

Клинико-электроэнцефалографические изменения при синдроме Леннокса–Гасто

К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»,
Россия, 143396, Москва, Троицк, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) — эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами (включая тонические аксиальные), выраженными когнитивными нарушениями, медленной активностью острая–медленная волна в интериктальном периоде на электроэнцефалографии (ЭЭГ), пробегами быстрой активности 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами и резистентностью к терапии. По классификации 1989 г. СЛГ относился к генерализованным криптогенным или симптоматическим формам эпилепсии. Согласно Проекту классификации 2001 г., СЛГ является классическим представителем группы детских эпилептических энцефалопатий. СЛГ — относительно редкая форма эпилепсии. Частота синдрома составляет от 1–4 до 6,6 % среди всех форм эпилепсии у детей. СЛГ подразделяется на криптогенный и симптоматический варианты. Последний, с нашей точки зрения, правильнее относить к симптоматической фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Причиной СЛГ могут быть нарушения кортикального развития, перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, энцефалиты, наследственные болезни метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы. При классическом криптогенном варианте СЛГ этиология остается неизвестной. Заболевание дебютирует в возрасте от 2 до 8 лет. В 20–40 % случаев СЛГ трансформируется из синдрома Веста. Полиморфизм приступов — отличительная черта СЛГ. В структуре синдрома могут сочетаться тонические приступы, эпилептические приступы падений, атипичные абсансы, генерализованные тонико-клонические приступы. Возможность существования фокальных приступов при СЛГ — предмет дискуссии.

В статье подробно представлены клинико-ЭЭГ-критерии СЛГ, семиология эпилептических приступов в структуре синдрома, подходы к диагностике и лечению. Основной акцент сделан на ЭЭГ-особенностях заболевания. Автор представляет подробный обзор современной литературы по данному вопросу и данные собственных исследований.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром Леннокса–Гасто, криптогенный, симптоматический, этиология, классификация, эпилептический приступ, электроэнцефалограмма, электроэнцефалографические критерии, диагноз, лечение

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-19-31

CLINICAL AND ENCEPHALOGRAPHIC CHANGES AT LENNOX–GASTAUT SYNDROME

K. Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, 6 Svetlaya St., Puchkovo, Troitsk, Moscow, 143396, Russia

The Lennox–Gastaut syndrome (LGS) is an epileptic encephalopathy, starting in childhood and showing in often polymorphic seizures (including tonic axial ones), severe cognitive deficits, slow activity of the acute–slow wave in the interictal period at the electroencephalography (EEG), runs of fast activity of 10–20 Hz, often associated with tonic seizures, as well as with the resistance to therapy. According to ILAE Classification of epilepsy syndromes and epilepsies 1989 LGS was referred to generalized cryptogenic or symptomatic forms of the epilepsy. According to Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy (2001) LGS is a classic representative of the group of childhood epileptic encephalopathies. LGS is a rather rare form of the epilepsy. The syndrome frequency makes from 1–4 to 6.6 % among all forms of the childhood epilepsy. LGS is subdivided into the cryptogenic and the symptomatic variants. From our point of view the latter it will be more correct to refer to the symptomatic focal epilepsy with the secondary bilateral synchrony phenomena at EEG. The LGS can be caused by cortical development defects, by perinatal encephalopathies, by brain tumors, by inherited metabolism diseases, by chromosomal anomalies, as well as by other factors. In case of the classic cryptogenic variant the etiology of the LGS remains unknown. The disease onset is at the age of 2–8 y. o. In 20–40 % of cases LGS is transformed from the West syndrome. The LGS attribute is the polymorphism of seizures. The syndrome structure can combine tonic seizures, epileptic drop seizures, atypical absences, generalized tonic-clonic seizures. Focal seizures at LGS are a matter of argument.

The article gives details on the clinical EEG criteria of LGS, the semiology of epileptic seizures in the syndrome structure, diagnostic and treatment approaches. The main accent is made on EEG peculiarities of the disease. The author presents the detailed survey of the modern literature on this matter, as well as the own research data.

Key words: epilepsy, Lennox–Gastaut syndrome, cryptogenic, symptomatic, etiology, classification, epileptic seizure, electroencephalogram, electroencephalographic criteria, diagnosis, treatment

Синдром Леннокса—Гасто (СЛГ) — эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами (включая тонические аксиальные приступы), выраженными когнитивными нарушениями, медленной активностью острая—медленная волна в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), пробегами быстрой активности 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами и резистентностью к терапии.

По классификации 1989 г. СЛГ относился к генерализованным криптогенным или симптоматическим формам эпилепсии. Согласно Проекту классификации 2001 г., СЛГ является классическим представителем группы детских эпилептических энцефалопатий [29].

СЛГ, безусловно, гетерогенное заболевание, которое представляет собой определенный клинко-ЭЭГ-симптомокомплекс различной этиологии. Дефиниция СЛГ подразумевает очень широкие и аморфные критерии заболевания, а также содержит много спорных моментов. В частности, наиболее спорным остается принципиальный вопрос о возможности существования локальных изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ), фокальных приступов и мультирегиональных ЭЭГ-паттернов в рамках СЛГ. С нашей точки зрения, истинный СЛГ является вариантом эпилептических энцефалопатий. При обнаружении локальных структурных изменений на МРТ и фокальных приступов, и даже при наличии клинко-ЭЭГ-признаков СЛГ правильнее говорить о симптоматической фокальной эпилепсии (СФЭ) с феноменом вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) [4, 18, 19].

Последние исследования с применением функциональной МРТ показали, что СЛГ является особой формой эпилепсии, при которой в патологический процесс вовлекаются многие отделы центральной нервной системы: кора, подкорковые структуры (особенно таламус), ствол мозга [55].

Симптоматика

СЛГ — относительно редкая форма эпилепсии. Частота встречаемости составляет от 1–4 до 6,6 % среди всех форм эпилепсии у детей [34]. СЛГ подразделяется на криптогенный и симптоматический варианты. Последний, с нашей точки зрения, правильнее относить к СФЭ с феноменом ВБС на ЭЭГ. В настоящее время прослеживается отчетливая тенденция в отношении СЛГ: заболеваемость (вновь диагностированные случаи) и распространенность заболевания снижаются с каждым годом [7]. Это связано отнюдь не с истинным снижением заболеваемости, а с более строгими критериями диагностики данного заболевания.

Этиологией СЛГ могут быть нарушения кортикального развития, перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, энцефалиты, наследствен-

ные болезни метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы [38]. При классическом криптогенном варианте СЛГ этиология остается неизвестной.

В 1939 г. F.A. Gibbs, E.L. Gibbs и W.G. Lennox описали на ЭЭГ медленные пик-волновые комплексы. Эту активность они отграничили от более быстрых пик-волн с частотой 3 Гц при абсансах *petit mal*, обозначив ее как *petit mal variant* [36]. В 1949 г. W.G. Lennox и J. Davis впервые представили детальное описание клинической картины эпилепсии у больных 2 различных категорий: с быстрой и медленной генерализованной пик-волновой активностью на ЭЭГ, что официально считается временем появления нового синдрома — эпилепсии с *petit mal variant* на ЭЭГ [44, 45]. В 1966 г. Марсельская группа впервые опубликовала клинко-ЭЭГ-критерии синдрома Леннокса:

- 1) частые тонические приступы и абсансы типа *petit mal variant*;
- 2) задержка психического развития;
- 3) ЭЭГ-аномалии в межприступном периоде с псевдоритмичными диффузными медленными пик-волновыми комплексами частотой 1,5–2 в секунду [33].

