

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ VII ВЫПУСК 4 2012

ЛАМИТОР®
ла м о т р и д ж и н



ЛАМИТОР®
ТАБЛЕТКИ

25 мг № 30, 50

50 мг № 30, 50

100 мг № 30, 50

Рег. номер: П №012583/01

**Противоэпилептический препарат
с нормотимическим действием,
сохраняющий гормональный фон**

Производитель

ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛТД., Индия

Представительство в России: Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61

тел.: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89, www.torrentpharma.ru

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ VII ВЫПУСК 4 2012

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Колонка редактора

Уважаемые коллеги, дорогие друзья и читатели Русского журнала детской неврологии!

Перед Вами четвертый выпуск нашего журнала за 2012 год.

Основу этого выпуска составили материалы XVIII-ой Конференции Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ) «Фебрильные приступы и фебрильнопровоцируемые формы эпилепсии», которая состоялась 24 октября 2012 года. В журнале представлены три статьи сотрудников ИДНЭ, отражающие содержание докладов, прозвучавших на конференции. Фундаментальная статья К.Ю. Мухина и соавторов посвящена синдрому гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (синдром ННЕ); в ней подробно рассматриваются вопросы этиологии и патогенеза, диагностики и подходы к лечению. В оригинальной статье М.Б. Миронова и К.Ю. Мухина представлены результаты собственных исследований на тему: исходы и трансформация фебрильных приступов у детей по данным Института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки. М.Ю. Бобылова предлагает вашему вниманию лекцию, посвященную резистентным формам эпилепсии, ассоциированным с фебрильнопровоцируемыми приступами (синдромы Драве, DESC, ННЕ).

В журнале также представлен подробный обзор эффективности и безопасности антиэпилептического препарата ламотриджин в лечении эпилепсии, обобщая многолетний опыт применения этого препарата во всем мире. Обзор составлен О.А. Пылаевой и коллегами из ИДНЭ.

Традиционно выпуск включает тестовые задания по неврологии, позволяющие врачам проверить свои знания.

Уважаемые коллеги! Мы приглашаем вас к сотрудничеству, обсуждению актуальных вопросов детской неврологии, дискуссиям на страницах Русского журнала детской неврологии. Пришлите нам статьи, обзоры, рецензии, критические замечания, наблюдения из практики, очерки по истории медицины. Информацию о нашем журнале вы можете получить на сайте www.epileptologist.ru, а направлять статьи — по адресу RJCN@epileptology.ru.

Редакция Русского журнала детской неврологии желает нашим коллегам и читателям журнала здоровья и профессиональных успехов в 2013 году!

*С глубоким уважением, руководитель клиники
Института детской неврологии и эпилепсии
им. Святителя Луки, профессор К.Ю. Мухин.*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**Андрей Сергеевич Петрухин
Константин Юрьевич Мухин**

Издатель:

**ООО Редакция «Русский журнал детской неврологии»,
117647, г. Москва, ул. Островитянова, д. 32 кв. 284.**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Петрухин А. С.

главный редактор

Россия, Москва

Мухин К. Ю.

заместитель

главного редактора

Россия, Москва

Алиханов А. А.

Россия, Москва

Белопасов В. В.

Россия, Астрахань

Белоусова Е. Д.

Россия, Москва

Гузева В. И.

Россия, Санкт-Петербург

Заваденко Н. Н.

Россия, Москва

Зыков В. П.

Россия, Москва

Карлов В. А.

Россия, Москва

Кравцов Ю. И.

Россия, Пермь

Мальмберг С. А.

Россия, Москва

Миронов М.Б.

(ответственный секретарь)

Россия, Москва

Прусаков В. Ф.

Россия, Казань

Шоломов И. И.

Россия, Саратов

Шатенштейн А.А.

Россия, Москва

Dulac O.

Франция, Париж

Holthausen H.

Германия, Фохтеройд

Ohtahara Sh.

Япония, Окаяма

Suzuki Y.

Япония, Токио

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

Карпова В. И.

заведующий редакцией

Пылаева О. А.

выпускающий редактор

Асадчев С. М.

технический директор

Асадчева Е. С.

компьютерная верстка

Журнал зарегистрирован в Федеральном агентстве по печати и массовым коммуникациям
12 января 2006 года № 12-23 345

Редакция не несет ответственности за содержание и достоверность рекламных материалов.

Воспроизведение опубликованных материалов разрешается по согласованию с редакцией

Мнение Редакционной коллегии может не совпадать с мнением авторов

ISSN 2073-8803 10002

Номер подписан к печати 4 марта 2013 года

Отпечатано: Типография «ПринтСервисГрупп»

Тираж – 2000 экз.

Адрес редакции:

Москва, ул. Борисовские пруды, дом 13, корпус 2.

Телефон/Факс: (495) 394 8252, 936 9418, 8 926 290 5030

E-mail: RJCN@epileptologist.ru

center@epileptologist.ru

web: www.epileptologist.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Колонка редактора1

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Миронов М.Б., Мухин К.Ю.
Исходы и трансформация фебрильных приступов у детей по данным
Института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки3

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Мухин К.Ю., Бобылова М.Ю., Долинина А.Ф., Пылаева О.А.
Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии
(синдром ННЕ)17

Бобылова М.Ю.
Резистентные формы эпилепсии, ассоциированные с фебрильно-
провоцируемыми приступами (синдромы Драве, DESC, ННЕ) (лекция)31

Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Миронов М.Б.
Эффективность, безопасность и переносимость ламотриджина
в лечении эпилепсии41

ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ

Тесты (проверьте свои знания)55

Требования для авторов56

ИСХОДЫ И ТРАНСФОРМАЦИЯ ФЕБРИЛЬНЫХ ПРИСТУПОВ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ ИНСТИТУТА ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ И ЭПИЛЕПСИИ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ

М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин

OUTCOME AND TRANSFORMATION OF FEBRILE SEIZURES IN CHILDREN (DATA OF SVT. LUKA'S INSTITUTE OF CHILD NEUROLOGY & EPILEPSY)

М.В. Mironov, K.Yu. Mukhin

Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителѣ Луки (Москва)

Согласно дефиниции, фебрильные приступы являются доброкачественным, возраст-зависимым, генетически детерминированным состоянием, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникающим в ответ на высокую температуру. В статье представлены исходы и трансформация фебрильных приступов у детей по данным Института детской неврологии и эпилепсии имени Святителѣ Луки. Авторы установили, что фебрильные приступы могут встречаться в дебюте 21-го эпилептического синдрома с различными этиологическими факторами и прогнозом. Подробно представлены клинические характеристики, электроэнцефалографические изменения и данные нейровизуализации, а также эффективность антиэпилептических препаратов и прогноз при различных формах эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе.

Ключевые слова: фебрильные приступы, эпилепсия, диагностика, терапия.

According to definition, febrile seizures — benign, age-dependent, genetically predisposed condition in which the brain is susceptible to epileptic seizures, occurring in response to the fever. The article presents the outcome and transformation of febrile seizures in children by data of Svt. Luka's Institute of child neurology & epilepsy. The authors found, that febrile seizures can occur at onset of 21 epileptic syndromes with different etiologic factors and outcome. The clinical characteristics, EEG and neuroimaging data, as well as the effectiveness of antiepileptic drugs and prognosis of different forms of epilepsy with febrile seizures in history are described in detail.

Key words: febrile seizures, epilepsy, diagnostics, therapy.

Согласно дефиниции, фебрильные приступы (ФП) являются доброкачественным, возраст-зависимым, генетически детерминированным состоянием, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникающим в ответ на высокую температуру. При этом приступы возникают при лихорадке, не связанной с нейроинфекцией, у детей в возрасте от 3-х месяцев до 5 лет. Согласно проекту классификации 2001 года, ФП отнесены в группу состояний с эпилептическими приступами, которые не требуют диагноза эпилепсии (Engel J.Jr., 2001).

Более чем в 97% всех случаев ФП являются доброкачественными, что нашло отражение в современной международной классификации эпилептических присту-

пов и синдромов (Engel J.Jr., 2001).

К ФП нельзя относить: приступы, возникающие на фоне нейроинфекции; случаи, когда афебрильные приступы предшествуют ФП; приступы с наличием в клинической картине четких симптомов симптоматической эпилепсии (Commission, 1989).

Общепринятой теории патогенеза ФП не существует. Предполагается совокупность нескольких факторов в развитии ФП:

- Генетическая детерминированность (мембранная нестабильность), обусловленная дефектом генов, контролирующих натриевые каналы (SCNA субпопуляция) и ГАМК рецепторы (GABR субпопуляция) [29].
- Особая генетическая «чувствительность» детей к гипертермии.
- Роль вирусной инфекции.

- Врожденное нарушение созревания мозга [5, 21].

Общепринятой классификации фебрильных приступов не существует. Предлагается различать типичные (простые) и атипичные (сложные) ФП.

Типичные (простые) ФП составляют 75% всех фебрильных судорог. В большинстве случаев простые ФП самостоятельно проходят с возрастом. Простые ФП трансформируются в эпилепсию в 3% случаев, причем это, главным образом, идиопатиче-

Типичные ФП характеризуются следующими признаками:

- Возраст дебюта от 6 месяцев до 5 лет.
- После 3-5 лет ФП самостоятельно проходят.
- Высокий процент семейных случаев ФП среди родственников пробанда.
- По характеру приступы генерализованные судорожные (тонико-клонические или клонические).
- Продолжительность приступов менее 15 минут, в большинстве случаев 1-3 минуты. Приступы купируются самостоятельно.
- Для ФП не характерны повторные приступы, возникающие в течение ближайших 24 ч в период лихорадки.
- Постприступные симптомы выпадения не характерны (тоддовский парез, речевые нарушения и др.).
- ФП возникают у здоровых детей без признаков очаговой неврологической симптоматики.
- Отсутствуют изменения в головном мозге при проведении нейровизуализации.
- Эпилептиформная активность на ЭЭГ в интериктальный период не регистрируется.

ские формы эпилепсии (Мухин К.Ю. и соавт., 2008; Panayiotopoulos C.P., 2005).

К сложным относят продолжительные или частые ФП, а также фокальные фебрильнопровоцируемые приступы. Атипичные ФП трансформируются в симптоматическую фокальную эпилепсию (чаще в палеокортикальную височную) у 15% больных (Мухин К.Ю., 2000; Sadler R.M., 2006). В

этих случаях при МРТ исследовании нередко констатируется склероз Аммонова рога. Среди больных с резистентными формами

Сложные (атипичные) ФП характеризуются следующими признаками:

- Возраст дебюта до 1 года или после 5 лет.
- Отсутствие семейных случаев ФС среди родственников пробанда.
- По характеру приступы генерализованные/вторично-генерализованные тонико-клонические (нередко с преобладанием фокального клонического компонента) или фокальные (обычно — моторные, реже — аутомоторные).
- Продолжительность приступов более 30 мин; возможно развитие эпилептического статуса.
- Нередко возникновение постприступных симптомов выпадения (тоддовский парез, речевые нарушения и др.).
- Высокая повторяемость ФС, особенно за период одного заболевания.
- Наличие в неврологическом статусе пациентов с ФС очаговых неврологических симптомов (например, гемипареза) или задержки психического, моторного, речевого развития.
- Наличие при ЭЭГ-исследовании продолженного регионального замедления, чаще по одному из височных отделений.

эпилепсии до 30% обнаруживают в анамнезе ФС (Мухин К.Ю. и соавт., 2008).

Истинные ФП следует отличать от фебрильнопровоцируемых приступов, которые могут входить в структуру ряда эпилептических синдромов. Частота трансформации ФП в эпилепсию составляет 2-5%, что в 2-10 раз выше, чем в общей популяции [1]. Наиболее объемное исследование, включившее наблюдение за 1706 пациентами с ФП в возрасте до 7 лет, показало, что эпилепсия развивается в 2% случаев [25].

К важнейшим факторам трансформации ФП в эпилепсию относят: наличие отягощенной наследственности, неблагоприятный преморбидный фон, атипичный характер ФП [11, 13]. По данным Л.О. Бадаляна и соавт. (1988), атипичные фебрильные

приступы переходят в афебрильные в 93% случаев, тогда как типичные — лишь в 3% [1]. Вместе с тем, в других исследованиях общий риск трансформации ФП в эпилепсию не превышает 12% [17]. Риск повторемости ФП составляет около 60% [14].

Термин «фебрильные приступы» в настоящее время используется в нескольких смысловых значениях: ФП как доброкачественное состояние детского возраста, ФП как тип рефлекторнопровоцируемых приступов, ФП в структуре эпилептических синдромов, фебрильные приступы плюс — отдельный эпилептический синдром. Значительные дефинитивные различия одного и того же термина могут представлять затруднения для неврологов и эпилептологов. Мы предлагаем обозначить ФП как доброкачественное состояние детского возраста термином «доброкачественные фебрильные приступы». Это позволит разграничить нозологическую форму от типа приступов. «Доброкачественные фебрильные приступы» — доброкачественное, возраст-зависимое, генетически детерминированное состояние, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникающим в ответ на высокую температуру. При этом возникают приступы при лихорадке, не связанной с нейроинфекцией, у детей в возрасте от 3-х месяцев до 5 лет. Следует отметить, что окончательный диагноз «доброкачественные фебрильные приступы», по нашему мнению, может быть установлен только на основании длительного катамнестического наблюдения после купирования ФП.

Цель исследования: изучение анамнестических, клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных особенностей и синдромологической характеристики пациентов с фебрильными приступами в дебюте заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 1261 пациент с эпилептическими приступами в анамнезе с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет. Пациенты находились под наблюдением в период с 1999 г. по 2012 г. Исследование проводилось на клиничес-

кой базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки.

Диагностика эпилептических синдромов базировалась на критериях Международной классификации эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989 г.), а также проводилась на основании Доклада комиссии ILAE по классификации и терминологии (2001 г.).

