодействия и риску возникновения системных побочных явлений;
- 6) персистирование приступов во взрослом возрасте; возникновение значительных сложностей курации данных пациентов неврологами, не имеющими опыта работы с детьми с СЛГ;
- 7) фармакорезистентность (обязательный критерий), определяющая скептицизм многих врачей в отношении лечения СЛГ [3–5, 8].

В лечении СЛГ в настоящее время применяются следующие методы.

Практический опыт врачей во всем мире показал, что монотерапия при СЛГ обычно неэффективна и верным терапевтическим подходом является «рациональная политерапия» (с учетом побочных эффектов, лекарственных взаимодействий и механизмов действия АЭП) [14, 42]. Лечение осуществляется применением политерапии АЭП в максимально переносимых дозах [16, 19, 28, 29]. В качестве стартовой терапии, как правило, применяется вальпроат в дозе 30–60 мг/кг/сут. В настоящее время в мире официально зарегистрированы несколько АЭП для лечения СЛГ: руфинамид, фелбамат, ламотриджин, топирамат и клобазам (приступы падений), и еще несколько АЭП применяются off-label с определенными показаниями и ограничениями (например, вальпроат, бромиды) [34]. Препараты выбора в комбинированной терапии: руфинамид, ламотриджин (3–7 мг/кг/сут), топирамат (3–10 мг/кг/сут), этосуксимид при абсансах (20–40 мг/кг/сут), леветирацетам (30–60 мг/кг/сут), перампанел при наличии фокальных приступов (4–8 мг/сут), клобазам при статусном течении приступов и миотонических падениях (или миоклонически-атонических приступах — генерализованных приступах, проявляющихся миоклоническим подергиванием, вслед за которым возникает мышечная атония с падением) (около 1 мг/кг/сут) [24, 34–36, 38]. Исходя из нашей практики, оптимальные

Методы лечения СЛГ

Медикаментозные методы (применение АЭП) [18, 22]:

- 1) базовые АЭП (возможно в монотерапии): вальпроат, топирамат, ламотриджин, фелбамат*;
- 2) дополнительные АЭП: руфинамид, сукцинимиды, зонисамид, леветирацетам, перампанел, бензодиазепины, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал;
- 3) иммуноглобулины (недостаточно);
- 4) глюкокортикостероиды (недостаточно);
- 5) тиреотропин-релизинг-гормон (недостаточно);
- 6) каннабидиол (эпидиолекс*) (вероятно эффективен);
- 7) фенфлюрамин* (эффективность изучается).

Возможна аггравация приступов (в ряде случаев) при применении клоназепама, нитразепама и габапентина, реже — карбамазепина.

Немедикаментозные методы [1, 18, 22]:

- 1) оперативное лечение при структурных формах: операции резекции и дисконнекции (эффект доказан, возможно полное излечение от эпилепсии!);
- 2) паллиативные методы с варибельной эффективностью:
 - кетогенная диета;
 - стимуляция блуждающего нерва;
 - глубокая мозговая стимуляция;
 - субпиальные насечки;
 - передняя каллозотомия.

Кроме того, с целью улучшения развития и социализации необходимы регулярные коррекционные занятия со специалистами: психиатром, психологом, логопедом, дефектологом.

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

комбинации в лечении СЛГ следующие: вальпроат + руфинамид, или ламотриджин, или топирамат; вальпроат + этосуксимид + клобазам [5].

В соответствии с рекомендациями эксперта С.Р. Panayotopoulos (2007, 2010), в лечении СЛГ и других эпилептических энцефалопатий к препаратам первого выбора относят вальпроат, ламотриджин, левитирацетам, руфинамид, топирамат (выбор АЭП в большей степени зависит от преобладающего типа эпилептических приступов). К препаратам второго выбора автор относит клобазам, клоназепам, этосуксимид, фенитоин, фелбамат. Альтернативными методами в резистентных случаях являются кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва, хирургическое лечение (при наличии показаний) [41].