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. В 20–40 % случаев СЛГ трансформируется из синдрома Веста [38]. Фебрильные приступы предшествуют развитию СЛГ в 10 % случаев [10].

Наиболее точные, сжатые и простые критерии СЛГ представлены A. Beaumanoir и Ch. Dravet (1992). 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 на ЭЭГ: разряды диффузных медленных пик-волновых комплексов в бодрствовании (*petit mal variant*), пробеги быстрых ритмичных волн, медленных полиспайков, а также генерализованная быстрая активность с частотой около 10 Гц во сне;
- 3) статус: задержка психического развития в сочетании с нарушениями поведения [17].

Семиология приступов при СЛГ крайне разнообразна. Следующие виды приступов составляют клиническую картину СЛГ:

- тонические аксиальные;
- миотонические;
- атипичные абсансы;
- эпилептический статус (ЭС) малых моторных приступов;
- миоклонические;
- генерализованные судорожные;
- фокальные.

Тонические приступы составляют иктальное ядро и, по мнению большинства авторов, облигатный клинический симптом СЛГ. Выделяют следующие виды тонических приступов при СЛГ [16, 26, 56]:

1) в соответствии с вовлечением различных групп мышц:

- тонические аксиальные (с вовлечением мышц туловища);
- аксоризомелические (туловище + пояса конечностей);
- глобальные (общее напряжение мышц);

2) по клиническим проявлениям:

- тонико-вегетативные (тонико-автономные);
- тонические с автоматизмами (тонико-автоматические);
- тонико-вibratorные (с мелким клоническим компонентом);
- тонические спазмы (билатеральные тонические приступы продолжительностью не более 2 с);
- малые моторные (очень короткие тонические приступы, сопровождающиеся в основном напряжением мускулатуры лица, шеи или плечевого пояса: приоткрывание глаз, гримаса, пожимание плеч и др.).

Наиболее характерны тонические аксоризомелические приступы с вовлечением мускулатуры туловища, поясов конечностей, шеи, лица. Проявляются в виде двусторонних спазмов с внезапным кивком; наклоном туловища; приподниманием, разведением и вытягиванием рук вперед [24]. Обычно они непродолжительны (порядка 10 с) и сопровождаются полным выключением сознания. Типично возникновение тонических приступов в медленную фазу сна. Во сне они могут быть очень короткими (малые моторные), например, в виде приоткрывания глаз, потягивания, появления гримасы (напряжение лицевой мускулатуры), пожимания плеч в течение 1–2 с [4]. Глобальные тонические приступы обычно приводят к тяжелым внезапным падениям пациентов с травматизацией.

Атипичные абсансы проявляются кратковременным изменением сознания без падений и судорог. Уровень сознания флюктуирует на протяжении приступа, и в некоторых случаях больные в состоянии дать односложный ответ на вопрос или выполнять простые команды. Начало приступов и их окончание более постепенное, чем при типичных абсансах. Во время приступов возникает растерянный взгляд, гипомимия, рот полуоткрыт; отмечаются слабые подергивания лицевой мускулатуры, век, губ и короткие кивки. В структуре атипичных абсансов нередко наблюдается миоклонический или атонический компонент [1, 51]. Продолжительность приступов от 5 до 30 с; частота — многократно в сутки, особенно в период после пробуждения.

Эпилептические приступы падений при СЛГ разнообразны по механизму. По определению Междуна-

родной антиэпилептической лиги (International League Against Epilepsy — ILAE), эпилептические приступы падений обусловлены внезапным изменением мышечного тонуса, приводящим к падениям, после которых пациенты моментально поднимаются самостоятельно [16]. Согласно классическим клинко-ЭЭГ-исследованиям, выделяют следующие варианты данных приступов при СЛГ [27]:

- чисто атонические;
- миоклонически-атонические (миатонические);
- миоклонические;
- тонические.

Современные исследования с использованием полиграфической записи (синхронно ЭЭГ, видео-и электромиография) доказывают сложный характер эпилептических падений у больных СЛГ с включением как атонического, так и миоклонического компонентов [16, 25, 27]. Данный тип приступов получил название миаотонических. При этом начальный компонент падения обусловлен активным миоклонусом с вздрагиванием, приподниманием плеч и коротким неполным приседанием. За ним следует компонент негативного миоклонуса (собственно феномен атонии), который и приводит к падению пациентов. При миаотонических приступах начальный миоклонический компонент едва заметен, каскадные приседания очень короткие и создается впечатление об абсолютно внезапном падении. Упав, пациенты сразу поднимаются и продолжают прерванное действие.

Другие виды приступов встречаются при СЛГ достоверно реже. Миоклонические пароксизмы проявляются короткими мимолетными сокращениями мышц конечностей, лица или аксиальной мускулатуры. Частота их при СЛГ варьирует от 11 до 28 %, значительно преобладая при более доброкачественных криптогенных случаях [12]. Генерализованные тонико-клонические приступы без ауры встречаются в 15–56 % случаев. ГСП редко возникают при дебюте заболевания; в детском возрасте данные приступы скорее исключение, чем правило [28].

Возможность существования фокальных приступов при СЛГ — предмет дискуссии. При классическом криптогенном варианте СЛГ фокальные приступы не должны иметь место. Вместе с тем практически во всех исследованиях данный тип приступов констатируется у 5–15 % пациентов [12]. Это могут быть простые парциальные (например, гемиклонические) приступы или сложные парциальные (моторные или диалептические) пароксизмы. Унилатеральные гемиклонические приступы иногда возникают при дебюте заболевания. С нашей точки зрения, появление фокальных приступов, особенно диалептических, у больных СЛГ детского возраста исключение и требует дифференциальной диагностики с формами СФЭ с обязательным проведением высокоразрешающей

МРТ. С возрастом частота встречаемости фокальных приступов, как и генерализованных судорожных приступов, нарастает, и они наблюдаются в среднем у 16 % взрослых больных СЛГ [17].

ЭС констатируется у 75 % больных СЛГ, достигая максимума у пациентов с выраженным снижением интеллекта [17]; проявляется в 2 основных формах: статус спутанного сознания и статус тонических приступов (табл. 1) [15]. ЭС свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и может представлять непосредственную угрозу для жизни пациентов. Важно, что парентеральное введение бензодиазепинов может привести к нарастанию тонических спазмов и дыхательных нарушений. Большинство авторов рекомендуют применение кортикостероидных гормонов для купирования статуса тонических приступов при СЛГ [24].

Полиморфизм приступов — отличительная черта СЛГ. Практически во всех случаях у пациентов отмечается более 1 типа приступов, в большинстве случаев — более 2 типов. Наиболее типичны комбинации из тонических аксиальных приступов, атипичных абсансов и падений в сочетании с ЭС.