Все пациенты были обследованы клинически неврологом; проведено рутинное ЭЭГ-исследование; также во всех случаях проводился продолженный видео-ЭЭГ мониторинг с включением сна (аппарат электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03», модификация 11, Медиком МТД; видео-ЭЭГ мониторинг «Нейроскоп 6.1.508», Биола). Всем больным было проведено МРТ-исследование (магнитно-резонансная система Sigma Infinity GE с напряжением магнитного поля 1,5 Тесла).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фебрильные приступы в дебюте заболевания были выявлены у 205 пациентов, что составило 16,3% случаев среди всех больных эпилепсией детей ($n=1261$).

Среди обследованных нами больных отмечалось преобладание в группе пациентов мужского пола: 111 (54,1%) против 94 пациенток женского пола (45,9%).

Возраст дебюта фебрильных приступов варьировал от первого месяца жизни до 7 лет (в среднем — $1,8 \pm 1,5$ лет).

Доброкачественные ФП выявлены в 24,3% случаев. Столь невысокий процент типичных ФП в нашем исследовании можно объяснить особенностями выборки пациентов: преобладание в Клинике больных эпилепсией.

Представляет особый интерес, что наряду с доброкачественными ФП, были выявлены 20 эпилептических синдромов, при которых ФП наблюдались в дебюте заболевания (табл. 1). Наибольший процент встречаемости фебрильных приступов отмечен в группах симптоматической и криптогенной фокальных эпилепсий, что составило соответственно 31,4% и 13,7% из всех случаев эпилепсий, дебютировавших с ФП. Фокальная эпилепсия детства со струк-

Результаты терапии

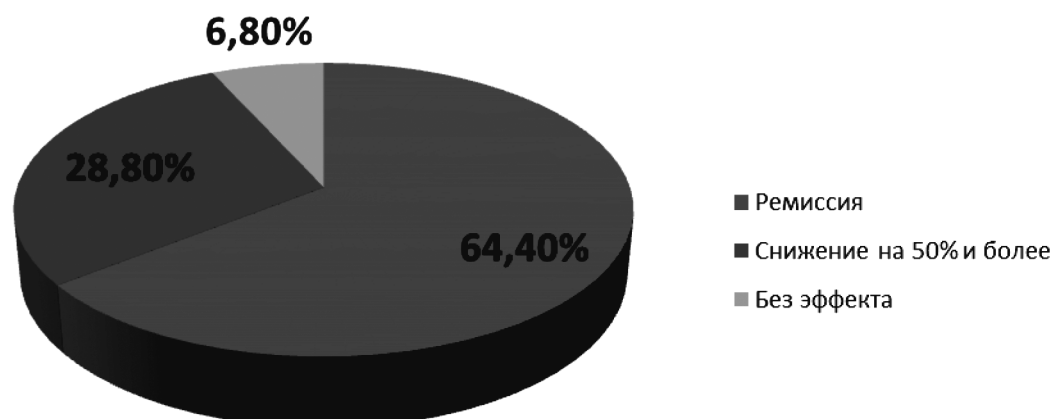


Рис. 1. Результаты антиэпилептической терапии.

турными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ФЭДСИМ-ДЭПД) диагностирована в 9,4% случаев. Роландическая эпилепсия выявлена в 4,9% случаев. Пятой по частоте встречаемости в нашем исследовании была форма эпилепсии, именуемая «фебрильные приступы плюс» — 2,9% случаев. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами (ИФЭ-ППП) наблюдалась у 2% пациентов. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция с единичными ФП в анамнезе выявлена у 1,5% пациентов. Остальные эпилептические синдромы, при которых отмечены фебрильные приступы в анамнезе, встречались в единичных случаях. К ним мы отнесли: юношескую миоклоническую эпилепсию, юношескую абсанс эпилепсию, эпилепсию с миоклоническими абсансами, эпилепсию с изолированными ГСП, ESES-синдром, тяжелую миоклоническую эпилепсию младенчества (синдром Драве), миоклонически-астатическую эпилепсию — наблюдались по 1% случаев соответственно; синдром псевдо-Леннокса, синдром Айкарди, синдром Леннокса-Гасто, доброкачественная фокальная эпилепсия с аффективными симптомами, доброкачественная затылочная эпилепсия, детская абсанс эпилепсия — встречались по 0,5% случаев.

Отдельно были проанализированы типы приступов, ассоциированные с наиболее частыми формами эпилепсии с ФП в анамнезе.

У больных симптоматической фокальной эпилепсией с ФП в анамнезе наиболее часто выявлялись фокальные аутомоторные приступы — 45,3% случаев и вторично-генерализованные судорожные (ВГСП) — 45,3%. Фокальные моторные отмечены у 25,0% пациентов, гемиклонические приступы — 23,4%. Другие типы приступов встречались реже: эпилептическая аура констатирована в 12,5% случаев, фокальные атонические («височные синкопы») — 12,5%, эпилептические спазмы — 10,9%, тонические приступы — 9,4%, атипичные абсансы — 6,3%, геластические — 6,3%, негативный миоклонус — 4,7%, фокальный миоклонус — 4,7%, затылочные — 3,1%, вегетативные пароксизмы — 1,6%, гипермоторные приступы — 1,6%.

При криптогенной фокальной эпилепсии с ФП в анамнезе наиболее часто выявлялись ВГСП (63,0% случаев) и фокальные аутомоторные приступы (44,4%). Фокальные моторные приступы и тонические приступы диагностированы по 18,5% случаев соответственно. Эпилептическая аура наблюдалась у 14,8% пациентов. Гемиклонические приступы, затылочные приступы, фокальные атонические («височные синкопы»), атипичные абсансы выявлялись с одинаковой частотой — 11,1% случаев. В единичных случаях (по 3,7% пациентов) отмечены эпилептические спазмы, геластические приступы, эпилептический миоклонус век.

Синдром ФЭДСИМ-ДЭПД характеризовался преобладанием гемиклонических приступов, наблюдавшихся в 57,9% случаев, а также ВГСП, констатированных у 47,4% пациентов. Фокальные моторные приступы отмечены в 21,1% случаев, затылочные пароксизмы — 15,8%. Фокальные аутомоторные приступы выявлены лишь в 5,3% случаев.

При роландической эпилепсии у пациентов с ФП в анамнезе преобладали вторично-генерализованные судорожные приступы (70,0% случаев) и гемиклонические пароксизмы (70,0% случаев). С одинаковой частотой (по 10,0% пациентов) в клинической картине роландической эпилепсии наблюдались фокальные атонические приступы («височные синкопы»), затылочные приступы, вегетативные приступы.

При исследовании нашей группы принципиально важным вопросом являлось уточнение сроков появления в клинической картине афебрильных приступов (АФП). На основании полученных результатов было выделены три группы эпилептических синдромов: с отсутствием афебрильных приступов, с быстрым и поздним присоединением приступов, возникающих вне повышения температуры.

Синдромы с отсутствием афебрильных приступов

- Доброкачественные фебрильные приступы: возраст дебюта ФП — от 4 месяцев жизни до 6 лет, в среднем 1,7 лет $\pm 1,35$.
- Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: возраст дебюта ФП — от 1 года до 5 лет, в среднем 3 года ± 2 .

Синдромы с быстрым присоединением афебрильных приступов

- Синдром Айкарди: возраст дебюта ФП — 1 месяц жизни; возраст дебюта афебрильных приступов — 1 месяц жизни (присоединение АФП — через 1 неделю).
- Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества: возраст дебюта ФП — в 5 месяцев жизни в среднем; средний возраст дебюта афебрильных приступов — 5 месяцев жизни (присоединение АФП — в 1 случае через 2 недели, в 1 случае — через 1,5 месяца).
- Эпилепсия с миоклонически-астатичес-

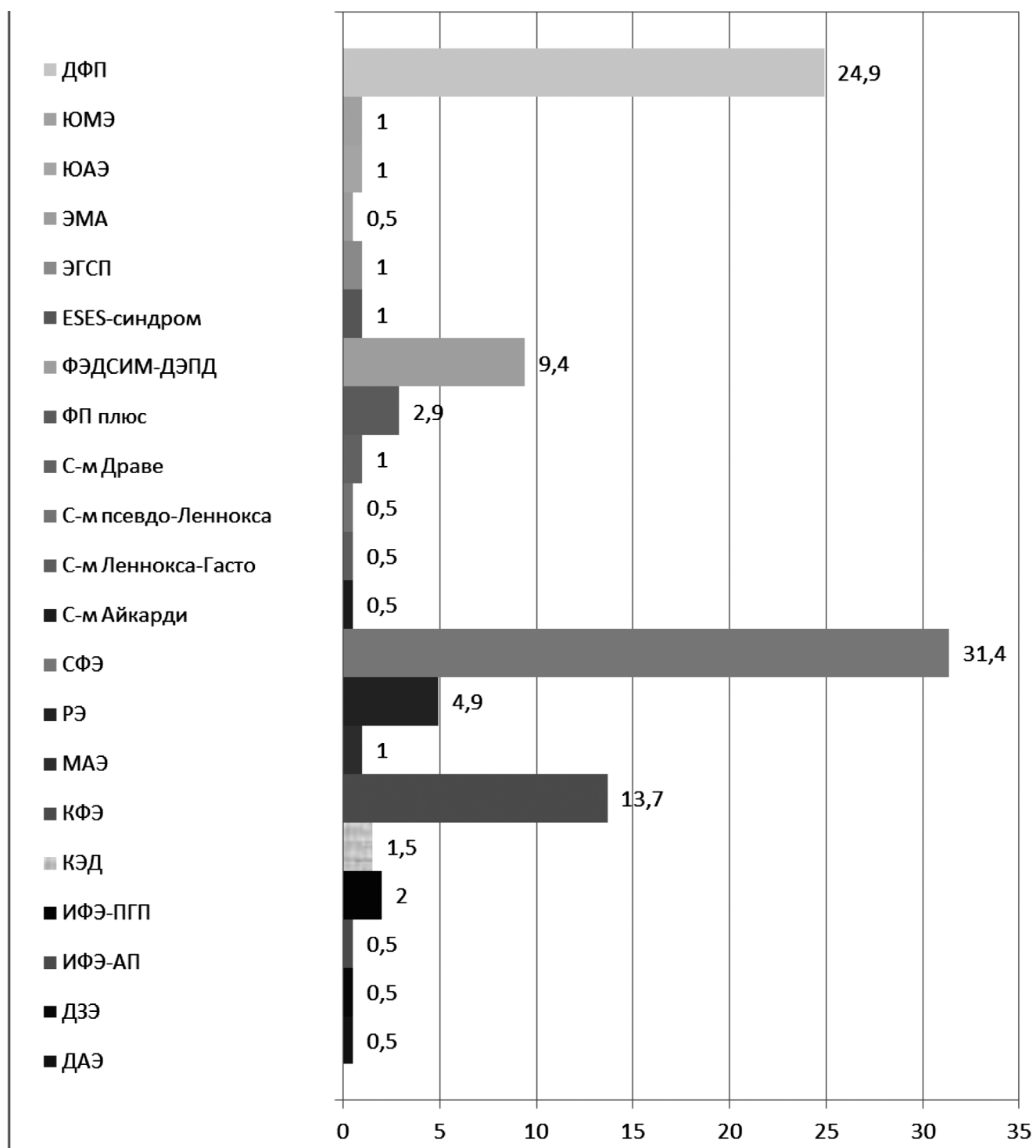
кими приступами: возраст дебюта ФП — от 5 лет до 6 лет, в среднем 5,5 лет $\pm 0,71$; возраст дебюта афебрильных приступов — 5,5 лет $\pm 0,71$ (присоединение АФП — в 1 случае через 1 неделю, в 1 случае — через 3 недели).

- Синдром ФЭДСИМ-ДЭПД: возраст дебюта ФП — от 1 месяца жизни до 6 лет, в среднем 2,1 год $\pm 1,66$; возраст дебюта афебрильных приступов — 2,7 лет $\pm 2,41$ (присоединение АФП в среднем через 0,5 лет).
- Фебрильные приступы плюс: возраст дебюта ФП — от 4 месяцев жизни до 4 лет, в среднем 1,9 лет $\pm 1,18$; возраст дебюта афебрильных приступов — 2,5 лет $\pm 1,16$ (присоединение АФП в среднем через 1 год).
- ИФЭ-ППП: возраст дебюта ФП — от 1 до 5 лет, в среднем — 4 года $\pm 1,7$ года; возраст дебюта афебрильных приступов — 5,9 $\pm 3,3$ года (присоединение АФП в среднем через 1 год).
- Идиопатическая фокальная эпилепсия с аффективными приступами: средний возраст дебюта ФП — 3 года; средний возраст дебюта афебрильных приступов — 4 года (присоединение АФП в среднем через 1 год).
- Синдром Леннокса-Гасто: возраст дебюта ФП в среднем — 4 года; возраст дебюта афебрильных приступов — 5 лет (присоединение АФП в среднем через 1 год).