В 2017 г. группой экспертов [19] был предложен алгоритм лечения СЛГ. В связи с эволюцией СЛГ с возрастом и сложностями дифференциального диагноза пациенты с клинической и ЭЭГ-картиной, имеющей черты СЛГ (даже если попытки проведения дифференциального диагноза были неуспешными), должны получать лечение, как при СЛГ, до тех пор, пока не будет доказано, что они страдают другим заболеванием, и не будет установлен точный диагноз [19]. В связи с тем, что контроль приступов при СЛГ труднодостижим, на протяжении всего заболевания, на разных возрастных этапах нужно соблюдать баланс между эффективностью и побочными эффектами, так как основной целью терапии становится не полное купирование приступов, а максимально возможное улучшение качества жизни пациентов (Е.С. Hancock, J.H. Cross, 2012). В большинстве случаев целью лечения становится максимальное уменьшение тяжести и частоты наиболее травматичных типов приступов у данного больного (Е.С. Hancock, J.H. Cross, 2012), к которым в первую очередь относятся приступы падений. У пациентов с недавно диагностированным СЛГ препаратом первого выбора в монотерапии является вальпроат, что связано с широким спектром его действия и низким потенциалом аггравации [19]. Применение вальпроата ассоциировано с риском развития гепатотоксичности и тромбоцитопении, который повышается при политерапии [38]. Но основными проблемами являются тератогенный эффект препарата и негативное влияние на репродуктивные функции, что ограничивает его применение при эпилепсии у женщин детородного возраста [19] теми ситуациями, когда вальпроат является наиболее эффективным препаратом с учетом типа приступов и формы эпилепсии [46]. Если вальпроат в монотерапии не вызывает значительного улучшения (в большинстве случаев при

СЛГ монотерапия недостаточно эффективна), рекомендованы переход на политерапию и добавление ламотриджина. Если комбинация вальпроата и ламотриджина не обеспечивает адекватный контроль приступов, рекомендовано добавление руфинамида (при этом нужно попытаться отменить вальпроат или ламотриджин). В рамках данного алгоритма руфинамид относится к препаратам первого выбора в дополнительной терапии наравне с ламотриджином (авторы рекомендуют вводить руфинамид сразу после констатации неэффективности инициальной монотерапии вальпроатом и недостаточной эффективности комбинации вальпроата и ламотриджина).

Топирамат, клобазам и фелбамат — препараты второго выбора в комбинированной терапии. При введении в политерапию нового АЭП нужно попытаться отменить один из менее эффективных препаратов, так как отсутствуют доказательства дополнительной эффективности при применении комбинации более чем из 2 АЭП. Кроме того, комбинация из нескольких АЭП значительно повышает риск развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

В дальнейшем в дополнительной терапии возможно применение левитирацетама, зонисамида и перампана (так как эти АЭП имеют широкий спектр действия), этосуксимида (может быть эффективен в лечении абсансов, но должен всегда применяться в комбинации с АЭП, эффективным в отношении тонико-клонических или тонических/атонических приступов, так как этосуксимид неэффективен в отношении приступов этого типа). Также в наиболее резистентных случаях рассматриваются возможности применения стирепентола* (в комбинации с вальпроатом и клобазамом) [19].

В соответствии с последними рекомендациями Национального института здоровья и качества клинической помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) стартовая монотерапия у детей с СЛГ начинается с вальпроата; в дополнительной терапии у детей, подростков и взрослых применяется ламотриджин (возможно применение также в монотерапии), далее — клобазам, клобазам + каннабидиол*, руфинамид и топирамат. Альтернативными методами являются кетогенная диета и применение фелбамата в специализированных центрах. Отдельно выделены АЭП, которые могут в ряде случаев вызывать аггравацию при СЛГ: карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, лакосамид, фенобарбитал, прегабалин, тиагабин и вигабатрин. Следует обратить внимание на то, что в перечень АЭП, способных вызывать аггравацию при СЛГ, также включен ламотриджин [20]. J.H. Cross и соавт. (2017) также считают, что кар-

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

бамазепин, окскарбазепин, эсикарбазепина ацетат, тиагабин и фенитоин могут применяться лишь с большой осторожностью в связи с потенциальным риском аггравации приступов падений, имеющих миоклонический компонент [19]. Однако, с нашей точки зрения, у пациентов старшего детского возраста и взрослых в случае преобладания фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов возможно в комбинированной терапии применять препараты, блокирующие натриевые каналы: фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин и лакосамид [5].

По мнению R. Sankar и соавт. (2023), на основании клинического опыта руфинамид должен быть первым препаратом в дополнительной терапии, в том числе в комбинации с клобазамом, и может быть высокоэффективен в лечении тонически-атонических приступов при СЛГ [42].

Приступы падений при СЛГ наиболее опасны для пациентов и представляют чрезвычайно важную проблему, так как связаны с риском травматизации [14]. В настоящее время в лечении приступов падений доказана эффективность следующих АЭП в дополнительной терапии: руфинамид, каннабидиол, клобазам, фелбамат, фенфлюрамин, ламотриджин и топирамат [14]. Приступы падений при СЛГ сокращаются на фоне лечения от 68,3 % — при применении высоких доз клобазам до 14,8 % — при приеме топирамата [14].