Неврологические нарушения при СЛГ неспецифичны. У всех больных отмечаются интеллектуально-мнестические расстройства различной степени выраженности. Сложности обучения в большей степени связаны не с утратой приобретенных ранее навыков, а с невозможностью усвоения нового материала.

Характер изменений при нейровизуализации зависит от формы заболевания. При криптогенном СЛГ («классические» случаи) локальные структурные нарушения отсутствуют. Вместе с тем у большинства пациентов по данным компьютерной томографии и МРТ выявляется диффузная атрофия головного мозга. В симптоматических случаях обнаруживаются очаговые поражения коры головного мозга.

Лечение

СЛГ — крайне резистентная к лечению форма 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 ухудшению когнитивных функций. Все методы лечения больных СЛГ систематизированы нами следующим образом:

1) антиэпилептические препараты:

- базовые: вальпроаты, топирамат;
- дополнительные: карбамазепин, сукцинимиды, зонисамид, леветирацетам, ламотриджин, перампанел, руфинамид, фелбамат, бензодиазепины, гидантоины, фенобарбитал, ацетазоламид;

2) другие препараты:

- кортикостероидные гормоны;
- иммуноглобулины;
- тиреотропин-рилизинг-гормон;

3) немедикаментозные методы:

- кетогенная диета;
- стимуляция блуждающего нерва;
- оперативное вмешательство: передняя каллозотомия (паллиативная операция), фокальная кортикальная резекция или гемисферотомия (при симптоматических случаях).

Лечение осуществляется с применением политерапии антиэпилептическими препаратами в максимально переносимых дозах [8, 23, 42, 43]. Исходя из нашей практики, оптимальные комбинации в лечении СЛГ — вальпроаты + топирамат + сукцинимиды или бензодиазепины (клобазам).

Прогноз заболевания всегда очень серьезен. Полная ремиссия достигается, по данным различных авторов, в 0–14 % случаев [4, 9, 10, 12, 52]. При криптогенных случаях прогноз в отношении купирования приступов и минимизации когнитив-

Таблица 1. Клинико-ЭЭГ-характеристика различных типов ЭС при СЛГ [15]

Тип ЭС	Характеристика приступов	Данные ЭЭГ
ЭС 1	Статус спутанного сознания + мышечная гипотония	Обычно генерализованная медленная пик-волновая активность
ЭС 2	ЭС 1 + миоклонические, короткие тонические приступы и эпилептические падения	Паттерн типа гипсаритмии
ЭС 3	ЭС 1 или ЭС 2 + несколько последующих продолжительных тонических приступов	Паттерн ЭС 1 или ЭС 2 + последующая диффузная быстрая активность с частотой около 10 Гц
ЭС 4	ЭС 1 или ЭС 2 + продолжительные тонико-вibratorные приступы	Паттерн ЭС 1 или ЭС 2 + пролонгированная диффузная быстрая активность с частотой около 10 Гц
ЭС 5	Выраженное нарастание интеллектуального дефицита в сочетании с повторяющимися аксиальными тоническими приступами	Усиление замедления основной активности фона, диффузная медленная пик-волновая активность, разряды активности с частотой около 10 Гц

ных нарушений существенно лучше, чем при симптоматических [21].

Изменения электроэнцефалографии при синдроме Леннокса-Гасто

ЭЭГ принадлежит важнейшая роль в диагностике СЛГ. Изменения ЭЭГ при СЛГ высокоспецифичны, хотя и не патогномоничны. Представленные в настоящем разделе ЭЭГ-критерии основаны на классификационной позиции СЛГ как эпилептической энцефалопатии. Частота нарушений ЭЭГ при СЛГ высока, достигает 60–90 % даже в межприступном периоде в состоянии бодрствования [12]. При длительной записи ЭЭГ во сне она приближается к 100 %. В наблюдении E. Niedermeyer (1969) у 1 (1,8 %) из 54 пациентов с четкими клиническими симптомами СЛГ диагноз не подтверждался при ЭЭГ-исследовании [51].

F.A. Gibbs, E.L. Gibbs и W.G. Lennox (1935–1952) впервые подразделили генерализованную пик-волновую активность на быструю (3 Гц и более) и медленную (< 3 Гц). Для описания медленной активности они предложили термин “petit mal variant”. «Пик-волновой паттерн, который медленнее, чем 3 в секунду, как истинный petit mal, но во многом напоминающий его, обозначен нами термином “petit mal variant”... Его острый горб обычно имеет продолжительность 1–10 с, а медленная волна — несколько меньше, чем 0,5 с. Оба компонента вместе формируют паттерн, повторяющийся с частотой около 2 в секунду» [37].

В настоящее время главными ЭЭГ-паттернами при СЛГ принято считать [4, 30]:

- 1) замедление основной активности фоновой записи;
- 2) диффузную медленную (2,5 Гц и менее) активность острая—медленная волна;
- 3) пробеги быстрой (10–20 Гц) активности в медленном сне.

Основная активность

Для СЛГ характерно замедление основной активности фоновой записи I–II степени по сравнению со средневозрастной нормой. J.J. Chevrie и J. Aicardi (1971) отмечали замедление основной активности в 79 % случаев больных детского возраста [22]; E. Ferlazzo et al. (2010) — в 78 % [31]. Фоновая запись значительно дезорганизована и представлена главным образом диффузными волнами медленного диапазона, а также продолженной медленной активностью острая—медленная волна. Степень замедления на ЭЭГ обычно коррелирует с интеллектуально-мнестическими нарушениями в клинике заболевания. В редких случаях СЛГ основная активность может быть в норме. E. Ferlazzo et al. (2010) отметили тенденцию к постепенному восстановлению частотных характеристик альфа-ритма у некоторых больных



Рис. 1. Диффузная медленная активность острая—медленная волна с бифронтальным и вертексным преобладанием

СЛГ во взрослом возрасте (22 % из обследованных ими пациентов) [31].

Эпилептиформная активность

Наиболее частым межприступным ЭЭГ-паттерном при СЛГ является медленная диффузная пик-волновая активность (рис. 1) [33]. Следует отметить, что термин «диффузная активность» обычно применяется к случаям ВБС на ЭЭГ в отличие от генерализованной активности (одновременное вовлечение обеих гемисфер), характерной для первично-генерализованных форм эпилепсии. В этом имеется определенное противоречие с классификацией 1989 г., определяющей СЛГ как генерализованную форму эпилепсии. Однако в современной трактовке СЛГ как эпилептической энцефалопатии термин «диффузная активность», возможно, следует признать правильным. СЛГ не относится к классическим первично-генерализованным формам эпилепсии, а эпилептиформная активность при этом заболевании у многих больных нерегулярная и с отчетливой региональной (чаще бифронтальной) акцентуацией [24, 55].