Синдромы с поздним присоединением афебрильных приступов

- Синдром электрического эпилептического статуса медленного сна: возраст дебюта ФП — от 6 месяцев жизни до 2-х лет, в среднем 1,3 $\pm 0,9$ лет; возраст дебюта афебрильных приступов — 3,14 ± 2 года (присоединение АФП в среднем через 2 года).
- Симптоматическая фокальная эпилепсия: возраст дебюта ФП — от 1 месяца жизни до 7 лет, в среднем 1,5 года $\pm 1,27$; возраст дебюта афебрильных приступов — 4,4 $\pm 4,92$ (присоединение АФП в среднем через 3 года).
- Синдром псевдо-Леннокса: средний возраст дебюта ФП — 1 год; возраст дебюта афебрильных приступов — 4 года (присоединение АФП в среднем через 3 года).
- Детская абсанс эпилепсия: возраст дебюта ФП в среднем — 3 года; возраст дебюта

Табл. 1. Распределение пациентов с ФП в анамнезе по нозологии (%)



ESES-синдром — эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна; ДАЭ — детская абсанс эпилепсия; ДЗЭ — доброкачественная затылочная эпилепсия; ДФП — доброкачественные фебрильные приступы; ИФЭ-АП — идиопатическая фокальная эпилепсия с аффективными приступами; ИФЭ-ПГП — идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами; КФЭ — криптогенная фокальная эпилепсия; КЭД — когнитивная эпилептиформная дезинтеграция; МАЭ — миоклонически-астатическая эпилепсия; РЭ — роландическая эпилепсия; СФЭ — симптоматическая фокальная эпилепсия; ФП плюс — фебрильные приступы плюс; ФЭДСИМ-ДЭПД — фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства; ЭГСП — эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами; ЭМА — эпилепсия с миоклоническими абсансами; ЮАЭ — юношеская абсанс эпилепсия; ЮМЭ — юношеская миоклоническая эпилепсия.

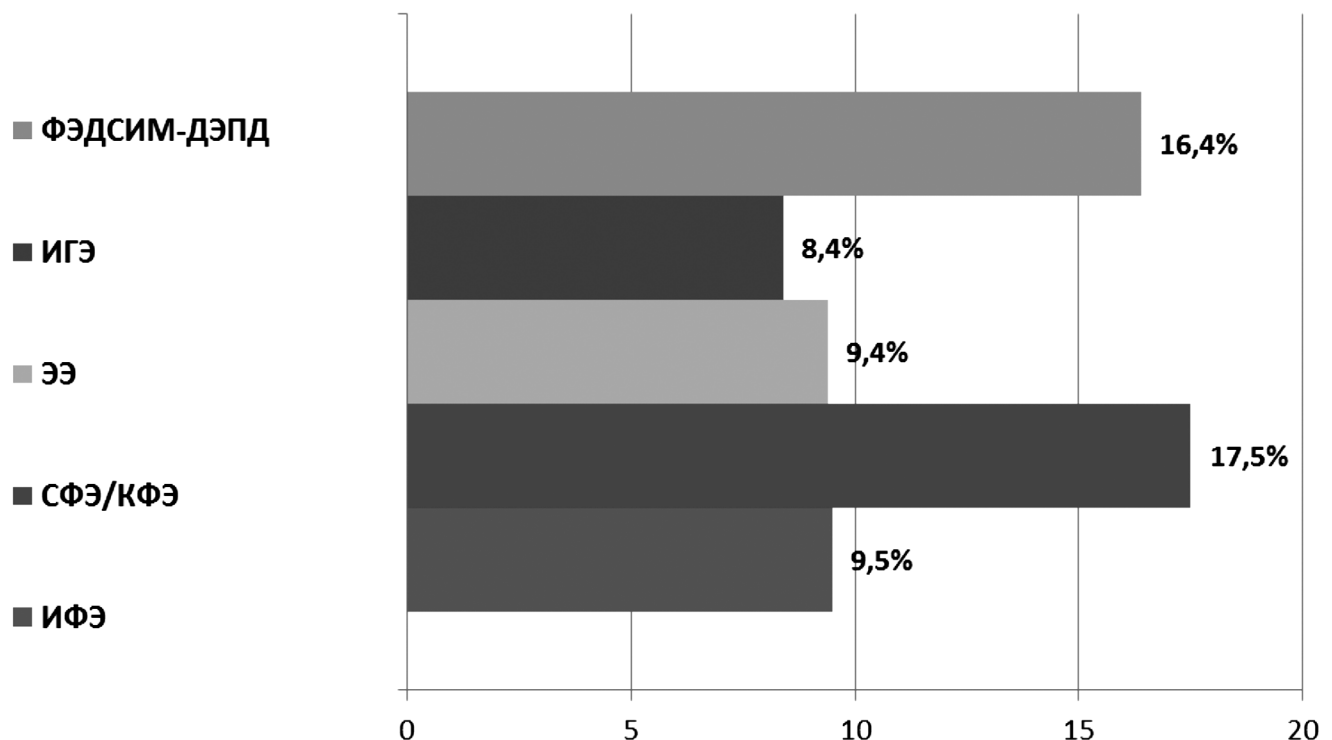
- афебрильных приступов — 6 лет (присоединение АФП в среднем через 3 года).
- Криптогенная фокальная эпилепсия: возраст дебюта ФП — от 4-х месяцев жизни до 7 лет, в среднем $2,2 \pm 1,95$ года; возраст дебюта афебрильных приступов — $6,3 \pm 5,61$ (присоединение АФП в среднем через 4 года).
 - Роландическая эпилепсия: возраст дебюта ФП — от 8 месяцев жизни до 4 лет в среднем $1,6 \text{ лет} \pm 1,1$; возраст дебюта афебрильных приступов — $5,9 \text{ лет} \pm 2,99$ (присоединение АФП в среднем через 5 лет).
 - Доброкачественная затылочная эпилепсия: возраст дебюта ФП — на 1-м году; возраст дебюта афебрильных приступов — $6,1 \pm 3,2$ года (присоединение АФП в среднем через 5 лет).
 - Юношеская абсанс эпилепсия: средний возраст дебюта ФП — 1 год; возраст дебюта афебрильных приступов — $10 \pm 3,9$ лет (присоединение АФП в среднем через 9 лет).
 - Юношеская миоклоническая эпилепсия:

средний возраст дебюта ФП — 1 год; возраст дебюта афебрильных приступов — $11,7 \pm 4,14$ лет (присоединение АФП в среднем через 10 лет).

- Эпилепсия с изолированными ГСП: возраст дебюта ФП — от 9 месяцев жизни до 1 года, в среднем $1 \pm 0,01$ год; возраст дебюта афебрильных приступов — $13,8 \pm 4,44$ лет (присоединение АФП в среднем через 12 лет).

Отдельно в ходе исследования была проанализирована частота встречаемости фебрильных приступов внутри отдельных эпилептических синдромов (табл. 2). Наиболее часто фебрильные приступы выявлялись в группах симптоматической/криптогенной фокальной эпилепсии (17,5% случаев) и ФЭДСИМ-ДЭПД (16,4% случаев). Следует отметить высокий процент встречаемости ФП в анамнезе при отдельных формах эпилепсии: при синдроме Драве (50% случаев), а также при синдроме Дозе (28,6% случаев).

Табл. 2. Частота встречаемости фебрильных приступов при различных эпилептических синдромах



ИФЭ — идиопатическая фокальная эпилепсия; СФЭ — симптоматическая фокальная эпилепсия; КФЭ — криптогенная фокальная эпилепсия; ЭЭ — эпилептическая энцефалопатия; ИГЭ — идиопатическая генерализованная эпилепсия; ФЭДСИМ-ДЭПД — фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства.

Электроэнцефалографическое исследование. Анализируя изменения на ЭЭГ у пациентов с ФП в анамнезе, были выделены группы с наиболее характерными типами нарушений. Наиболее часто встречающимися изменениями на ЭЭГ были: доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД), диффузная пик-, полипик-волновая активность, региональное замедление и/или эпилептиформная активность. Также у 14,9% пациентов с эпилепсией нарушений на ЭЭГ при продолженном видео-ЭЭГ мониторинге не выявлялось.

Электроэнцефалографические изменения при формах эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе

Формы эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе, ассоциированные с ДЭПД:

1. Доброкачественная затылочная эпилепсия — в 100% случаев
2. Идиопатическая фокальная эпилепсия с аффективными приступами — в 100% случаев
3. ИФЭ-ППП — в 100% случаев
4. Роландическая эпилепсия — в 100% случаев
5. ФЭДСИМ-ДЭПД — в 100% случаев
6. Синдром псевдо-Леннокса — в 100% случаев
7. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция — в 100% случаев
8. Электрический статус медленного сна — в 100% случаев

Формы эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе, при которых может регистрироваться диффузная пик-, полипик-волновая активность:

1. ИФЭ-ППП — в 100% случаев
2. Детская абсанс эпилепсия — в 100% случаев
3. Миоклонически-астатическая эпилепсия — в 100% случаев
4. Фебрильные судороги плюс — в 100% случаев
5. Эпилепсия с миоклоническими абсансами — в 100% случаев
6. Юношеская абсанс эпилепсия — в 100% случаев
7. Юношеская миоклоническая эпилепсия — в

100% случаев

8. Синдром Айкарди — в 100% случаев
9. Синдром Леннокса-Гасто — в 100% случаев
10. Синдром псевдо-Леннокса — в 100% случаев
11. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества — в 100% случаев
12. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция — в 100% случаев
13. Электрический статус медленного сна — в 100% случаев
14. ФЭДСИМ-ДЭПД — в 31,6% случаев
15. Криптогенная фокальная эпилепсия, при наличии феномена вторичной билатеральной синхронизацией на ЭЭГ — 25,9%
16. Симптоматическая фокальная эпилепсия, при наличии феномена вторичной билатеральной синхронизацией на ЭЭГ — в 23,4%

Формы эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе, для которых характерны региональное замедление и/или региональная эпилептиформная активность:

1. Криптогенная фокальная эпилепсия — 74,1%
2. Симптоматическая фокальная эпилепсия — 78,1%
3. Синдром Айкарди, с преобладанием на ЭЭГ диффузных разрядов — 100%
4. Синдром Леннокса-Гасто, с преобладанием на ЭЭГ диффузных разрядов — 100%
5. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества, с преобладанием на ЭЭГ диффузных разрядов — 100%

Формы эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе, при которых возможно отсутствие региональной/диффузной эпилептиформной активности по результатам длительного видео-ЭЭГ мониторинга:

1. Доброкачественные фебрильные приступы — 100%
2. Эпилепсия с изолированными ГСП — 100%
3. Криптогенная фокальная эпилепсия — 25,9%
4. Симптоматическая фокальная эпилепсия — 21,9% случаев

При проведении **нейровизуализации** изменения в головном мозге выявлены у 55,1% пациентов с фебрильными приступами в анамнезе. В 44,9% случаев МР-исследование не обнаруживало патологических нарушений. Наиболее часто изменения констатировались при симптоматической фокальной эпилепсии и синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД (табл. 3). У пациентов с СФЭ, ассоци-

Табл. 3. Результаты нейровизуализации и генетического обследования при симптоматической фокальной эпилепсии и синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД

Симптоматическая фокальная эпилепсия (n= 64 пациента)	ФЭДСИМ-ДЭПД (n= 19 пациентов)
Мезиальный височный склероз — 29,7% случаев, Диффузная атрофия/субатрофия — 26,6%, Локальная атрофия в затылочной доле — 6,3%, ФКД — 4,7%, ДНЕТ — 4,7%, Гемимегалэнцефалия — 4,7%, Гемиатрофия полушария — 4,7%, Гамартома мамиллярных тел — 3,1%, Очаговая атрофия в лобной области — 3,1%, Гетеротопия перивентрикулярная — 1,6%, Пахигирия — 1,6%, Полимикрогирия — 1,6%, Синдром Ангельмана — 3,1%, Туберозный склероз — 1,6%, Делеция 8 хромосомы — 1,6%, Синдром Штурге—Вебера — 1,6%, Синдром Вольфа—Хиршхорна — 1,6%	Перивентрикулярная лейкомаляция — 36,8% случаев, Диффузная атрофия/субатрофия — 21,1%, Арахноидальные кисты — 15,8%, Пахигирия — 10,5%, Кистозная трансформация бокового рога — 5,3%, Ганглиома — 5,3%, Отсутствие изменений — 5,3%

ированной с ФП, чаще всего констатировался мезиальный височный склероз (29,7% случаев) и диффузная кортикальная атрофия (26,6% больных). МР-изменения, характерные для ФЭДСИМ-ДЭПД, включали перивентрикулярную лейкомаляцию (36,6% случаев), диффузную кортикальную атрофию (21,1% больных) и арахноидальные кисты (15,8%). Представляет интерес, что эпилептические синдромы, при которых максимально часто выявлялись патологические изменения при нейровизуализации, имели абсолютно разный прогноз (табл. 4). Так при СФЭ ремиссия была достигнута лишь в 35,9% случаев. При синдро-

ме ФЭДСИМ-ДЭПД устойчивое купирование приступов отмечено у 89,5% пациентов. Из этого можно сделать важный вывод, что только сам факт наличия изменений на МРТ не влияет на прогноз течения эпилепсии с ФП в анамнезе.

ТЕРАПИЯ

При назначении антиэпилептической

терапии как в монотерапии, так и в политерапии в различных комбинациях пациентам с эпилептическими синдромами с ФП в анамнезе полная ремиссия была достигнута в 64,4% случаев. Снижение частоты приступов на фоне АЭП наблюдалось у 28,8% пациентов. Отсутствие эффекта отмечено в 6,8% случаев (рис. 1).