Прогноз заболевания всегда очень серьезен. Полная ремиссия достигается, по данным разных авторов, от 0 до максимум 14 % случаев (М. Nikanorova и соавт., 2009, 2014) [3, 7, 32]. Необходима ранняя верификация структурных форм СЛГ с проведением, в случае возможности, радикального оперативного вмешательства: фокальной кортикальной резекции или гемисферотомии. Раннее проведение оперативного вмешательства может значительно улучшить когнитивные функции пациентов и качество жизни семьи (Н. Holthausen и соавт., 2013) [12].

Особенности лечения СЛГ в разные возрастные периоды. СЛГ начинается обычно в детском возрасте и имеет пожизненное течение. В ряде случаев заболевание впервые начинается или диагностируется в подростковом или взрослом возрасте [27]. В других случаях клиническая картина СЛГ формируется в результате эволюции младенческих ЭРЭ. Назначение АЭП при СЛГ в разном возрасте имеет свои особенности.

Синдром Леннокса—Гасто в младенчестве. В случае трансформации СЛГ из синдрома эпилептических инфантильных спазмов или младенческих ЭРЭ может быть эффективен вигабатрин (в средней дозе 100 мг/кг/сут), особенно при структурных формах эпилепсии [4, 5, 19].

В лечении СЛГ у детей, как обсуждалось выше, применяются вальпроат (в стартовой терапии), руфинамид, топирамат, ламотриджин, этосуксимид и клобазам.

В соответствии с алгоритмом, предложенным J.H. Cross и соавт. (2017), при эволюции других форм эпилепсии (например, синдрома инфантильных спазмов) у детей раннего возраста с туберозным склерозом к терапии может быть добавлен вигабатрин в средней дозе 100 мг/кг/сут. Если пациенты уже получают вальпроат к моменту установления диагноза СЛГ, следующим этапом рекомендуется добавление к вальпроату ламотриджина, далее — введение руфинамида, и далее — действовать в соответствии с ранее предложенным общим алгоритмом.

Если пациент ранее не получал вальпроат, а получает другой АЭП к моменту установления диагноза СЛГ (чаще — леветирацетам), предлагаются введение вальпроата с постепенной отменой леветирацетама и переход к предложенной схеме.

Если пациент получает более 1 АЭП и не получает вальпроат, предлагается введение вальпроата с постепенной отменой 1 АЭП. При отсутствии улучшения, если пациент не получает ламотриджин, J.H. Cross и соавт. предлагают постепенную отмену второго АЭП и введение ламотриджина (в комбинации с вальпроатом), а далее переход к предложенной схеме [19].

Синдром Леннокса—Гасто у взрослых. Типичные клинические и ЭЭГ-характеристики СЛГ присутствуют именно в детском возрасте и со временем могут изменяться [33, 41]. Поэтому в тех случаях, когда СЛГ не диагностирован в детском возрасте, установление диагноза этого клинического синдрома у взрослых может вызывать затруднение [27, 41]. Важно отметить, что, поскольку СЛГ, как правило, начинается в детском возрасте, сохранение приступов во взрослом возрасте всегда указывает на резистентное течение эпилепсии [41]. Рефрактерность эпилептических приступов к терапии при СЛГ встречается часто: известно, что только у 10 % пациентов с СЛГ достигается ремиссия во взрослом возрасте и у 90 % формируется фармакорезистентная эпилепсия [38]. Следует учитывать, что, как правило, у этих пациентов проводились попытки терапии большинством из применяемых в настоящее время АЭП без существенного улучшения.

По данным систематического обзора D. Samanta (2021), к настоящему времени в рандомизированных контролируемых исследованиях была доказана эффективность при СЛГ, в том числе у взрослых, следующих АЭП: руфинамида, ламотриджина, топирамата, фелбамата, клобазам и каннабидиола [41].

G. Montouris и соавт. (2020) предложили алгоритм ведения взрослых пациентов с СЛГ, в соответствии с которым выделено 3 уровня терапии. На 1-м уровне препаратами первого выбора являются вальпроат, клобазам, ламотриджин, руфинамид, топирамат и каннабидиол. На 2-м уровне возможно применение АЭП второго выбора: леветирацетам, перампанел, зонисаמיד. На 3-м уровне возможно применение фелбамата, лакосамида, бриварацетам, ценобамата. Применяются реже, так как могут вызывать аггравацию приступов, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, вигабатрин. Альтернативные (нефармакологические) методы — кетогенная диета и хирургическое лечение, каллозотомия, установка вагостимулятора, глубокая стимуляция мозга. Имеет большое значение социальное обеспечение пациентов: взаи-

модействие с психиатром, психологом, социальная терапия. Авторы предлагают обязательное включение генетических исследований (секвенирования нового поколения) в план обследования взрослых [33].