В определении ЭЭГ-паттерна правильнее говорить о медленной активности типа острая—медленная волна, а не пик—волна. В подавляющем большинстве случаев продолжительность начального паттерна составляет более 80 мс, что по определению относится к острой волне, а не к спайку. Также следует учесть, что медленная активность острая—медленная волна диагностируется на ЭЭГ лишь в том случае, когда указанные комплексы возникают регулярно с частотой менее 2,5 в секунду и продолжаются не менее 3 с [6, 46].

Медленные комплексы имеют определенную морфологию и распространение. В начале разряда появляется поверхностно отрицательная острая волна продолжительностью 100–200 мс, обычно несколько притупленная. Иногда острая волна имеет двух- или трехфазный характер. За ней следует медленная волна высокой амплитуды (300–400 мкВ) продолжительностью 350–400 мс. Частота комплексов острая—

медленная волна менее 2,5 в секунду и может составлять от 1 до 2,5 Гц. Нередко в течение одной записи или даже во время одного разряда частота комплексов существенно варьирует, при этом может «вплетаться» и быстрая диффузная активность 3–4 Гц. Данный паттерн встречается в виде единичных комплексов и продолжительной активности, нередко занимающей большую часть записи ЭЭГ. При этом столь высокая продолжительность эпилептиформной активности обычно не сопровождается какими-либо приступными феноменами или нарушением сознания. Характерна достоверно меньшая регулярность данной активности (псевдоритмичность – Н. Gastaut), более медленное начало и окончание разряда по сравнению с обычными комплексами с частотой 3 в секунду (табл. 2). У большинства пациентов с СЛГ на ЭЭГ констатируется преходящая асимметрия комплексов острая–медленная волна, как межполушарная, так и по различным отведениям. Наиболее характерно бифронтальное преобладание комплексов (до 90 % случаев) [49], достигающее в отдельных случаях весьма выраженного феномена; встречается также более редкая задняя акцентуация [51]. Комплексы имеют генерализованный билатерально-синхронный характер, хотя компьютерный анализ нередко улавливает межполушарную асинхронию, не превышающую 9–15 мс [6, 53]. Выраженная межполушарная асинхрония пик-волновых комплексов характерна для фокальных форм эпилепсии, проявляющихся на ЭЭГ феноменом ВБС.

Медленная активность острая–медленная волна редко выявляется сразу при дебюте эпилептических приступов; обычно она регистрируется лишь по мере развития заболевания. В наблюдении J.J. Chevrie и J. Aicardi (1972) средний возраст пациентов с впервые выявленными на ЭЭГ медленными пик-волновыми комплексами составлял 44,6 месяца, а средний возраст начала заболевания – 26,6 месяца [22]. По данным R.J. Hughes и V.K. Patil (2002), медленная активность острая–медленная волна возникает у больных СЛГ в более позднем возрасте: в среднем – в 8,2 года [40].

Выраженность эпилептиформной активности может существенно варьировать по дням: «Не так уж редко у одного и того же пациента в различные дни мы можем видеть почти постоянную симметричную, билатеральную, генерализованную медленную пик-волновую активность, короткие асимметричные разряды, унилатеральные, более или менее фокальные нарушения в височных отделах, и наконец, полное исчезновение этой активности» [33].

Более специфичным, хотя и менее частым ЭЭГ-паттерном при СЛГ является быстрая активность, возникающая обычно во время медленного сна. Эта активность была впервые описана F. Gibbs и E. Gibbs в 1952 г. под названием “grand mal pattern” [35]. Н. Gastaut et al. (1966) указали на неточность данного определения, так как F. Gibbs и E. Gibbs ошибочно полагали, что данная активность идентична тонической фазе генерализованного судорожного приступа [33].

Таблица 2. Различия ЭЭГ-паттернов при атипичных и типичных абсансах (собственные данные)

ЭЭГ-паттерны	Атипичные абсансы	Типичные абсансы
Характер комплексов	Острая–медленная волна	Пик–медленная волна
Частота комплексов	1–2,5 в секунду	> 2,5 в секунду
Продолжительность разрядов	Любая, нередко более 20–30 с	От 3 до 30 с
Индекс распространенности на эпохах записи	Высокий, нередко постоянный	Низкий или средний
Регулярность активности	Нерегулярная («псевдоритмичная») с более постепенным началом и окончанием разряда	Высокая (ритмичная) с внезапным началом и окончанием разряда
Преходящая асимметрия комплексов и/или бифронтальное их преобладание	Часто	Редко
Реакция комплексов на гипервентиляцию	Отсутствует	Выражена активация
Реакция на фотостимуляцию	Отсутствует	Возможна активация
Основные паттерны сна	Значительно угнетены или отсутствуют	Всегда сохранены
Основная активность фона	Замедление	Нормальна
Сознание во время появления пик-волновой активности при видео-ЭЭГ-мониторинге	Изменено или сохранно	Обычно утрачено при продолжительности разряда > 3–5 с

Н. Gastaut et al. (1966) впервые связали быструю активность с возникновением тонических приступов и предложили называть ее *recruiting rhythm*. Название “*recruiting rhythm*” авторы определили как «...ритм 20 колебаний в секунду, генерализованный на обе гемисферы, при котором амплитуда прогрессивно нарастает, а частота постепенно замедляется до 10 Гц». После окончания тонического приступа и разряда *recruiting rhythm* нередко возникают «...диффузные разряды медленных волн, соответствующих появлению автоматизмов» [33].

Позже Н. Gastaut и R. Broughton (1972) выделили 2 подтипа быстрой активности у больных СЛГ: 1) очень быстрая активность частотой 20–30 Гц, изначально низкой амплитуды с постепенным ее нарастанием до 50–100 мкВ и некоторым замедлением к окончанию разряда; 2) активность изначально более высокой амплитуды (около 100 мкВ) и меньшей частоты (в среднем 10 Гц), стабильная по мере продолжения разряда [32].

В типичных случаях быстрая активность представлена генерализованными билатерально-синхронными полиспайками с частотой 10–25 в секунду, возникающими в виде коротких интериктальных разрядов или более продолжительных пробегов, часто ассоциированных с тоническими приступами (рис. 2) [41]. Средняя продолжительность пробегов быстрой активности в наблюдении Н. Doose (2003) составила 7–8 с. Данная активность акцентирована в большинстве случаев в передних (иногда в медиальном лобном отведении) отделах головного мозга и преобладает во время медленного сна (становится более синхронизированной). При интериктальных разрядах или коротких тонических спазмах может встречаться ее разновидность — низкоамплитудная быстрая активность (*low amplitude fast activity, lafa*) [39]. Следует отметить, что региональная *lafa*, особенно возникающая в структуре периодического неритмического регионального замедления, — важный ЭЭГ-признак фокальных кортикальных дисплазий [39].



(чаще в лобных отделах) наблюдается в 1 из 3 случаев СЛГ [53]. Нет сомнения, что в данных публикациях СЛГ трактуется необоснованно широко, и большинство подобных наблюдений представляют случаи фокальной, чаще лобной, эпилепсии с феноменом ВБС. Описанная в литературе трансформация в мультифокальную эпилепсию также обычно возникает у тех пациентов, у которых под маской СЛГ мимикрирует СФЭ [54]. Частота выявления региональной эпилептиформной активности увеличивается с возрастом пациентов. Н. Doose (2003) описывает появление у взрослых пациентов единичных острых волн негативной направленности в лобных отделах, возникающих в период дремоты и I и II стадий медленного сна. С нашей точки зрения, при истинном СЛГ региональная эпилептиформная активность может сочетаться с генерализованной, но не должна возникать изолированно [25].