Исследование показало различную эффективность АЭП при лечении отдельных эпилептических синдромов, ассоциированных с ФП (табл. 4). При доброкачественных фебрильных приступах (ДФП) ремиссия была достигнута в 96,2% случаев, снижение частоты приступов на 50% и более —

Табл. 4. Результаты терапии отдельных эпилептических синдромов, ассоциированных с фебрильными приступами

Синдром	Кол-во пациентов (n)	Ремиссия	Снижение на 50% и более	Без эффекта
Ф.П. плюс	6	100%	-	-
ДЗЭ	3	100%	-	-
ЭГСП	2	100%	-	-
ИФЭ-АП	1	100%	-	-
МАЭ	2	100%	-	-
ЮМЭ	2	100%	-	-
Синдром псевдо-Леннокса	1	100%	-	-
ДАЭ	1	100%	-	-
ЭМА	1	100%	-	-
ДФП	51	96,2%	1,9%	
Роландическая эпилепсия	10	90%	10%	-
ФЭДСИМ-ДЭПД	19	89,5%	10,5%	-
ИФЭ-ППП	4	75%	25%	-
ЮАЭ	2	50%	50%	-
ESES-синдром	2	50%	50%	-
КЭД	3	33%	66,7%	-
СФЭ	64	35,9%	50%	14,1%
КФЭ	27	25,9%	59,3%	14,8%
Синдром Леннокса-Гасто	1	-	100%	-
Синдром Драве	2	-	50%	50%
Синдром Айкарди	1	-	-	100%

Табл. 5. Сравнительная эффективность терапии различными АЭП у пациентов с фебрильными приступами в анамнезе

АЭП	Кол-во пациентов (n)	Ремиссия	Снижение на 50% и более	Без эффекта
Вальпроаты(депакин-хроносфера)	124	62,9%	29,8%	7,3%
Леветирацетам	10	70,0%	20,0%	10,0%
Топирамат	31	38,7%	48,4%	12,9%
Карбамазепин	60	48,3%	43,3%	8,4%
Окскарбазепин	9	33,3%	55,5%	11,2%

в 1,9% случаев. Тот факт, что у одного пациента с ДФП не было отмечено купирования приступов можно объяснить тем, что возраст включения в исследование данного больного составлял 3 года, и катамнестическое наблюдение составило 1 год. В 100% случаев медикаментозная клиническая ремиссия достигалась при следующих синдромах: фебрильные приступы плюс, доброкачественная затылочная эпилепсия, эпилепсия с изолированными ГСП, идиопатическая фокальная эпилепсия с аффективными приступами, эпилепсия с миоклоническими-астатическими приступами, юношеская миоклоническая эпилепсия, синдром псевдо-Леннокса, детская абсанс эпилепсия, эпилепсия с миоклоническими абсансами. При роландической эпилепсии блокирование приступов отмечено в 90% случаев, снижение частоты приступов на 50% — у 10% пациентов.

Особо хотелось отметить высокий процент ремиссий у пациентов с синдромом ФЭДСИМ-ДЭПД. У данной группы больных, кроме приступов, в клинической картине выявлялись очаговые неврологические нарушения (включая парезы, параличи), когнитивные нарушения, определялись изменения на МРТ, однако на ЭЭГ регистрировались доброкачественные эпилептиформные паттерны детства. Освобождение от приступов при этом синдроме наблюдалось в 89,5% случаев, снижение частоты пароксизмов на 50% и более — в 10,5% случаев.

В самых больших группах пациентов в нашем исследовании (в группах симптоматической и криптогенной фокальных форм эпилепсии) ремиссия достигнута только у 35,9% и 25,9% больных соответственно. При синдромах Драве, Леннокса-Гасто и Отахара резистентность к АЭП наблюдалась во всех случаях.

При анализе эффективности различных антиэпилептических препаратов в нашем исследовании приходилось учитывать несколько факторов: гетерогенность выборки пациентов, различный количественный состав больных, принимавших тот или иной

препарат, назначение дуо- или политерапии. В целом отмечена высокая эффективность препаратов широкого спектра действия (вальпроатов, леветирацетама, топирамата) (табл. 5). Наибольший эффект, отмечаемый в самой большой группе пациентов, наблюдался при назначении препаратов вальпроевой кислоты. Применялись депакин хроносфера, депакин хроно и конвулекс ретард. Ремиссия приступов на фоне приема данных препаратов составила 62,9% случаев, снижение частоты приступов на 50% и более наблюдалось в 29,8% случаев. Отсутствие эффекта на фоне приема вальпроатов отмечено лишь у 7,3% пациентов с резистентными формами эпилепсии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что фебрильные приступы могут встречаться в дебюте 21-го эпилептического синдрома с различными этиологическими факторами и прогнозом. Это требует проведения пациентам с ФП всего спектра обследований (сбор анамнеза, клинический осмотр, ВЭМ, МРТ, консультация генетика по показаниям) с целью оптимизации тактики лечения. Наше исследование подтвердило публикации других авторов, отмечавших, что фебрильные приступы могут констатироваться в 10-30% случаев в дебюте многих эпилептических синдромов (Berg A.T. и соавт., 1999; Camfield P. и соавт., 2012). При типичных ФП наиболее часто происходит трансформация в идиопатические генерализованные формы эпилепсии, доброкачественную фокальную эпилепсию (Мухин К.Ю. и соавт., 2010; Annegers J.F. и соавт., 1987; Berg A.T. и соавт., 1999; Panayiotopoulos C.P., 2005). Атипичные ФП нередко выявляются в дебюте резистентных форм эпилепсии, таких как симптоматическая височная эпилепсия, ННЕ-синдром, синдром Драве (Мухин К.Ю. и соавт., 2008).

В большинстве случаев фебрильные приступы задолго предшествуют развитию классической картины определенной формы эпилепсии, что требует длительного катамнестического наблюдения за

пациентами с фебрильными приступами в анамнезе.

Отмечена высокая частота встречаемости фебрильных приступов в структуре отдельных синдромов. Наиболее часто ФП в анамнезе встречаются при синдроме Драве (50%), эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами, симптоматической фокальной эпилепсии (17,5% случаев) и синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД (16,4% случаев). В среднем, у 15-30% больных симптоматической височной эпилепсией в анамнезе констатируются атипичные фебрильные приступы, а в группе с наличием мезиального темпорального склероза — 78% (Sadler R.M., 2006). Фебрильные приступы при ИГЭ отмечаются в 10-20% случаев (Berg A.T. и соавт., 1999; Camfield P. и соавт., 2012). При роландической эпилепсии ФП могут выявляться в анамнезе примерно в 10-30% случаев (Panayiotopoulos C.P., 1999; Berg A.T. и соавт., 1999; Camfield P. и соавт., 1994). Синдром Доозе нередко начинается с типичных фебрильных приступов (11-28% пациентов), в том числе, дебютирующих на первом году жизни [24]. В исследовании Deng J. и соавт. (2011), у 53% пациентов эта форма эпилепсии начиналась с фебрильных приступов. В нашем наблюдении дебют эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами с фебрильных приступов отмечался у 28,6% больных; причем, во всех случаях афебрильные приступы присоединялись в интервале не более 1 года с момента возникновения фебрильных. При тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества у большинства пациентов заболевание манифестирует с фебрильных судорог, которые обычно имеют атипичный характер (фокальные приступы; продолжительность их превышает 20 минут); в ряде случаев ФП имеют статусное течение (Мухин К.Ю. и со-

авт., 1997; Михайлова С.В. и соавт., 2011; Dravet C и соавт., 2002; Ceulemans B. и соавт., 2004; Singh N.A. и соавт., 2009). Наша предыдущая публикация также показала высокий процент встречаемости ФП при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД (Мухин К.Ю. и соавт., 2010).

Наше исследование показало, что атипичные фебрильные приступы в анамнезе у пациентов с неврологическими нарушениями и изменениями на МРТ не всегда являются прогностически неблагоприятными — при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД ремиссия достигается в 89,9%. С учетом высокого процента встречаемости генерализованных и псевдогенерализованных приступов, а также диффузных разрядов и ДЭПД на ЭЭГ, несмотря на преобладание фокальных форм эпилепсии в нашем исследовании, целесообразно начинать терапию с препаратов широкого спектра действия. Это продиктовано возможностью аггравации приступов и ЭЭГ-изменений рядом препаратов, в частности карбамазепином (Миронов М.Б. и соавт., 2012).

Исследование показало высокую эффективность вальпроатов (депакин хроносфера) в лечении всех форм эпилепсии, ассоциированных с фебрильными приступами. Большинство экспертов-эпилептологов настоятельно рекомендуют лечение одним препаратом, имеющим широкий спектр терапевтической эффективности. В этой ситуации основной группой АЭП являются производные вальпроевой кислоты, а одним из основных препаратов — депакин. Преимущество вальпроатов обусловлено их высокой терапевтической активностью в отношении всех типов эпилептических приступов (Bruni J., 1996) как генерализованных/псевдогенерализованных, так и фокальных (Мухин К.Ю. и соавт., 2004).

Библиография

1. Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю. Фебрильные судороги: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение / Методические рекомендации. — М., 1988. — 24 с.
2. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Какаулина В.С. Аггравация эпилептического негативного миоклонуса у детей при назначении карбамазепина и окскарбазепина // Фарматека. — 2012. — №1. — С. 67-71.
3. Михайлова С.В., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Дюлак О., Ильина Е.С., Холин А.А., Печатникова Н.Л., Миронов М.Б., Мухин К.Ю. Клинический полиморфизм тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (синдрома Драве), обусловленной мутациями в гене SCN1A // Рус. жур. дет. невро. — 2011. — том VI. — вып. 4. — С. 3-12.
4. Мухин К.Ю. Височная эпилепсия // Журн. неврол. психиатр. — 2000. — Т. 100. — № 9. — С. 48—57.
5. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы // В книге под ред. К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин / Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. — М.: АртСервис ЛТД, 2011. — С. 390-426.
6. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Петрухин А.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты) // Рус. жур. дет. невро. — 2010. — том V. — вып. 1. — С. 3-17.
7. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Долиннина А.Ф., Петрухин А.С. Фебрильные приступы (лекция) // Рус. жур. дет. невро. — 2010. — том V. — вып. 2. — С. 17-30.
8. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. — М.: Системные решения, 2008. — 224 с.
9. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Вальпроат натрия (Депакин) в достижении ремиссии у больных идиопатической генерализованной эпилепсией (долгосрочный катамнез) // Неврологический журнал. — 2004. — №4. — С. 34-39.
10. Мухин К.Ю., Темин П.А., Никанорова М.Ю., Шпрехер Б. Л. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества // Журн. неврол. психиатр. — 1997. — Т. 97. — № 8. — С. 61-64.
11. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благосклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. — М.: Медицина, 2000. — 623 с.
12. Annegers J.F., Hauser W.A., Shirts S.B., Kurland L.T. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions // N. Engl. J. Med. — 1987. — V. 316. — P. 493-8.
13. Berg A.T. Febrile seizures and epilepsy: the contributions of epidemiology // Paediatr Perinat Epidemiol. — 1992. — V. 6 (2). — P. 145-52.
14. Berg A.T., Shinnar S., Levy S.R., Testa F.M. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures // Neurology. — 1999. — V. 53. — P. 1742-8.
15. Bruni J. Valproate // In: The treatment of epilepsy / S. Shorvon, F. Dreifuss, D. Fish, D. Thomas. — Oxford, 1996. — P. 482-490.
16. Camfield P., Camfield C., Gordon K., Dooley J. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children // Developmental medicine & Child Neurology. — 1994. — V. 36. — P. 887-92.
17. Camfield P., Camfield C., Scheffer I., Marini C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) // In: Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, A.V. Delgado-Escueta, C.A. Tassinari, P. Thomas, P. Wolf / Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence. Fifth edition with video. — Paris: John Libbey Eurotext, 2012. — P. 175-187.
18. Ceulemans B., Boel M., Claes L., Dom L., Willekens H., Thiry P., Lagae L. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment // J. Child Neurology. — 2004. — V. 19. — P. 516-521.
19. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes // Epilepsia. — 1989. — V. 30(4). — P. 389-399.
20. Deng J., Zhang Y.H., Liu X.Y., Yang Z.X. et al. Electroclinical features of myoclonic-atonic epilepsy // Zhonghua Er Ke Za Zhi (China). — 2011. — V. 49(8). — P. 577-582.
21. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation // Epileptic Disorders. — 2000. — V. 2. — Suppl. 1. — P. 45-49.
22. Dravet C., Bureau M., Oguni H., et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy / In: Roger J., Bureau M., Dravet C., et al (eds) Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 3 ed. — John Libbey, Eastleigh, 2002. — P. 81-103.
23. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // Epilepsia. — 2001. — V. 42(6). — P. 796-803.
24. Guerrini R., Parmeggiani L., Bonanni P., Kaminska A., Dulac O. Myoclonic-astatic epilepsy // In: Eds. J. Roger, M.

- Bureau, C. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf / Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence. — 4th edition with video — John Libbey Eurotext Ltd., Montrouge, 2005. — P. 115-124.
25. Nelson K.B., Ellenberg J.H. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures // N. Engl. J. Med., 1976. — V. 295. — P. 1029-1033.
 26. Panayiotopoulos C.P. Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes // London: John Libbey & Company Ltd, 1999.
 27. Panayiotopoulos C.P. The epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. — Bladon Medical Publishing, 2005. — P. 417.
 28. Sadler R.M. The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis // In: Advances in neurology. — V. 97. — Intractable epilepsies. Eds.: W.T. Blume / Lippincott, Philadelphia, 2006. — P. 27-37.
 29. Singh N.A., Pappas C., Dahle E.J., Claes L.R.F., Pruess T.H., et al. A Role of SCN9A in Human Epilepsies, As a Cause of Febrile Seizures and As a Potential Modifier of Dravet Syndrome // PLoS Genet. — 2009. — V. 5(9): e1000649. doi:10.1371/journal.pgen.1000649.

СИНДРОМ ГЕМИКОНВУЛЬСИВНЫХ ПРИСТУПОВ, ГЕМИПЛЕГИИ И ЭПИЛЕПСИИ (СИНДРОМ ННЕ) (ЛЕКЦИЯ)

К.Ю. Мухин¹, М.Ю. Бобылова¹, А.Ф. Долинина², О.А. Пылаева¹

HEMICONVULSION-HEMIPLEGIA-EPILEPSY SYNDROME (HNE SYNDROME) (A LECTURE)

K.Yu. Mukhin¹, M.Yu. Bobylova¹, A.F. Dolinina², O.A. Pylaeva¹

¹ — Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святого Луки (Москва)

² — Челябинская областная детская клиническая больница

Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (синдром ННЕ) представляет собой полиэтиологичное заболевание, дебютирующее в детском возрасте и характеризующееся триадой признаков: 1) продолжительными судорожными приступами (обычно на фоне температуры), захватывающими половину тела (гемиконвульсии); 2) остро возникающим сразу после приступов гемипарезом (на стороне судорог); 3) последующим развитием симптоматической фокальной эпилепсии. Авторы подробно рассматривают различные аспекты заболевания, включая этиологию и патогенез, диагностические критерии и дифференциальный диагноз, а также подходы к терапии (профилактика и лечение заболевания) и прогноз.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (синдром ННЕ), этиология, патогенез, диагноз, лечение.

Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome (HNE syndrome) — polyetiologic disease, with onset in childhood, characterized by the triad of symptoms: 1) prolonged convulsive seizures (usually on background of fever), involving one half of the body (hemiconvulsions); 2) acute hemiparesis occurring immediately after seizures (on the side of convulsions); 3) symptomatic focal epilepsy, occurring in the sequel. The authors discuss in detail different aspects of the disease, including etiology, pathogenesis, diagnostic approaches, differential diagnosis, and approaches to treatment (including prevention and therapy of the disease) and outcome.

Key words: epilepsy, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome (HNE syndrome), etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Определение. Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (синдром ННЕ) представляет собой полиэтиологичное заболевание, дебютирующее в детском возрасте и характеризующееся триадой признаков:

- 1) продолжительными судорожными приступами (возникающими обычно на фоне температуры), захватывающими половину тела (гемиконвульсии);
- 2) гемипарезом (на стороне судорог), остро возникающим сразу после приступов;
- 3) последующим развитием симптоматической фокальной эпилепсии.

Синонимы: «syndrome of hemiconvulsions, hemiplegia and epilepsy» — «HNE syndrome».

История. Современное клиническое описание данного заболевания было дано руководителем Марсельской эпилептологической клиники Н. Gastaut и соавторами в 1957

году, которые и предложили название — синдром ННЕ.

Этиология и патогенез. Этиология синдрома ННЕ до конца неясна. По-видимому, состояние имеет полиэтиологичное происхождение.

- *гипотеза нейроинфекции* (Pierre Marie, 1885): вирусный энцефалит, в частности, герпетический (Panayiotopoulos C.P., 2002). Японские исследователи описывали развитие ННЕ синдрома у девочки на фоне двойной инфекции (*varicellazoster* и вирус *Epstein-Barr*). Отмечено повышение в плазме крови уровней интерлейкинов-2 и 6, ФНО α-типа и фактора воспалительной эндотелиальной активации Е-селектина (Wakamoto H. и соавт., 2002). Однако чаще лихорадка развивается на фоне банальной ОРВИ, изменения в спинномозговой жидкости, характерные для

нейроинфекций, отсутствуют (Chauvel P, Dravet Ch., 2005).

- В единичных случаях синдром ННЕ развивается после *черепно-мозговой травмы* или *острых нарушений мозгового кровообращения* (у детей это обычно артерио-венозные мальформации) (Arzimanoglou A. и соавт., 2004).
- Индийские специалисты описывают случай ННЕ синдрома у непальской девочки 9 лет с *наследственным дефицитом протеина S* и развитием инфаркта в бассейне левой средней мозговой артерии. На фоне лихорадки, вызванной острым гастроэнтеритом, возник статус правосторонних гемиконвульсивных эпилептических приступов с формированием перманентного гемипареза, а затем — резистентной эпилепсии (Mondal R.K. и соавт., 2006).
- *Генетическая теория.* S. Yamazaki и соавт. (2011) описали случай ННЕ у 5-летней японской девочки после инфекции, вызванной парвовирусом B19. МРТ через 2 дня после эпилептического статуса выявила атрофию мозжечка и гиперинтенсивность в левой гемисфере в T2-режиме. На МР-ангиографии через 7 дней обнаружена облитерация проксимальной части левой средней мозговой артерии в острой фазе. Однако эти данные не подтвердились при церебральной ангиографии, проведенной через 25 ч после МР-ангиографии. Генетический анализ показал гетерозиготное состояние по мутации S218L в гене CACNA1A. Эта мутация отвечает за развитие семейной гемиплегической мигрени. По мнению авторов, вазоспазм мышц церебральных сосудов с возможным снижением функциональной активности коры может вызывать гемиконвульсивные приступы и гемиплегию. Lee C. (2006) приводит описание случая ННЕ у ребенка с глютаровой ацидурией.
- S. Auvin, V. Bellavoine (2012) проанализировали данные о случаях ННЕ за 20 лет. Авторы выявили у большинства пациен-

тов аномалии мозолистого тела, которые, вероятно, предшествовали эпилептическому статусу. Авторы выдвигают гипотезу, согласно которой к поражению одной гемисферы при эпилептическом статусе предрасполагают *аномалии мозолистого тела*.

- В большинстве «*идиопатических*» случаев ННЕ этиологический фактор установить не удастся. Такие случаи расцениваются как имеющие вероятно «генетическую предрасположенность» (Chauvel P, Dravet Ch., 2005).

В настоящее время **выделяют два варианта ННЕ.**

1 вариант: симптоматический — возникает в результате поражения мозга разной этиологии — в результате менингита, субдуральной гематомы, перинатальной и пренатальной патологии, травмы, наследственного дефицита S-белка и глютаровой ацидурии.

2 вариант: идиопатический, при нем не выявляют специфических причин.

Патогенез синдрома ННЕ включает последовательно следующие стадии:

- длительные (более 30 мин) гемиконвульсивные приступы (фокальный эпилептический статус) на фоне лихорадки;
- ингибирование ГАМК-эргических рецепторов, высвобождение возбудимых нейромедиаторов (прежде всего, глутамата);
- активация N-метил-D-аспартатных рецепторов (NMDA);
- внутриклеточный приток ионизированного кальция;
- активация липаз и протеаз;
- повреждения митохондрий (Young G.B., 2006);
- развитие отека мозга, который может быть как диффузным, так и затрагивать лишь одну гемисферу (Panayiotopoulos C.P., 2002);
- купирование приступов и разрешение отека;
- остаточные явления в виде выраженной атрофии («церебральная гемиатрофия»

по терминологии Tan N., Urich H., 1984);

- перманентный контралатеральный гемипарез, симптоматическая фокальная эпилепсия.

У пациентов с ННЕ семейный анамнез по эпилепсии и фебрильным судорогам отягощен в 22% случаев. В анамнезе встречаются фебрильные судороги, синдром генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс, синдром Драве (Chauvel P., Dravet Ch., 2005).

Патоморфология. Фокальная эпилепсия после перенесенного фебрильного эпилептического статуса развивается в результате локальной церебральной атрофии. В большинстве случаев развивается мезиальный височный склероз, точнее — склероз гиппокампа (С.Х. Гатауллина и соавт., 2008; Baram T.Z., Schinnar Sh., 2002). Морфологические изменения в острой стадии (в период эпилептического статуса) включают отек мозга, участки геморрагического некроза и нейрональной дегенерации (Auvin S., 2007). Хроническая стадия характеризуется атрофией, формированием кист и очагов демиелинизации (van Toorn R., 2012).

Гистологические исследования выявляют множественные микротромбозы и атрофические изменения («кортикальный ламинарный склероз») в 3-м и 5-м слоях коры больших полушарий головного мозга, преимущественно, поля H1 гиппокампа (Young G.B., 2006).

При синдроме ННЕ атрофические изменения могут захватывать не только височный палеокортекс, но и новую кору, распространяясь на всю гемисферу, а также мозжечок, таламус и другие подкорковые структуры (Chauvel P., Dravet Ch., 2005).

Распространенность. За последние 20 лет в развитых странах заболеваемость синдромом ННЕ снизилась (Arzimanoglou A. соавт., 2004). Это связано с разработкой мероприятий по оказанию помощи детям с длительными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом (Карлов В.А.,

2003). В развивающихся странах, где отсутствуют медикаменты для купирования эпилептического статуса и не налажена служба неотложной помощи, синдром ННЕ не является раритетом. R Van Toorn и соавт. (2012) сообщают о 8 случаях ННЕ, зарегистрированных за 2 года в Южной-Африканской Республике, указывая на важность ранних скорпомощных мероприятий при фокальном эпилептическом статусе для предотвращения ННЕ.

Распространенность синдрома ННЕ по данным разных авторов:

- Gastaut H. и соавт. (1959): 150 случаев
- Vivaldi J. (1976): 45 новых случаев
- Chauvel P., Dravet Ch. (2002): 37 случаев
- Chauvel P., Dravet Ch. (2005), обзорные данные разных авторов по распространенности синдрома ННЕ в Европе (на 10000 детей):
в 1967 г. — 7,77
в 1969 г. — 3,82
в 1978 г. — 1,64

Клиническая картина. Возраст дебюта заболевания (возникновение первого судорожного эпизода): от 5 мес. до 4 лет, 85% случаев — до 2-х лет (Arzimanoglou A. и соавт., 2004). Соотношение полов одинаковое, с незначительным преобладанием мальчиков. Заболевание возникает у неврологически здоровых детей, на фоне лихорадки неспецифической этиологии. Появляются гемиклонические судороги, причем нередко именно судороги являются первым проявлением гипертермии. Так, до приступа ребенок чувствует себя нормально, а после судорог температура тела оказывается повышенной. Приступы чаще развиваются во время сна (дневного или ночного), носят клонический характер, затрагивая, в основном, одну половину тела (гемиклонические). Перед приступом может отмечаться девиация глаз и головы или клонические компоненты происходят синхронно в виде подергивания головы и конечностей.

Chauvel P., Dravet Ch. (2005) выделяют 5

основных клинических признаков данных приступов:

1. Высокая продолжительность. Приступы обычно длятся более 30 мин, нередко — несколько часов и даже дней. Интенсивность клонических подергиваний может меняться, ослабевая и нарастая вновь.
2. Вариабельность топографии приступов. Гемиклонии могут превалировать в какой-либо одной конечности, лицевой мускулатуре, распространяться на другую сторону или даже менять сторону (альтернирующие гемиконвульсии).
3. Сознание при приступах может флуктуировать, но в большинстве случаев оно остается сохранным.
4. Вариабельность начала приступов. Приступы могут начинаться с поворота глаз и головы, клонических судорог в какой-либо одной конечности, с обеих сторон, и лишь по мере развития судорог они все более приобретают гемиклонический характер, нередко в виде асинхронных подергиваний.
5. Выраженность вегетативных проявлений при длительных приступах: гипервентиляция, диспноэ, сердечная аритмия, цианоз.

Часть приступов не проходит самостоятельно, требуются мероприятия по их купированию. Немедленно после ликвидации приступов у ребенка становится заметным гемипарез. По данным обследования большого количества детей, перенесших фебрильные судороги, Vivaldi J. (1976) установил, что при продолжительности приступов более 24 ч гемипарез развивается почти в 100% случаев; при продолжительности 5 ч и более — в 75%, а при длительности приступов менее 5 ч — лишь у 9% больных.

Перманентный гемипарез после гемиклонических судорог следует констатировать, если его клинические признаки сохраняются через 7 дней после окончания приступа. До этого срока речь может идти о парезе Тодда. Гемипарез носит центральный

характер. В первые дни мышечный тонус на стороне пареза может быть низким, а позже появляется отчетливая спастическая гипертония, сопровождающаяся пирамидными симптомами (анизорефлексия, патологические рефлексы, синкинезии, клонусы). Гемипарез обычно неравномерный, в большей степени страдают мышцы проксимальной части руки и лица. Примерно в 20% случаев гемипарез может постепенно исчезать в течение 1-12 мес. после приступа, однако, всегда сохраняются отчетливые признаки пирамидной недостаточности на этой стороне (Arzimanoglou A. и соавт., 2004).

Развитие эпилепсии (повторных непровоцируемых приступов) спустя определенное время после острого эпизода. По данным Roger G. и соавт. (1982), эпилепсия развивается у 75% пациентов, перенесших длительные гемиклонические судороги с последующим гемипарезом. Повторные приступы могут возникать через 1-20 лет после эпизода гемиконвульсий, но в 85% случаев этот интервал не превышает 3 лет (Arzimanoglou A. и соавт., 2004; Vivaldi J., 1976). Средний интервал между дебютом гемиклонических приступов и началом эпилепсии составляет 5,6 лет (Chauvel P., Dravet Ch., 2005).

Типы эпилептических приступов при ННЕ синдроме: фокальные моторные и аутомоторные, вторично-генерализованные, реже — псевдогенерализованные.

В клинической картине у детей преобладают фокальные моторные и псевдогенерализованные приступы, а у подростков и взрослых — сложные фокальные (главным образом, аутомоторные).

Фокальные моторные клонические приступы локализованы в паретичных конечностях. Они могут распространяться по типу «джексоновского марша» с «восходящим» или «нисходящим» течением; при этом судорогам нередко предшествует соматосенсорная аура. У 11% больных в наблюдении

Chauvel P., Dravet Ch. (2005), был отмечен симптомокомплекс кожевниковской эпилепсии (фокальные моторные, вторично-генерализованные приступы и постоянный эпилептический миоклонус). В некоторых случаях фокальные моторные приступы провоцируются внезапным звуковым раздражителем, дотрагиванием, движением рукой. Такого рода провокация фокальных приступов наблюдается обычно при «симптоматическом варианте» ННЕ.

Сложные фокальные приступы, обычно аутомоторные, характерные для старшей возрастной категории детей, а также для подростков и молодых взрослых. Они характеризуются внезапным застыванием пациентов с широко раскрытыми глазами («staring») и появлением автоматизмов (чаще оро-алиментарных или жестовых). Данным приступам может предшествовать аура. Характерна аура страха: внезапный немотивированный страх, сопровождающийся психомоторным возбуждением (дети подбегают к родителям, обхватывают их, утыкаются лицом в грудь), ознобоподобным тремором, криком. При этом возникают покраснение лица, мидриаз, гипергидроз.