В лечении СЛГ у взрослых вальпроат следует с осторожностью применять у женщин (избегать назначения вальпроата у женщин с детородным потенциалом). Возможно применение следующих АЭП: ламотриджина, руфинамида, топирамата, леветирацетам, клобазама. У взрослых пациентов с наличием фокальных приступов могут применяться перампанел (4–8 мг/сут), ламотриджин, леветирацетам, а также с осторожностью (!) окскарбазепин (20–30 мг/кг/сут), лакосамид (200–400 мг/сут), фенobarбитал (200–300 мг/сут) и фенитоин (200–300 мг/сут) [5, 33, 41].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Ермоленко Н.А., Мухин К.Ю. Диагностика и возрастная эволюция синдрома Леннокса–Гасто. Ведение пациентов в разных возрастных периодах. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2022;14(3):276–93. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124
2. Belousova E.D., Burd S.G., Ermolenko N.A., Mukhin K.Yu. Diagnostics and age-related evolution of Lennox–Gastaut syndrome. Management in diverse patient age periods. Epilepsia i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions 2022;14(3):276–93. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124
3. Карлов В.А. Эпилепсия с преобладанием приступов падения. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е изд.-е. М.: Бином, 2019. С. 221–237.
4. Karlov V.A. Epilepsy with predominant attacks of falling. In: Epilepsy in Children and Adult Women and Men. 2nd edn. Moscow: Binom, 2019. Pp. 221–237. (In Russ.)
5. Мухин К.Ю. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 176–224.
6. Mukhin K.Yu. Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic Encephalopathies and Similar Syndromes in Children. Moscow: ArtService LTD, 2011. Pp. 176–224. (In Russ.)
7. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики эпилептических синдромов, ассоциированных с тоническими приступами. Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):13–22.
8. Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Clinical, electroencephalographic and neuroimaging characteristics of epileptic syndromes with tonic seizures. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(3):13–22. (In Russ.)
9. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Клинико-электроэнцефалографическая диагностика и терапия. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (руководство для врачей). М.: Русский печатный двор, 2023. С. 146–323.
10. Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Clinical electroencephalographic diagnosis and therapy. In: Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy (guide for doctors). Moscow: Russian Printing House, 2023. Pp. 146–323. (In Russ.)
11. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(2):34–57. DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
12. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Modern approaches in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (literature review). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(2):34–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
13. Темин П.А., Никанорова М.Ю., Крапивкин А.И. и др. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М.: Можайск-Терра, 1997. С. 355–368.
14. Temin P.A., Nikanorova M.Yu., Krapivkin A.I. et al. Lennox–Gastaut syndrome. In: Diagnosis and Treatment of Epilepsy in Children. Moscow: Mozhaysk-Terra, 1997. Pp. 355–368. (In Russ.)
15. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Том 1. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с.
16. Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Vol. 1. Eds.: K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russian Printing House, 2023. 912 p. (In Russ.)
17. Aicardi J., Levy Gomes A. The Lennox–Gastaut syndrome: Clinical and electroencephalographic features. In: The Lennox–Gastaut syndrome. Eds.: E. Niedermeyer, R. Degen. N.Y., 1988. Pp. 25–46.
18. Amrutkar Ch., Riel-Romero R.M. Lennox–Gastaut syndrome. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
19. Asadi-Pooya A.A. Lennox–Gastaut syndrome: A comprehensive review. Neurol Sci 2018;39(3):403–14.
20. Bast T., Kahane P., Jayakar P. Epilepsy surgery in MRI-negative patients. In: Pediatric Epilepsy Surgery. Ed. by A. Arzimanoglou et al. 2016. Pp. 315–328.
21. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood AND Adolescence. 2nd edn. Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 1992. Pp. 307–312.
22. Besag F.M.C., Vasey M.J., Chin R.F.M. Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of Lennox–Gastaut syndrome. Expert Opin Pharmacother 2023;24(11):1249–68. DOI: 10.1080/14656566.2023.2215924
23. Blume W.T. Pathogenesis of Lennox–Gastaut syndrome: Considerations and hypotheses. Epileptic Disord 2001;3:183–96.
24. Borrelli S., El Tahry R. Therapeutic approach to Lennox–Gastaut syndrome: A systematic review. Acta Neurol Belg 2019;119(3):315–24.
25. Brigo F., Jones K., Eltze C., Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox–Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2021;4(4):CD003277. DOI: 10.1002/14651858.CD003277.pub4