Е. Niedermeyer (1969) в целях изучения характера распространения и возникновения эпилептиформной активности провел исследование с погружными электродами у 5 больных СЛГ. Во всех случаях при электрокортикографии отмечалась билатерально-синхронная медленная активность острая—медленная волна с бифронтальным или битемпоральным преобладанием. Лишь у 1 пациента был констатирован изолированный фокус эпилептиформной активности в орбитофронтальной коре слева. У данного больного была выполнена частичная резекция лобной доли, но получен лишь временный эффект по урежению частоты приступов [51].

Стадии сна при СЛГ обычно достаточно дифференцированы. Сон в медленной своей фазе способствует появлению и усилению на ЭЭГ билатерально-синхронной медленной активности острая—медленная волна. По мере углубления сна данная активность может заменяться полипик-волновыми паттернами, а также пробегами диффузной быстрой активности с частотой 10–25 Гц — *recruiting rhythm* [30]. Также при углублении медленного сна диффузная эпилептиформная активность может существенно замедляться до 0,8–1,0 Гц. При этом она приобретает характерную зубовидную форму, состоящую из высокоамплитудных медленных волн дельта-диапазона с включением низкоамплитудных едва заметных спайков или острых волн, более выраженных в передне-вертексных отведениях [25]. Физиологические паттерны сна (сонные веретена, К-комплексы, вертекс-потенциалы) могут быть едва заметными или даже полностью исчезать вследствие значительного доминирования на ЭЭГ сна постоянной эпилептиформной активности [51].

Быстрый сон существенно снижает представленность эпилептиформной активности и уменьшает амплитуду паттернов. Вместе с тем выраженность региональных паттернов может усиливаться [24]. N. Amir et al. (1986) сообщили об укорочении REM-сна у 11

больных СЛГ и связали этот факт с дисфункцией стволовых структур [11].

M. Baldy-Moulinier et al. (1988) суммировали основные изменения на ЭЭГ во время сна у больных СЛГ:

- нарастание диффузных медленных комплексов острая—медленная волна в фазе медленного сна;
- нарастание индекса быстрой активности интериктально или в сочетании с тоническими приступами в фазе медленного сна;
- снижение индекса эпилептиформной активности (иктальной и интериктальной) в фазе быстрого сна;
- полное исчезновение эпилептиформной активности во сне констатируется исключительно у тех пациентов, у которых удается полностью купировать приступы [13].

Факторы, провоцирующие приступы и изменения на ЭЭГ при СЛГ, — дремота и расслабленное пассивное бодрствование. До 85 % всех приступов возникают в период дремоты или расслабленного бодрствования, и только 8 % — во время активного бодрствования. Это указывает на необходимость активного стимулирования пациентов с СЛГ, а также предостерегает от назначения препаратов, имеющих седативный эффект [24].

Гипервентиляция малоэффективна в провокации приступов, в том числе и атипичных абсансов. Кроме того, у многих пациентов данная проба просто невыполнима ввиду выраженных когнитивных нарушений. Ритмическая фотостимуляция вызывает появление эпилептиформной активности на ЭЭГ лишь в единичных случаях. В наблюдении O.N. Markand (1977) среди 83 больных СЛГ активация медленных пик-волновых комплексов при ритмической фотостимуляции отмечалась лишь у 2 пациентов, а редукция — в 9 % записей [48].

Приступная электроэнцефалография

Полиморфизм приступов при СЛГ определяет важность для клинициста анализа иктальной ЭЭГ. Кроме того, дифференцировать чисто клинически некоторые типы приступов практически нереально. Это касается прежде всего коротких тонических приступов (спазмов, малых моторных приступов) и пароксизмов падений (атонические, миоклонические, миатонические, тонические). Учитывая крайне высокий индекс эпилептиформной активности в фоновой записи, бывает очень сложно только по ЭЭГ дифференцировать иктальную активность от интериктальной. Чрезвычайное значение в этом приобретает видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна [3].

Тонические приступы на ЭЭГ начинаются обычно с короткой десинхронизации фоновой активности с уплощением — *electrodecremental event* или с появления диффузных медленных комплексов острая—медленная волна [5, 50, 53]. Далее возникает генерализованная быстрая (20–25 Гц) полиспайковая активность с прео-

бладанием в передних или вертексных отведениях. По мере развития приступа данная активность обычно претерпевает некоторые изменения: частота замедляется до 10–15 Гц, а амплитуда нарастает [50]. Разряд оканчивается внезапно или переходит в нерегулярную медленную пик-волновую активность. При тонических приступах с автоматизмами на ЭЭГ появляется быстрая полиспайковая активность в тоническую фазу и генерализованная медленная пик-волновая активность (с низкоамплитудным спайковым компонентом) во время автоматизмов (см. рис. 2) [16]. При тонико-вibratorных приступах на ЭЭГ констатируется продолжительный паттерн быстрой активности, который затем замещается ритмичными диффузными пик-волновыми комплексами (вibratorная фаза) и заканчивается диффузной медленноволновой активностью [24].

Короткие тонические спазмы или малые моторные приступы могут проявляться на ЭЭГ исключительно падением амплитуды биоэлектрической активности по типу *electrodecremental event*, что нередко пропускается врачами и требует тщательного анализа видеозаписи синхронно с данным ЭЭГ-паттерном [5]. Короткие (около 0,5 с) пробеги быстроволновой активности или падение амплитуды во время сна могут сопровождаться на видео-ЭЭГ-мониторинге внезапным кратковременным пробуждением пациентов без каких-либо других клинических феноменов, коротким эпизодом апноэ или внезапным приоткрыванием глаз с их мгновенным заведением [5]. Данные эпизоды с учетом электро-клинических признаков следует считать приступными феноменами [38, 49].

В. Yaqub (1993) при видео-ЭЭГ-мониторинге больных СЛГ описал тонические приступы с вовлечением глазных яблок, сопровождающиеся девиацией взора вверх с частым морганием. При этом на ЭЭГ регистрировалась быстрая активность с частотой 9–13 Гц, акцентированная в задних отведениях, длящаяся 5–8 с и заканчивающаяся коротким разрядом медленных пик-волн [57].

Согласно нашим наблюдениям, ЭЭГ-корреляты генерализованных тонических приступов представлены 3 основными паттернами в различных сочетаниях [5]:

- 1) быстроволновая активность по типу полиспайков (*fast activity*);
- 2) разряд диффузных медленных волн (обычно дельта-диапазона);
- 3) супрессия биоэлектрической активности головного мозга (*electrodecremental event*).