Вторично-генерализованные приступы при синдроме ННЕ возникают из фокальных моторных пароксизмов, после различных типов ауры, а также абсолютно внезапно. Нередко предшествуют фокальные версивные приступы: поворот глаз и головы контралатерально очагу.

У дошкольников чаще встречаются псевдогенерализованные приступы: атипичные абсансы, эпилептический миоклонус, атонические приступы.

По данным Chauvel P., Dravet Ch. (2005), у пациентов с синдромом ННЕ отмечалось сочетание эпилептических приступов: 2х типов — у 49% пациентов, 3х типов — у 24%, 4 типов — у 3%. Таким образом, преобладали полиморфные приступы. По данным Gastaut H. и соавт. (1959), Roger J. и соавт. (1982), у пациентов старшего возраста и при «позднем дебюте» эпилепсии (через 10-20

лет после острого эпизода) преобладает клиника височной эпилепсии, а среди эпилептических приступов — сложные фокальные. Случаи с «поздним дебютом» также отличаются злокачественным течением и резистентностью к терапии.

Для синдрома ННЕ характерна высокая частота приступов, нередко до многократных в течение суток. Возможно и циклолептическое течение заболевания: период серийных приступов в течение нескольких дней или недель сменяется периодом урежения или полного отсутствия приступов, продолжающегося также несколько дней или недель. Эпилептический статус (чаще фокальных моторных приступов) констатируется в 10% случаев (Roger J. и соавт., 1982).

Исследование неврологического статуса при синдроме ННЕ. Наиболее «ярким» симптомом является *центральный гемипарез*, обычно не достигающий степени полной плегии. Парез максимально выражен в проксимальных отделах руки, а также в лицевой мускулатуре, что отличает его от гемипареза при детском церебральном параличе (Arzimanoglou A. и соавт., 2004). Характерна сухожильная гиперрефлексия с анзорефлексией, появление патологических рефлексов на стороне пареза; вместе с тем, выраженного повышения мышечного тонуса обычно не наблюдается. Степень гемипареза может несколько уменьшаться в течение 12 мес. после острого эпизода, затем выраженность моторного дефицита остается практически постоянной (Arzimanoglou A. и соавт., 2004). В исследовании Chauvel P., Dravet Ch. (2005) при синдроме ННЕ легкий гемипарез диагностирован в 18% случаев, умеренный — 56%, тяжелый — 24%; у остальных пациентов отмечалась пирамидная недостаточность без явлений пареза. У 54% пациентов гемипарез сочетался с легкой мышечной гемигипотрофией.

При поражении доминантной гемисферы одновременно с появлением гемипареза описано развитие *моторной афазии*

(Panayiotopoulos C.P., 2002). Проводниковые *расстройства чувствительности* возникают в 24% случаев, *нарушение координации* — 10%, *гемианопсия* — 16%, *атрофия зрительных нервов* — 8% (Chauvel P., Dravet Ch., 2005).

Когнитивные нарушения той или иной степени выраженности констатируются в подавляющем большинстве случаев. Отчетливый интеллектуальный дефицит формируется примерно у 1/3 больных (35% — по данным Chauvel P., Dravet Ch., 2005), преимущественно, при симптоматическом варианте синдрома ННЕ. Высокая частота эпилептических приступов и постоянная продолженная эпилептиформная активность на ЭЭГ могут приводить к «углублению» гемипареза и значительному нарастанию когнитивных нарушений. Данная закономерность сближает синдром ННЕ с «классическими» эпилептическими энцефалопатиями детского возраста.

Электроэнцефалографическое исследование. ЭЭГ в *остром икctalном периоде*: во время длительных гемиконвульсий регистрируется высокоамплитудная медленно-волновая активность частотой около 3 Гц, чередующаяся со спайками, острыми волнами; периодически образуя пик-волновые комплексы. Амплитуда патологических ЭЭГ-паттернов выше, а спайковый компонент более выражен на стороне пораженной гемисферы (Panayiotopoulos C.P., 2002). Данные паттерны могут чередоваться с эпизодами быстрой активности и уплощения записи («electro-decremental event»).

ЭЭГ в *интерикctalном периоде повторных непровоцируемых приступов*. Основная активность фона, как правило, сохранна. Может наблюдаться снижение амплитуды и некоторое замедление альфа ритма на стороне пораженной гемисферы. Эпилептиформная активность представлена, преимущественно, мультирегиональными изменениями — 70% случаев; причем у 11% больных в исследовании Chauvel P., Dravet Ch. (2005) наблюдалось 5 независимых очагов! Авторы отмечают преобладание эпилепти-

формной активности в височных и теменно-затылочных отведениях от пораженной гемисферы. При наличии псевдогенерализованных приступов, доминируют диффузные разряды пик-волновой активности. Билатеральные ЭЭГ-паттерны, как правило, асимметричны с более высокой амплитудой со стороны «здоровой» гемисферы (ипсилатерально парезу) (Arzimanoglou A. и соавт., 2004). Этот феномен обусловлен общим снижением биоэлектрической активности от пораженной гемисферы (Salih M.A., 1998). При неблагоприятном течении заболевания формируется ЭЭГ-паттерн постоянной продолженной региональной эпилептиформной активности.

Патологическая медленноволновая активность обычно представлена продолженным региональным замедлением над пораженной гемисферой (контралатерально парезу) с преобладанием в задних или височных отведениях (Chauvel P. и соавт., 1991). Нередко в структуре высокоамплитудного тета- или дельта-замедления регистрируются низкоамплитудные спайки или острые волны.

Методы нейровизуализации. Изменения при нейровизуализации констатируются в большинстве случаев синдрома ННЕ. По данным Chauvel P., Dravet Ch. (2005), у 8% больных результаты МР-исследования нормальные, главным образом, при идиопатическом варианте.

Tanaka Y. и соавт. (1994) выявили при СPECT-исследовании больных синдромом ННЕ гиперперфузию в остром периоде, которая в последующем сменялась гипоперфузией.

Основной нейровизуализационный признак синдрома ННЕ — церебральная *гемиатрофия* (Tan N., Urich H., 1984; Soffer D. и соавт., 1986; Osborn A.G. и соавт., 2004). Локальная атрофия захватывает, преимущественно, височный палеокортекс (мезиальный височный склероз) (Baram T.Z., Schinnar Sh., 2002), а также мозжечок, таламус и подкорковые ядра (Salih M.A., 1997). У 27% больных наблюдается унилатеральная

вентрикуломегалия на стороне атрофии (Chauvel P., Dravet Ch., 2005). При симптоматическом варианте (например, MELAS синдром), когда синдром ННЕ возникает в результате ишемического инсульта, атрофический процесс развивается в зоне кровоснабжения определенного сосудистого бассейна (Osborn A.G. и соавт., 2004).

В единичных случаях возможны атипичные варианты — «dual pathology» (двойная патология). Bahi-Buisson N. и соавт. (2005) описывают случай ННЕ синдрома у 13-летнего мальчика с левосторонними фебрильными гемиконвульсиями и развитием цитотоксического отека с последующей правополушарной церебральной гемиатрофией на МРТ. Спустя 6 мес. от дебюта заболевания у мальчика стали отмечаться правосторонние (!) гемиклонические приступы, а повторное высокоразрешающее МРТ выявило фокальную кортикальную дисплазию в левой лобной области.

Auvin S. и соавт. (2007) провели анализ изменений на МРТ и патоморфологических изменений в мозге у больных синдромом ННТ. Freeman J.L. (2002), суммировали ранние изменения на МРТ у детей с ННЕ. Toldo I. и соавт. (2007) описали случай синдрома ННЕ у мальчика 2 лет 9 мес. с длительными гемиконвульсиями и правосторонним гемипарезом, развившимся после эпилептического статуса. На 7 сутки заболевания при проведении высокоразрешающего МРТ в T2-режиме были выявлены изменения в белом веществе левого полушария. Через 1 мес. возникли выраженные глиозные изменения и кортикальная атрофия. Таким образом, на ранней стадии заболевания при МРТ следует принимать во внимание изменения в T2-режиме для установления точного диагноза. R. Hiremath и соавт. (2012) также подчеркивают важность МРТ-изменений в T2-режиме в первые дни заболевания.

Диагноз. При установлении диагноза синдрома ННЕ необходимо иметь в виду два момента. Во-первых, диагноз может быть установлен только после присоединения повторных непровоцируемых приступов. Острый эпизод с длительными фебрильными

гемиклоническими судорогами и развитием гемипареза — это еще не синдром ННЕ. Только при возникновении повторных приступов диагностируется ННЕ. Таким образом, с момента перенесенного острого эпизода до установления диагноза синдрома гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии, проходит несколько лет.

Во-вторых, во всех случаях возникновения острой гемиплегии после эпилептического статуса с последующим присоединением повторных приступов следует исключать «симптоматический характер» заболевания, то есть наличие органического церебрального субстрата. Как было указано выше, симптоматический вариант ННЕ может быть вызван опухолью головного мозга, нейроинфекцией, патологией мозговых сосудов, митохондриальными заболеваниями (MELAS синдром) и др. В этом случае в диагнозе должно быть отражено основное заболевание, которое привело к развитию синдрома гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии.

Диагноз синдрома ННЕ устанавливается на основании анамнестических и клинических данных, а верифицируется при проведении нейровизуализации. Результаты ЭЭГ мало специфичны и лишь подтверждают эпилептический характер присоединившихся приступов.

Опорные диагностические критерии заболевания:

- 1) внезапное развитие в младенческом возрасте эпилептического статуса гемиконвульсивных приступов (или единичного длительного приступа), чаще на фоне температуры с последующим появлением стойкого центрального гемипареза;
- 2) присоединение, обычно спустя несколько лет после острого эпизода, повторных непровоцируемых эпилептических приступов, частых, полиморфных, резистентных к терапии;
- 3) наличие при нейровизуализации проявлений «церебральной гемиатрофии» (Tan N., Urich H., 1984).

Таблица 1. Дифференциальный диагноз синдрома ННЕ и синдрома Кожевникова—Расмуссена (прогрессирующий очаговый энцефалит) (Panayiotopoulos C.P, 2005).

Клиника / Синдром	Синдром ННЕ	Синдром Кожевникова—Расмуссена (прогрессирующий очаговый энцефалит)
Типы приступов	фокальные, вторично—генерализованные, псевдогенерализованные	фокальные моторные клонические, вторично—генерализованные, эпилептический миоклонус
Полиморфизм приступов, ЭС	+	+
Острое начало с фокального ЭС	+	+
Гемипарез	+	+
Приступы резистентны к терапии	+	+
Стадийность течения	- Гемипарез постоянный сразу после острой фазы	+
Течение	Стационарное	Неуклонно прогрессирующее
Когнитивные нарушения	Разной степени выраженности	Тяжелые, нарастающие
Возникновение приступов с момента дебюта	«светлый промежуток» обязателен, несколько лет	«светлый промежуток» отсутствует
Частота приступов	Различная	Стабильно высокая
MPT	Непрогрессирующая гемиатрофия	Прогрессирующая атрофия при динамическом исследовании

Дифференцировать синдром ННЕ следует, прежде всего, с *детским церебральным параличом* (ДЦП), а также энцефалитом Кожевникова-Расмуссена (табл. 1). Основное отличие ДЦП от синдрома ННЕ — врожденный характер гемипареза, его преобладание в дистальных отделах конечностей, больше в кисти. Сложности дифференцировки могут возникнуть в редких случаях раннего дебюта гемипареза при синдроме ННЕ (в возрасте до 1 года) и недостаточных анамнестических данных (указание на эпилептический статус и острое развитие пареза). МРТ-исследование в большинстве случаев способно дифференцировать перинатальный характер поражения при ДЦП и специфическую церебральную гемиатрофию при синдроме ННЕ.

Профилактика и лечение. При синдро-

ме ННЕ возможно избежать формирования гемипареза и в дальнейшем — развития эпилепсии. Профилактика заключается в проведении мероприятий, препятствующих развитию длительных эпилептических приступов и эпилептического статуса.

Основные этапы предотвращения развития синдрома ННЕ при эпилептическом статусе (В.А. Карлов, 2003):

- Оказание доврачебной помощи в домашних условиях при повышении температуры и возникновении судорог,
- быстрый приезд скорой медицинской помощи,
- наличие медикаментов для моментального купирования приступов,
- правильная тактика ургентной помощи в стационаре.

Развитие высококвалифицированной медицинской помощи и применение современных лекарственных средств позволило в большинстве развитых стран свести к минимуму возникновение данного заболевания.

1 этап терапии синдрома ННЕ: купирование эпилептического статуса

Необходимо обучать родителей детей с ФС профилактике и купированию длительных приступов. Проблема заключается в том, что в подавляющем большинстве случаев длительные гемиконвульсии с развитием гемипареза возникают в качестве дебютного приступа у ребенка (Auvin S., 2012).

На доврачебном этапе необходимо физическое охлаждение пациента (понижение температуры воздуха в комнате, растирание тела водкой, уксусом и др.); применение антипиретиков (нурофен в суспензии в дозе 5–10 мг/кг каждые 6–8 ч, максимально до 300 мг/сутки, эфералган в ректальных свечах, растворимый аспирин, введение литических смесей внутримышечно: антипиретик + но-шпа + антигистаминный препарат).

Раннее и по возможности внутримышечное введение диазепама (реланиум, седуксен, валиум) в разовой дозе 0,25 мг/кг. Основным препаратом для купирования эпилептических приступов в домашних условиях является диазепам в ректальных тубах (Chauvel P., Dravet Ch., 2005), в РФ данная лекарственная форма до сих пор не зарегистрирована.

Врачебные мероприятия по купированию эпилептического статуса, проводимые бригадой скорой медицинской помощи. Их этапы отражены в таблице 2.