18. Crespel A., Gelisse Ph., Macorig G. et al. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 6th edition with video. Paris: John Libbey Eurotext, 2019. Pp. 189–218.
19. Cross J.H., Auvin S., Falip M. et al. Expert opinion on the management of Lennox–Gastaut syndrome: Treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017;8:505. DOI: 10.3389/fneur.2017.00505
20. Epilepsies in Children, Young People and Adults. NICE Guideline, 2022. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/chapter/treating-childhood-onset-epilepsies#lennoxgastaut-syndrome>.
21. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R. et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as “petit mal variant”) or Lennox syndrome. *Epilepsia* 1966;7(2):139–79.
22. Genton P., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: *Comprehensive Epileptology*. 2nd edn. Eds.: J. Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott–Raven, 2007. Pp. 2417–2427.
23. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: *Epilepsy and Epileptic seizures*. Eds.: S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. UK: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–185.
24. Hancock E.C., Cross J.H. Treatment of Lennox–Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD003277. DOI: 10.1002/14651858.CD003277
25. Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 455–505.
26. Juhász C. Prefrontal cortex in the driving seat of epileptic networks in Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 2019;16;93(3):91, 92.
27. Kerr M., Kluger G., Philip S. Evolution and management of Lennox–Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disord* 2011;13(Suppl 1): S15–S26. DOI: 10.1684/epd.2011.0409
28. Kluger G., Glauser T., Krauss G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox–Gastaut syndrome: A long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122(3):202–8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01334.x
29. Kluger G., Bauer B. Role of rufinamide in the management of Lennox–Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(1):3–11.
30. Koutroumanidis M. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: A tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force. Paris: John Libbey Eurotext, 2018. Pp. 221–226.
31. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: Mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397P406.
32. Mastrangelo M. Lennox–Gastaut syndrome: A state of the art review. *Neuropediatrics* 2017;48(3):143–51.
33. Montouris G., Aboumatar S., Burdette D. et al. Expert opinion: Proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox–Gastaut syndrome in adult patients. *Epilepsy Behav* 2020;110:107146.
34. Montouris G.D., Wheless J.W., Glauser T.A. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 4):10–20. DOI: 10.1111/epi.12732
35. Morita D.A., Glauser T. Lennox–Gastaut Syndrome. In: *Pediatric Epilepsy*. 4rd edn. New York: Demos, 2017. Pp. 451–466.
36. Mukhin K.Yu. Lennox–Gastaut syndrome. In: *Epileptic Encephalopathies*. Paris: John Libbey, 2014. Pp. 127–158
37. Nwosu G., Reddy S.B., Riordan H.R.M., Kang J.-Q. Variable expression of GABAA receptor subunit gamma 2 mutation in a nuclear family displaying developmental and encephalopathic phenotype. *Int J Mol Sci* 2022;23:9683. DOI: 10.3390/ijms23179683
38. Ostendorf A.P., Ng Y.T. Treatment-resistant Lennox–Gastaut syndrome: Therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1131–40. DOI: 10.2147/NDT.S115996
39. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide TO Epileptic Syndromes and Their Treatment: Based on the ILAE Classifications and Practice Parameter Guidelines. 2nd edn. London: Springer, 2010. 654 p.
40. Panayotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. London: Springer, 2007. Pp. 155–184.
41. Samanta D. Management of Lennox–Gastaut syndrome beyond childhood: A comprehensive review. *Epilepsy Behav* 2021;114(Pt A): 107612. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107612
42. Sankar R., Chez M., Pina-Garza J.E. et al. Proposed anti-seizure medication combinations with rufinamide in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome: Narrative review and expert opinion. *Seizure* 2023;110:42–57. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.05.018
43. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–21.
44. Shorvon S. The causes of epilepsy. In: *Epilepsy and Epileptic seizures*. Eds.: S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. Oxford: Oxford University Press, 2013. Pp. 61–69.
45. Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1398–442.
46. Tomson T., Marson A., Boon P. et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56(7):1006–19. DOI: 10.1111/epi.13021
47. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I. et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1333–48.

ORCID авторов / ORCID of authors

K.Yu. Mukhin / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>
O.A. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 01.11.2023. **Принята к публикации:** 07.12.2023.
Article submitted: 01.11.2023. **Accepted for publication:** 07.12.2023.