Были выявлены следующие варианты ЭЭГ-паттерна тонических приступов [5]:

- 1) быстроволновая активность — 5,3 % больных;
- 2) диффузная медленноволновая активность — 9,9 %;
- 3) диффузная медленноволновая активность + быстроволновая активность — 5,3 %;

4) диффузная очень медленная волна + быстроволновая активность + супрессия биоэлектрической активности — 40,1 %;

5) диффузный разряд полипик-волна + быстроволновая активность + супрессия биоэлектрической активности — 14,5 %;

6) супрессия биоэлектрической активности + быстроволновая активность — 24,9 %.

При миотонических приступах на ЭЭГ возникают короткие разряды нерегулярных полиспайков (мио-клонус) с последующей медленной волной (атония) в сочетании с выраженными двигательными артефактами. Реже описано появление быстрого ритма с частотой 10–20 Гц в виде пробегов (2–3 с) с последующими медленными комплексами острая-медленная волна с частотой около 2 Гц [12]. Для дифференцировки механизма эпилептического падения технически необходима запись ЭЭГ синхронно с электромиографией и видео. Полиграфическая запись показывает, что миотонические приступы нередко сопровождаются короткими эпизодами брадикардии и апноэ [24].

Атипичные абсансы проявляются на ЭЭГ нерегулярными диффузными медленными комплексами острая-медленная волна с частотой 1–2,5 Гц и продолжительностью обычно 10–30 с. При длительных разрядах ближе к их окончанию возможна потеря спайкового компонента и превращение в высокоамплитудную дельта-активность (рис. 3) [16]. В некоторых случаях отчетливо заметно региональное начало разряда с последующим возникновением билатерального диффузного разряда [14]. Отличить на ЭЭГ иктальную активность при атипичных абсансах от межприступной продолженной медленной активности острая-медленная волна практически невозможно без применения видео-ЭЭГ-мониторинга с тестированием уровня сознания пациентов. В. Yaqub (1993) сообщил о возможности появления при данных приступах генерализованной пик-волновой активности 3 Гц,

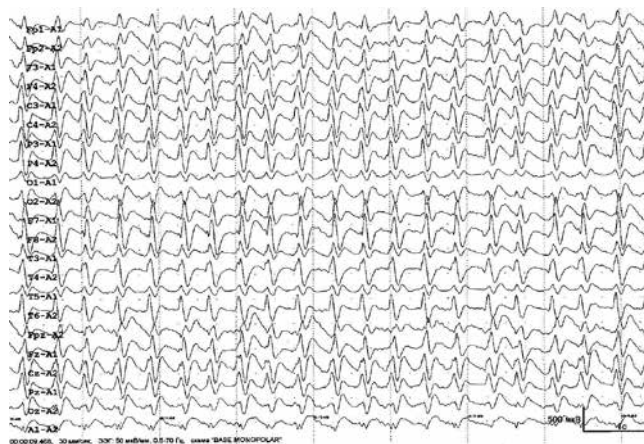


Рис. 3. ЭЭГ атипичного абсанса: регулярная диффузная активность острая-медленная волна с частотой 2 Гц

разрядов быстрых ритмов или комбинированных паттернов. Не исключено, что в последнем случае речь идет о сочетании атипичных абсансов с тоническим компонентом приступа [57].

При миоклонических приступах на ЭЭГ возникают разряды полиспайков или острых волн короткой продолжительности, обычно сопровождающихся одной или несколькими медленными волнами. Как правило, данная активность менее регулярная и синхронизированная, чем при идиопатических генерализованных формах; кроме того, нередко можно заметить региональную акцентуацию паттернов, чаще в лобных отведениях [7]. Исследование P. Bonanni et al. (2002) показало, что у больных СЛГ икctalная активность на ЭЭГ во время миоклонических приступов начинается в лобных отделах с последующим распространением (через 20 мс) на обе гемисферы [20].

Во время эпизодов ЭС ЭЭГ-картина может напоминать гипсаритмию [15]. При этом резко замедляется основная активность и регистрируется практически постоянная диффузная нерегулярная высокоамплитудная медленноволновая активность с отдельными спайками или острыми волнами [16]. Короткие тонические приступы во время статуса приводят к резкому падению амплитуды ЭЭГ (уплощение) и появлению на этом фоне диффузного паттерна lafa. Различные клинко-ЭЭГ-варианты ЭС при СЛГ представлены в табл. 3.

J.J. Chevrie и J. Aicardi (1972) провели запись ЭЭГ во время 21 приступа у 15 больных СЛГ. При этом на икctalной ЭЭГ были выявлены следующие изменения: разряды генерализованной медленной активности острая—медленная волна (10 записей), десинхронизация с появлением низкоамплитудного быстрого ритма типа lafa (5 приступов), recruiting rhythm (3 случая), пик-волновая активность с частотой

3 Гц (2 случая); в 1 случае не наблюдалось каких-либо изменений на ЭЭГ во время приступа [22].

Медленноволновая активность

Периодическое бифронтальное замедление — редкий ЭЭГ-феномен при СЛГ. Во многих случаях отмечается также периодическое региональное замедление, чаще в одном из лобных или височных отведений. E. Niedermeyer (1969) отмечал региональную медленную активность у 1/4 больных СЛГ. Продолженное региональное замедление не характерно; обычно указывает на предположительно симптоматический фокальный характер эпилепсии и нередко бывает у пациентов со структурными изменениями в мозге, например фокальными кортикальными дисплазиями [51].

Динамика электроэнцефалографических паттернов

Для клинициста важным является обнаружение ранних ЭЭГ-признаков трансформации синдрома Веста в СЛГ. Синдром Веста проявляется на ЭЭГ различными вариантами гипсаритмии. В классической работе S. Ohtahara et al. (1995) подробно изучена ступенчатая эволюция гипсаритмии в более синхронизированную активность при СЛГ [53]. Авторы выделяют 4 последовательные ступени изменений ЭЭГ при ранних эпилептических энцефалопатиях:

- 1) короткая десинхронизация записи с некоторым уплощением (снижением амплитуды) ритма;
- 2) более выраженная десинхронизация с уплощением ритма и появлением быстрой низкоамплитудной активности на уплощенной части кривой;
- 3) короткая десинхронизация с последующим появлением быстрого ритма частотой 18–24 Гц с тенденцией к некоторому увеличению амплитуды;

Таблица 3. Частота различных ЭЭГ-паттернов у пациентов с СЛГ

Характер ЭЭГ-паттернов	Авторы		
	E. Niedermeyer (1969) [51], n = 54	J. Aicardi, A. Levy Gomes (1988) [10], n = 40	К. Ю. Мухин (2001) [7, 8], n = 20
Замедление основной активности фона	В большинстве случаев	23 (58 %)	19 (95 %)
Медленные комплексы острая—медленная волна (1–2,5/5 с)	47 (87 %)	40 (100 %)	18 (90 %)
«Классические» комплексы пик—волна (3 с и чаще)	17 (31,5 %)	16 (40 %)	3 (15 %)
Комплексы полипик-волновой активности	28 (52 %)	Не указано	2 (10 %)
Пробеги быстрой полиспайковой активности “recruiting rhythm”	17 (31,5 %)	14 (37 %)	9 (45 %)
Периодическое региональное замедление	20 (37 %)	8 (20 %)	7 (35 %)

4) появление гиперсинхронного recruiting rhythm, значительно нарастающего по амплитуде к концу разряда.

После окончательной трансформации синдрома Веста в СЛГ 2 первых паттерна исчезают, а 2 последних — становятся основными. Кроме того, по мере формирования СЛГ усиливается синхронизация гипсаритмии, она становится все более регулярной и появляется отчетливая акцентуация эпилептиформных паттернов в лобных отведениях [25]. На этом этапе происходит трансформация гипсаритмии в диффузную медленную активность острая—медленная волна. По мнению A. Beaumanoir и W.T. Blume (2005), переход от синдрома Веста к СЛГ может знаменовать появление на ЭЭГ паттерна множественных независимых пик-волновых фокусов; однако это утверждение дискуссионное [16].

В.А. Карлов (2010) указывает на еще один важнейший ЭЭГ-признак трансформации синдрома Веста в СЛГ: миграцию очагов от заднеполушарных (затылочных) кпереди [2]. Это нашло объяснение в асинхронности процессов миелинизации задних (начало миелинизации) и передних (завершение) отделов коры больших полушарий головного мозга. Таким образом, по мере созревания мозга происходит трансформация синдрома Веста (с преобладанием активности в задних отделах коры) в СЛГ (с бифронтальной акцентуацией патологических ЭЭГ-паттернов) [28]. Созреванию мозговой коры способствует и миелинизация волокон мозолистого тела от задних отделов к передним, что значительно усиливает процесс ВБС эпилептиформной активности [8].

E. Ferlazzo et al. (2010) представили наблюдение по трансформации ЭЭГ-паттернов у больных СЛГ во взрослом возрасте. У взрослых пациентов наблюдается уменьшение выраженности на ЭЭГ диффуз-

ной медленной активности острая—медленная волна и усиление региональной и мультирегиональной эпилептиформной активности. Вместе с тем патологические изменения ЭЭГ во время сна (главным образом быстрая активность) не претерпевают существенных изменений с возрастом. Диффузная медленная активность острая—медленная волна констатировалась в начале заболевания у 81,5 % больных СЛГ, а во взрослом возрасте — лишь у 26 % [31]. В наблюдении R.J. Hughes и V.K. Patil (2002) средняя продолжительность данного ЭЭГ-паттерна составляла 8,6 года [40].

E. Ferlazzo et al. (2010) отмечают еще один интересный феномен на ЭЭГ: с возрастом у некоторых больных СЛГ восстанавливаются частотные характеристики альфа-ритма! Так, в начале заболевания замедление основной активности фоновой записи отмечалось ими у 78 % больных, а во взрослом возрасте — у 55,5 %. Таким образом, более чем у 20 % больных СЛГ основная активность фона нормализовалась во взрослом возрасте [31]. В целом авторы сделали вывод, что ЭЭГ сна значительно более специфична для диагностики СЛГ у взрослых пациентов с данным заболеванием, чем запись в бодрствовании.

ЭЭГ-паттерны при СЛГ имеют прогностическое значение. Степень замедления основной активности фоновой записи обычно коррелирует с выраженностью интеллектуально-мнестических нарушений. Преобладание на ЭЭГ быстрой полиспайковой активности 10–25 Гц, нарастающей по амплитуде, свидетельствует, как правило, о наличии тонических приступов и их резистентности к терапии. С другой стороны, преобладание коротких генерализованных разрядов полипик-волновой активности, как и пик-волновая активность с частотой 3 Гц, знаменуют более мягкое течение заболевания [27, 47].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О., Темин П.А., Никанорова М.Ю., Мухин К.Ю. Синдром Леннокса—Гасто. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1993;93(2):96–9. [Badalyan L.O., Temin P.A., Nikanorova M.Yu., Mukhin K.Yu. Lennox—Gastaut syndrome. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1993;93(2):96–9. (In Russ.)].
2. Карлов В.А. Эпилепсия с преобладанием приступов падения. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Под ред. В.А. Карлова. М.: Медицина, 2010. С. 167–73. [Karlov V.A. Epilepsy with domination of drops' attack. In: Epilepsy at children and

- adult women and men. V.A. Karlov (ed.). Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 167–73. (In Russ.)].
3. Миронов М.Б., Окунева И.В., Мухин К.Ю. Состояние мнимого ухудшения при эпилепсии. Русский журнал детской неврологии 2014;8(4)—9(1):23–7. [Mironov M.B., Okuneva I.V., Muhin K.Yu. False aggravation at epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;8(4)—9(1):23–7. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю. Синдром Леннокса—Гасто. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 176–224.

- [Mukhin K.Yu. Lennox—Gastaut syndrome. In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and like syndromes at children. Moscow: ArtService LTD, 2011. Pp. 176–224. (In Russ.)].
5. 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. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Clinical, electroencephalographic and neurovisualization characteristics of epileptic syndromes, associated with tonic seizures. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii =

Russian Journal of Childhood Neurology 2014;9(3):13–22. (In Russ.).

6. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д. и др. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Русский журнал детской неврологии 2006;1(1):6–17. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Tsyachina M.D. et al. Electrical and clinical characteristics of patients, suffering from the symptomatic focal epilepsy along with the phenomena of the secondary bilateral synchrony at EEG. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Childhood Neurology 2006;1(1):6–17. (In Russ.).]
7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Калашникова Н.Б. Современные представления о детской эпилептической энцефалопатии с диффузными медленными пик-волнами на ЭЭГ (синдром Леннокса–Гасто). Учебно-методическое пособие. М., 2002. 72 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kalashnikova N.B. Modern perceptions on the childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow peak waves at EEG (Lennox–Gastaut syndrome). Guidance manual. Moscow, 2002. 72 p. (In Russ.).]
8. Петрухин А.С. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 158–75. [Petrukhin A.S. Lennox–Gastaut syndrome. In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: systematic, diagnostics, therapy. Moscow: Art-Business-Center, 2000. Pp. 158–75. (In Russ.).]
9. Темин П.А., Никанорова М.Ю., Крапивкин А.И. и др. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Темин П.А., Никанорова М.Ю. Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М.: Можайск-Терра, 1997. С. 355–68. [Temin P.A., Nikanorova M.Yu., Kravivkin A.I. et al. Lennox–Gastaut syndrome. In: Temin P.A., Nikanorova M.Yu. Diagnostics and treatment of childhood epilepsies. Moscow: Mozhaysk-Terra, 1997. Pp. 355–68. (In Russ.).]
10. Aicardi J., Levy Gomes A. The Lennox–Gastaut syndrome: clinical and electroencephalographic features. In: The Lennox–Gastaut syndrome. E. Niedermeyer, R. Degen (eds.). N.-Y., 1988. Pp. 25–46.
11. Amir N., Shalev R.S., Steinberg A. Sleep patterns in the Lennox–Gastaut syndrome. Neurology 1986;36(9):1224–6.
12. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 2004. Pp. 38–50.
13. Baldy-Moulinier M., Touchon J., Billiard M. et al. Nocturnal sleep studies in the Lennox–Gastaut syndrome. In: The Lennox–Gastaut syndrome (Neurology and neurobiology, Vol. 45). E. Niedermeyer,

R. Degen (eds.). N.-Y.: Alan R. Liss, 1988. Pp. 243–60.

14. Beaumanoir A., Mira L. Secondary bilateral synchrony: significant EEG pattern in frontal lobe seizures and epilepsies in children. A. Beaumanoir, F. Andermann, P. Chauvel et al. (eds.) Paris: John Libbey Eurotext, 2003. Pp. 195–205.
15. Beaumanoir A., Foletti G., Magistris M., Volanschi D. Status epilepticus in the Lennox–Gastaut syndrome. In: The Lennox–Gastaut syndrome (Neurology and neurobiology, Vol. 45). E. Niedermeyer, R. Degen (eds.). N.-Y.: Alan R. Liss, 1988. Pp. 283–99.
16. Beaumanoir A., Blume W.T. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.). John Libbey, 2005. Pp. 125–48.
17. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.). John Libbey, 1992. Pp. 307–12.
18. Blume W.T. Lennox–Gastaut syndrome and secondary bilateral synchrony: a comparison. In: Epileptic seizures and syndromes. P. Wolf (ed.). London, 1994. Pp. 285–97.
19. Blume W.T. Pathogenesis of Lennox–Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. Epileptic Disord 2001;3(4):183–96.
20. Bonanni P., Parmeggiani L., Guerrini R. Different neurophysiologic pattern of myoclonus characterize Lennox–Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy. Epilepsia 2002;43(6):609–15.
21. Capovilla G., Verrotti A. Lennox–Gastaut syndrome: nosographic limits and long-term outcome. In: Outcome of childhood epilepsies. F. Arts et al. (eds.) UK: John Libbey Eurotext, 2013. P. 121–32.
22. Chevrie J.J., Aicardi J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave. A statistical study of 80 cases. Epilepsia 1972;13(2):259–71.
23. Conry J.A., Ng Y.T., Paolicchi J.M. et al. Clobazam in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsia 2009;50(5):1158–66.
24. Crespel A., Gelisse Ph., Nikanorova M. et al. Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 5th ed. with video. M. Bureau, P. Genton, Ch. Dravet et al. (eds.). Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 189–216.
25. Doose H. EEG in childhood epilepsy. Hamburg: John Libbey, 2003. Pp. 272–99.
26. Dravet Ch., Bureau M. Frontal lobe and Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsia 2000;41 Suppl Florence:48.

27. Dravet Ch., Guerrini R., Bureau M. Epileptic syndromes with drop seizures in children. In: Falls in epileptic and non-epileptic seizures during childhood. A. Beaumanoir, F. Andermann, G. Avanzini, L. Mira (eds.). Milan: John Libbey, 1997. Pp. 95–111.
28. Dulac O., N'Guyen T. The Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsia 1993;34 Suppl 7: S7–17.
29. Engel J. Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42(6):796–803.
30. Engel J. Jr. Seizures and Epilepsy. 2nd ed. N.-Y.: Oxford University Press, 2013. Pp. 255–9.
31. Ferlazzo E., Nikanorova M., Italiano D. et al. Lennox–Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. Epilepsy Res 2010;89(2–3):271–7.
32. Gastaut H., Broughton R. Epileptic seizures. Clinical and electrographic features, diagnosis and treatment. Springfield, IL: C.C. Thomas, 1972.
33. 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.
34. Genton P., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Comprehensive epileptology. 2nd ed. J. Engel, T.A. Pedley (eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007. Pp. 2417–27.
35. Gibbs F., Gibbs E. Atlas of electroencephalography. 1952;2:31–54.
36. Gibbs F., Gibbs E., Lennox W.G. The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. Arch Neurol Psychiatry 1935;34:1133–48.
37. Gibbs F., Gibbs E., Lennox W.G. The influence of the bloodsugar level on the wave and spike formation in Petit Mal epilepsy. Arch Neurol Psychiatry 1939;41:1111–6.
38. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: Epilepsy and epileptic seizures. S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo (eds.). UK: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–80.
39. Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 5th ed. M. Bureau, P. Genton, Ch. Dravet et al. (eds.). Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 455–505.
40. Hughes J.R., Patil V.K. Long-term electro-clinical changes in the Lennox–Gastaut syndrome before, during and after the slow spike-wave pattern. Clin Electroencephalogr 2002;33(1):1–7.

41. Kim A., Nordil D.R. Lennox–Gastaut syndrome. In: Atlas of epilepsies. C. Panayiotopoulos (ed.). London: Springer, 2010. Pp. 1025–8.
42. Kluger G., Kurlermann G., Haberlandt E. et al. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: first European experience. *Epilepsy Behav* 2009;14(3):491–5.
43. Kossoff E.H., Dorward J.L. The modified Atkins diet. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 8:37–41.
44. Lennox W.G. The petit mal epilepsies: their treatment with tridione. *J Am Med Assoc* 1945;129:1069–74.
45. Lennox W.G., Davis J.P. Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics* 1950;5(4):626–44.
46. Luders H.O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000. 203 p.
47. Lugaresi E., Pazzaglia P., Frank L. Evolution and prognosis of primary generalized epilepsies of the petit mal absence type. In: Evolution and prognosis of epilepsies. E. Lugaresi (ed.). Bologna: Aulo Gaggi, 1973. Pp. 3–22.
48. Markand O.N. Slow spike-wave activity in EEG and associated clinical features: often called “Lennox” or “Lennox–Gastaut” syndrome. *Neurology* 1977;27(8):746–57.
49. Misulis K.E. Atlas of EEG, seizure semiology and management. N.-Y.: Oxford University Press, 2014. 375 p.
50. Morita D.A., Glauser T. Lennox–Gastaut syndrome. In.: *Pediatric epilepsy*. 3rd ed. J.M. Pellock et al. (eds.). N.-Y.: Demos, 2008. Pp. 307–22.
51. Niedermeyer E. The Lennox–Gastaut syndrome: a severe type of childhood epilepsy. *Dtsch Z Nervenheilk* 1969;195(4):263–82.
52. Nikanorova M.Yu., Sabers A., Ferlazzo E., Genton P. Lennox–Gastaut syndrome. In: Long-term evolution of epileptic encephalopathies. M. Nikanorova, P. Genton, A. Sabers (eds.). John Libbey, 2009. Pp. 51–66.
53. Ohtahara S., Ohtsuka Y., Katsuhira K. Lennox–Gastaut syndrome: a new vista. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49(3):179–83.
54. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd ed. London: Springer, 2007. Pp. 235–48.
55. Siniatchkin M., Coropceanu D., Moeller F. et al. EEG-fMRI reveals activation of brainstem and thalamus in patients with Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2011;52(4):766–74.
56. Tassinari C.A., Ambrosetto G. Tonic seizures in the Lennox–Gastaut syndrome: semiology and differential diagnosis. In: *The Lennox–Gastaut syndrome*. E. Niedermeyer, R. Degen (eds.). N.-Y., 1988. Pp. 109–24.
57. Yaqub B. Electroclinical seizures in Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1993;34(1):120–7.