Симптоматическое лечение:

1. коррекция жизненно важных функций,
2. коррекция электролитных нарушений,
3. лечение отека мозга (дексаметазон 4 мг внутривенно каждые 6 ч или маннитол 1,0–1,5 г/кг внутривенно капельно со скоростью 60–80 капель в минуту).

Цель терапии: скорейшее купирование приступов, избежание отека мозга и последующей гемиатрофии.

Осложнения судорожного эпилептического статуса представлены в таблице 3.

С огромным сожалением и болью приходится констатировать, что большинство базовых препаратов для купирования эпилептического статуса в нашей стране недоступно, что, безусловно, снижает качество помощи данной категории пациентов.

Если все-таки эпилептический статус не был быстро купирован и развился гемипарез, что делать с данными пациентами дальше? В мировой литературе однозначного мнения по этому вопросу нет. С одной стороны, существует риск возникновения повторного эпилептического статуса и дальнейшего развития эпилепсии — синдрома ННЕ. С другой стороны, синдром ННЕ развивается не у 100% больных, перенесших судорожный эпилептический статус, и интервал с момента острого эпизода до присоединения повторных приступов, может составлять 5–10 и даже 20 лет (Chauvel P. и соавт., 1991). В связи с этим, существует точка зрения, что нет необходимости в длительном назначении АЭП, и рекомендуется лишь парентеральное введение бензодиазепинов (диазепам в ректальных тубах, реланиум, лоразепам) в случае возникновения повторного приступа (Baram T.Z., Schinnar Sh., 2002). Однако, с нашей точки зрения, риск развития эпилепсии после длительных судорожных приступов с гемипарезом достаточно высок, что само по себе оправдывает необходимость длительной терапии АЭП. Продолжительность терапии может составлять около 3 лет с последующей отменой в случае отсутствия повторения приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ. Длительное применение АЭП существенно снижает риск развития повторных длительных тяжелых приступов. Выбор препарата в данном случае остается за лечащим врачом.

Таблица 2. Врачебные мероприятия по купированию эпилептического статуса

Препарат	Разовая доза	Побочное действие	Примечания
Диазепам 2 мл = 10 мг	0,25 мг/ кг, в/м или в/в ($V < 2$ мг/мин) Суточная доза: 20 мг для дошкольников	угнетение дыхания при передозировке	можно в домашних условиях
Депакин для инъекций	15 мг/кг 2000–2500 мг, 2 раза, интервал 12 ч	токсический гепатит (редко)	можно в домашних условиях
Лоразепам (лорафен) 1 мл = 4 мг	0,05-0,1 мг/кг, в/м медленно, 2 мг/мин, с интервалом 30 мин, не более 2 мг/сут у детей до 3 лет, не более 3-4 мг/сут после 3 лет	развитие толерантно- сти после 1–2 инъек- ций, редко: угнетение дыхания, артериаль- ная гипотензия	ПИТ
Мидазолам (дормикум)	0,15-0,2 мг/кг, в/в медленно, 2 мг/мин в/в капельно, 1 мг/кг/час, Не более 3 суток	угнетение дыхания, артериальная гипотензия	ПИТ
Фенитоин для инъек- ций (фосфенитоин) (5 мл = 250 мг)	+ физиологический р-р, 15-20 мг/кг, $V < 25$ мг/мин	остановка сердца, артериальная гипото- ния, флебосклероз	в РФ не зарегистрирован
Фенобарбитон (1 мл = 200 мг)	в/в до 1 года: 20 мг/кг, Старше 1 года: 15 мг/кг, $V =$ до 100 мг/мин	снижение сократи- тельной способности миокарда, угнетение дыхания, угнетение сознания, артериаль- ная гипотензия	в РФ не зарегистрирован
Оксибутират натрия (ГОМК) 1 мл 20% раствора = 200 мг	100–150 мг/кг $V = 400$ мг/мин	гипокалиемия	токсичен
Интубация, ИВЛ бар- битуровый наркоз — тиопентал (1 мл 2,5% р-ра = 25 мг)	в/в медленно, средняя доза: 100 мг, дополнительно + 25 мг в/в каждые 3 мин поддерживающая доза: 3 мг/кг в/в каждый час продолжительность не более 24 ч	снижение сократи- тельной способности миокарда, угнетение дыхания, артериаль- ная гипотензия, ток- сический гепатит и панкреатит, анафи- лактический шок	ОРИТ

Таблица 3. Осложнения судорожного эпилептического статуса
(по M.C. Walker, S. Shorvon (1996) с изменениями).

Кардиорестрикторные и вегетативные нарушения:

1. Артериальная гипотензия
2. Артериальная гипертензия
3. Сердечные аритмии и остановка сердца
4. Дыхательная обструкция
5. Отек легких
6. Аспирационная пневмония
7. Гипертермия

Метаболические нарушения:

1. Дегидратация
2. Гипогликемия
3. Острое нарушение функции почек
4. Острое нарушение функции печени
5. Острый панкреатит

Церебральные нарушения:

1. Гипоксически-метаболическое поражение мозга
2. Отек мозга и повышение внутричерепного давления
3. Атрофические изменения мозга, вызванные длительными судорогами
(преимущественно, поражение гиппокампа)
4. Геморрагический инсульт
5. Ишемический инсульт

Другие нарушения:

1. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
2. Рабдомиолиз
3. Переломы конечностей
4. Присоединение инфекций

2 этап терапии синдрома ННЭ: лечение симптоматической фокальной эпилепсии. Препарат выбора — карбамазепин (тегретол) в дозе 15–30 мг/кг/сут и окскарбазепин (трилептал) в дозе 20–40 мг/кг/сутки 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом. Эти препараты эффективны при изолированных аурах, фокальных моторных (включая гемиконвульсивные) и аутомоторных приступах.

Препараты второго выбора — вальпроаты (депакин, конвулекс). Применяется депакин хроносфера в дозе 900–2000 мг/сутки (30–70 мг/кг/сут). Препарат назначается 2 раза в сутки, в отдельных случаях — трижды в день с равными временными интервалами, но с меньшей промежуточной (дневной) дозой. Вальпроаты особенно эффективны при вторично-генерализованных и псевдогенерализованных приступах; при аутомоторных па-

роксизмах их эффект не высок. По мнению Bruni J. (1996), применение вальпроатов достоверно снижает риск возникновения эпилептического статуса у больных эпилепсией.

Препарат третьего выбора — топирамат (топамакс) — назначается с постепенным увеличением дозы до 100–400 мг/сутки (3–8 мг/кг/сутки) 2 раза в день. Особая эффективность топамакса отмечена при вторично-генерализованных судорожных приступах и фокальных моторных приступах (К.Ю. Мухин и соавт., 2008).

При неэффективности базовых препаратов применяется политерапия:

- 1) карбамазепин + вальпроаты,
- 2) вальпроаты + топирамат,
- 3) карбамазепин + топирамат.

Резервные препараты при политерапии: Лакосамид (вимпат) применяется у де-

тей, начиная с 16 лет, и у взрослых. Средние дозировки — 200-400 мг/сут в 2 приема. Необходима титрация дозы (как и при назначении топамакса и ламиктала). Вимпат высокоэффективен (особенно в комбинации с вальпроатами) в купировании фокальных сенсорных, моторных и вторично-генерализованных приступов.

Леветирацетам (кепра) назначается в дозе 30-60 мг/кг/сут в 2 приема. Средние дозировки — 1000-2500 мг/сут. Кепра эффективна при фокальных моторных и вторично-генерализованных приступах. Особая эффективность препарата отмечена нами при симптомокомплексе кожевниковской эпилепсии. Одно из главных достоинств кепры — хорошая переносимость препарата.

Ламотриджин (ламиктал, ламитор ДТ) (3-7 мг/кг/сутки) применяется в комбинации с базовыми АЭП. Средние дозировки — 100-400 мг/сутки в комбинации с карбамазепином или топираматом и 50-150 мг/сутки — с вальпроатами. Ламиктал эффективен при псевдогенерализованных приступах.

«Старые» АЭП применяются в последнюю очередь, как в монотерапии, так и в комбинации. Это барбитураты (фенобарбитал, бензонал) и гидантоины (фенидан, фенитоин, дифантоин). Фенобарбитал применяется в дозировках 50-250 мг/сутки (2-5 мг/кг/сутки) в 2 приема; бензонал — 100-400 мг/сутки (5-8 мг/кг/сутки) в 2-3 приема. Дозировки фенитоина составляют 100-300 мг/сутки (4-7 мг/кг/сутки) 2 раза в сутки.

Хирургическое лечение. Показания: тяжелое течение синдрома ННЕ, резистентность приступов к терапии АЭП, наличие отчетливого патологического субстрата (церебральная атрофия). Цель: удаление патологического субстрата, купирование приступов, блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ и, в конечном итоге, улучшение

когнитивных функций пациентов с повышением качества жизни (Engel J. Jr, 1996).

Ход операции: фокальная кортикальная резекция, а при наличии церебральной гемиятрофии — функциональная гемисферотомия (Chauvel P., Dravet Ch., 2005). Результаты, по данным Chauvel P., Dravet Ch. (2005) на основании 20 собственных случаев: полное купирование приступов или существенное их урежение — 60%; отсутствие эффекта (или минимальная эффективность) — 35%; ухудшение — 1 пациент (5%).

Прогноз. По данным Roger J. и соавт. (1982), после острого эпизода длительных гемиклонических судорог с последующим гемипарезом, эпилепсия развивается у 75% пациентов. Эпилепсия при синдроме ННЕ характеризуется частыми полиморфными приступами, нередко исходящими из нескольких эпилептогенных очагов. Медикаментозная ремиссия достигается примерно у 1/3 больных. В остальных случаях задача терапии — снизить частоту приступов, избежать эпизодов эпилептического статуса и уменьшить выраженность эпилептиформных аномалий на ЭЭГ. В большинстве случаев у детей с ННЕ наблюдаются выраженные поведенческие расстройства и речевые нарушения, а также интеллектуальный дефицит (Mirsattari S., 2008). При абсолютной терапевтической резистентности показано хирургическое вмешательство.

Факторами неблагоприятного прогноза считаются: высокая частота и полиморфизм приступов; мультирегиональные и диффузные эпилептиформные ЭЭГ паттерны, а также формирование постоянной продолженной региональной эпилептиформной активности. Tenney J.R. и соавт. (2012) считают раннюю диагностику синдрома ННЕ, основанную на клинических и МР-данных, необходимой для улучшения прогноза.

Библиография

1. Гатауллина С.Х., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Мезиальный височный склероз и его роль в развитии палеокортикальной височной эпилепсии (обзор литературы) // Рус. жур. дет. невро. — 2008. — Т. 3. — № 2. — С. 31-40.
2. Карлов В.А. Судорожный эпилептический статус // М.: Медпресс-информ, 2003. — 168 с.
3. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Мухина Л.Н., Петрухин А.С. Сравнительная эффективность и переносимость топирамата, вальпроатов и карбамазепина в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых // Рус. жур. дет. невро. — 2008. — Т. 3. — № 2. — С. 3-48.
4. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children — 3-rd edition. — Lippincott, Philadelphia, 2004. — P. 176-187.
5. Auvin S., Bellavoine V., Merdarius D., Delanoe C., Elmaleh-Berges M., Gressens P., Boespflug-Tanguy O. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: Current understandings // Eur J Paediatr Neurol. — 2012. — V. 16(5). — P. 413-21.
6. Auvin S., Devism L., Maurage C.A., Soto-Ares G., Cuisset J.M., Leclerc F., et al. Neuropathological and MRI findings in an presentation of HHE: a report with pathophysiological implications // Seizure. — 2007. — V. 16(4). — P. 371-6.
7. Bahi-Buisson N., Kossorotoff M., Barnerias C., Boddaert N., Bourgeois M., Dulac O., Plouin P., Chiron C., Hertz-Pannier L. Atypical case of hemiconvulsions-hemiplegia-epilepsy syndrome revealing contralateral focal cortical dysplasia // Dev. Med. Child Neurol. — 2005. — V. 47(12). — P. 830-834.
8. Baram T.Z., Schinnar Sh. Febrile seizures. — San Diego, Academic press, 2002. — 337 P.
9. Bernheim M., Girard P., Larbre F. Le role des phlebitis cerebrales dans les "encephalitis aiguës de l'enfant" // Semaine Hop Paris. — 1955. — V. 31. — P. 1-14.
10. Bruni J. Valproate // In: The treatment of epilepsy / Eds.: S. Shorvon, F. Dreifuss, D. Fish, D. Thomas. — Oxford, 1996. — P. 482-490.
11. Chauvel P., Dravet Ch. The HHE syndrome // In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th edition / Eds. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf — John Libbey Eurotext, 2005. — P. 277-293.
12. Chauvel P., Dravet Ch., Di Leo M., Roger J., Bancaud J., Talairach J. The HHE syndrome // In: Epilepsy surgery / Eds. H. Luders — N.Y.: Raven Press, 1991. — P.183-196.
13. Dulac O., Aubourg P., Checoury A., Devictor D., Plouin P., Arthuis M. Etats de mal convulsifs du nourrisson: aspects etiologiques et pronostiques // Rev. EEG Neurophysiol. — 1984. — V. 14. — P. 255-262.
14. Engel J.Jr. Principles of epilepsy surgery // In: The treatment of epilepsy / Eds.: S. Shorvon, F. Dreifuss, D. Fish, D. Thomas. — Oxford, 1996. — P. 519-529.
15. Freeman J.L. Coleman L.T., Smith L.J., Shield L.K. HHE Syndrome; characteristic early magnetic resonance imaging findings // J Child Neurol. — 2002. — V. 17 (1). — P. 10-60.
16. Gastaut H., Poirier F., Payan H., Salamon G., Toga M., Vigouroux M. HHE syndrome: hemiconvulsions, hemiplegia, epilepsy // Epilepsia. — 1959. — V. 1. — P. 418-447.
17. Gastaut H., Vigouroux M., Trevisan C., Regis H. Le syndrome "Hemiconvulsion – Hemiplegie – Epilepsie" (Syndrome HHE) // Rev. Neurol. — 1957. — V. 97. — P. 37-52.
18. Hiremath R., Pattar R., Pol M., Anegundi T.J., Rudrappa K. Role of Diffusion Weighted Imaging in the Detection of the Initial Phase of the Hemiplegia Hemiconvulsion Epilepsy Syndrome: A Case Report // Journal of Clinical and Diagnostic Research. — 2012. — V. 6(1). — P. 101-102.
19. Kim D.W., Kim K.K., Chu K., Chung C.K., Lee S.K. Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome // Neurology. — 2008. — V. 70 (22 Pt 2). — P. 2097-2098.
20. Lee C., Born M., Salomons G.S., Jakobs C., Woelfle J. HHE Syndrome as a presenting feature L-2-hydroxyglutaric aciduria // J Child Neurol. — 2006. — V. 21(6). — P. 538-40.
21. Marie P. Hemiplegie cerebrale infantile et maladies infectieuses // Prog. Med. — 1885. — V. 2. — P. 167.
22. Mirsattari S., Wilde N., Pigott S. Long-term cognitive outcome of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome affecting the left cerebral hemisphere // Epilepsy Behav. — 2008. — V. 13. — P. 678-680.
23. Mondal R.K., Chakravorty D., Das S. Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy syndrome and inherited protein S deficiency // Indian J. Pediatr. — 2006. — V. 73(2). — P. 157-159.
24. Osborn A.G., Blaser S.I., Salzman K.L. et al. Diagnostic imaging brain // Salt Lake City, Amirsys, 2004. — I-10. — P. 54-57.
25. Osler W. Cerebral palsies of children // Philadelphia: Blakiston, 1889.

26. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment // Bladon Medical Publishing, Oxford, 2002. — P. 36-49.
27. Panayiotopoulos C.P. Severe Neocortical Epileptic Syndromes in Infancy and Childhood // in The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. — Bladon Medical Publishing, Oxford, 2005. — 541 p.
28. Roger J., Dravet Ch., Bureau M. Unilateral seizures: hemiconvulsions – hemiplegia syndrome (HH) and hemiconvulsions – hemiplegia epilepsy syndrome (HHE) // In: Henri Gastaut and the Marseilles school's contribution to the neurosciences / Eds.: R.J. Broughton — EEG Suppl. — 1982. — № 35. — P. 211-221.
29. Roger J., Lob H., Tassinari C.A. Status epilepticus // In: The epilepsies / Eds.: Vinken P.J., Bruyn C.W. — Handbook of neurology, 1974. — V. 15. — P. 145-188.
30. Sakakibara T., Nakagawa E., Saito Y., Sakuma H., Komaki H., Sugai K., Sasaki M., Kurahashi H., Hirose S. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy // Epilepsia. — 2009. — V. 50(9). — P. 2158-2162.
31. Salih M.A., Kabiraj M., Al-Jarallah A.S., El Desouki M., Othman S., Palkar V.A. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome A clinical, electroencephalographic and neuroradiological study // Child's Nervous System. — 1997. — V. 13, № 5. — P. 257-263.
32. Soffer D., Melamed E., Assaf Y. et al. Hemispheric brain damage in unilateral status epilepticus // Ann. Neurol. — 1986. — V. 20. — P. 737-740.
33. Tan N., Urich H. Postictal cerebral hemiatrophy with a contribution to the problem of crossed cerebellar atrophy // Acta Neuropathol. (Berlin). — 1984. — V. 62. — P.332-339.
34. Tanaka Y., Nakanishi Y., Hamano S., Nara T., Aihara T. Brain perfusion in acute infantile hemiplegia studied with single photon emission computed tomography // No. To. Hattatsu. — 1994. — V. 26. — P. 68-73.
35. Tenney J.R., Schapiro M.B. Child neurology: hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome // Neurology. — 2012. — V. 79(1). — e1-4.
36. Toldo I., Calderone M., Boniver C., Dravet C.H., Guerrini R., Laverda A.M. HHE Syndrome: early MRI findings // Brain Dev — 2007. — V. 29 (2). — P. 109-111.
37. Toorn R., Janse van Rensburg P., Solomons R., Ndondo A.P., Schoeman J.F. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in South African children: insights from a retrospective case series // Eur J Paediatr Neurol. — 2012. — V. 16(2). — P. 142-8.
38. Vivaldi J. J. Les crises hémicloniques de l'enfant: modalités évolutives // These, Marseille, 1976.
39. Wakamoto H., Ohta M., Nakano N. Hypercytokinemia in hemiconvulsions-hemiplegia syndrome associated with dual infection with varicella zoster and Epstein-Barr viruses // Neuropediatrics. — 2002. — V. 33(5). — P. 262-265.
40. Walker M.C., Shorvon S.D. Treatment of status epilepticus and serial seizures // In: The treatment of epilepsy / Eds.: S. Shorvon, F. Dreifuss, D. Fish, D. Thomas. — Oxford, 1996. — P. 269-285.
41. Yamazaki S., Ikeno K., Abe T., Tohyama J., Adachi Y. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CACNA1A S218L mutation // Pediatr Neurol. — 2011. — V. 45(3). — P. 193-6.
42. Young G.B. Status epilepticus and brain damage: pathology and pathophysiology // Advances in neurology. — 2006. — V. 97. — P. 217-220.

РЕЗИСТЕНТНЫЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФЕБРИЛЬНО-ПРОВОЦИРУЕМЫМИ ПРИСТУПАМИ (СИНДРОМЫ ДРАВЕ, DESC, ННЕ) (ЛЕКЦИЯ)

М.Ю. Бобылова

RESISTANT EPILEPSY FORMS, ASSOCIATED WITH FEVER-PROVOKED (FEBRILE) EPILEPTIC SEIZURES (DRAVET SYNDROME, DESC, HNE) (A LECTURE)

M.Yu. Bobylova

Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки

Представлены основные характеристики резистентных форм эпилепсии, ассоциированных с фебрильно-провоцируемыми приступами (синдромы Драве, DESC, ННЕ). Для каждого из синдромов подробно рассматриваются все основные аспекты заболевания: этиология и патогенез, клиническая картина, включая характеристику эпилептических приступов, изменения на ЭЭГ, данные нейровизуализации, терапевтические подходы и прогноз.

Ключевые слова: синдром Драве, синдром DESC, синдром ННЕ, этиология, патогенез, клиническая картина, ЭЭГ, нейровизуализация, терапия, прогноз.

The most important characteristics of resistant epilepsy forms, associated with fever-provoked (febrile) epileptic seizures (Dravet syndrome, DESC — Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children, HNE — hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome) are proposed. For every syndrome all the main aspects of disease are considered in detail: aetiology and pathogenesis, clinical picture, including of characteristics of seizures, EEG, neuroimaging, therapeutic approaches and prognosis.

Key words: Dravet syndrome, DESC-syndrome, HNE-syndrome, aetiology, pathogenesis, clinical picture, EEG, neuroimaging, therapy, prognosis.

Синдром Драве, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (ТМЭМ)

Определение. ТМЭМ — эпилептическая энцефалопатия с дебютом на 1-ом году жизни, проявляющаяся фебрильными и афебрильными генерализованными и фокальными приступами с наличием миоклонических пароксизмов в типичных случаях, отставанием в психическом развитии и резистентностью к антиэпилептической терапии [1].

По классификации ИАЕ (1989 г.) ТМЭМ отнесена к формам эпилепсии, имеющим клинические проявления как генерализованных, так и парциальных эпилепсий.

История. ТМЭМ описана Ch. Dravet в 1978 г., до этого времени данную форму эпилепсии относили к частным случаям синдрома Леннокса—Гасто.

Синонимы. В связи с тем, что миоклонические приступы обычно присоединяются через несколько лет после дебюта, а в

некоторых случаях могут отсутствовать, многие авторы считают название неудачным и предлагают свои варианты:

- Doose, 1998, Германия: тяжелая идиопатическая эпилепсия с приступами *grand mal* в младенчестве [6]
- Oguni, 2001, Япония: геми-*grand mal* младенчества [22]
- Arzimanoglou, 2004, Франция: полиморфная эпилепсия младенчества.

Однако чаще всего ТМЭМ обозначают эпонимическим термином — синдром Драве.

Этиология. ТМЭМ является натриевой каналопатией. Функция натриевых каналов — поддержание постоянной величины ионов натрия внутри клетки, что в конечном итоге отражается на электрической активности головного мозга. ТМЭМ развивается у лиц с дефектом в гене натриевых каналов. Этот факт установил L.R. Claes (2001), который при выделении гена у пациентов с идиопатической эпилепсией с фебрильными судорогами плюс (ИЭФП+), обнаружил, что

в обоих случаях имеет место одна и та же мутация в гене SCN1A (альфа1-субъединицы натриевых каналов) [4]. Лocus гена SCN1A находится на хромосоме 2q24. С 2001 года исследования генетических мутаций продолжаются. К 2009 году было описано 90 мутаций в разных участках гена SCN1A [12], а к августу 2012г — уже 100 мутаций. Следует отметить, что мутации различны, а их результаты разнообразны, они повышают возбудимость нейронов, снижают ее, или не влияют на возбудимость [32]. ТМЭМ развивается только при тех мутациях, которые повышают возбудимость нейронов. Мозаицизм половых и соматических клеток по SCN1A является важной причиной рецидива ТМЭМ у братьев и сестер и внутрисемейной клинической неоднородности [7]. На сегодняшний день ТМЭМ — единственный эпилептический синдром, диагностика которого основана на ДНК-анализе.

Однако не все случаи ТМЭМ вызваны мутацией гена SCN1A. В разных странах мутацию гена SCN1A выявляют в 40-80%: в Японии — у 77%-82% пациентов, во Франции, Италии, Австралии, Канаде — в 35% случаев. Поскольку заболевание с равной частотой встречается во всех странах, статистический разброс связан с критериями диагноза, принятыми в данной стране [34]. У 25% SCN1A-негативных пациентов женского пола мутация выявляется в гене протокодрина-19 (PCDH19) на X-хромосоме [17]. В 20% случаях причина ТМЭМ остается неизвестной.

Патогенез. Генетически детерминированная нестабильность мембран вызывает возбудимость нейронов (чаще лобных долей), которая распространяется на всю кору.

Эпидемиология. ТМЭМ встречается у 1 ребенка на 40.000 детей до 7 лет. Мальчики болеют в 2 раза чаще [8].

Клиническая картина (описание Ch. Dravet [9]). На 1 году жизни (пик заболеваемости — 5 мес.) у нормально развивающегося ребенка возникают клонико-тонические приступы, как правило, фебрильно-провоцируемые (65% случаев). ТМЭМ в дебюте выглядит как фебрильные судороги. Обычно они более продолжительные, возникают при невысокой температуре, имеют фокальный компонент, нередко альтернирующие гемиконвульсии. Фебрильные судороги

могут трансформироваться в эпилептический статус. В период от 1 до 4 лет персистируют фебрильные приступы, к ним присоединяются афебрильные приступы. Афебрильные приступы чаще унилатеральные, тонико-клонические или вторично-генерализованные. В этом периоде характерны миоклонические и атонические приступы, атипичные абсансы, альтернирующие фокальные приступы. Приступы склонны к серийному течению, нередко возникает эпилептический статус, который почти всегда провоцируется лихорадкой. В большинстве случаев судороги имеют фокальное начало. Семиология приступов и их общие черты представлены в таблице 1. Медикаментозная ремиссия достигается редко и на непродолжительное время. Затем эпилепсия стабилизируется, приступы становятся реже, но формируется тяжелый когнитивный и неврологический дефицит.

Таким образом, в течение заболевания выделяют 3 стадии:

1. До 1 года, *стадия дебюта*: период относительно легких клонических приступов, обычно фебрильных;

2. «*Катастрофическая*» стадия, в возрасте 1-4 года: персистируют резистентные к антиэпилептическим препаратам фебрильные и афебрильные приступы (миоклонические, атипичные абсансы, фокальные приступы), нередко развивается эпилептический статус.

3. После 4-5 лет, *стадия стабилизации*: количество приступов уменьшается, на первый план выступают грубые когнитивные нарушения и неврологический дефицит.

Неврологический статус. До дебюта приступов дети полностью здоровы и развиваются по возрастным нормативам. После дебюта появляется диффузная мышечная гипотония, повышаются сухожильные рефлексy, постепенно формируется пирамидная недостаточность. После 1-го года характерна атактическая походка, моторная неловкость. К школьному возрасту возникают экстрапирамидные расстройства по типу акинетикоригидного синдрома, который на первых порах включает тремор, повышение мышечного тонуса по пластическому типу и олигокинезию. В пубертате клиническую картину дополняют неэпилептический миоклонус и интенционный тремор. Заболевание осложняется деформациями скелета (кифосколи-

Таблица 1. Типы и характеристика приступов

Семиология приступов	Общие характеристики приступов
● Фебрильные судороги ● Фокальные моторные (гемиклонические, ВГСП) ● Альтернирующие гемиконвульсии ● Миоклонические ● Атипичные абсансы ● Фокальные диалептические ● Эпилептический статус	● Высокая частота и продолжительность ● Серийное и статусное течение ● Циклолептическое течение ● Фебрильные и афебрильные приступы ● Учащение фебрильных судорог до пубертатного периода ● Учащение фокальных моторных приступов и гемиконвульсий, которые возникают во время ночного сна, многократно за ночь ● ГСП возникают при засыпании и пробуждении

оз, плоскостопие). Неврологические симптомы прогрессируют максимально до 8 лет, после чего состояние стабилизируется.

Когнитивное развитие. После дебюта приступов психоречевое развитие сначала замедляется, а позже происходит его полный регресс, к которому присоединяются поведенческие расстройства (гиперактивность, аутизм). К 5 годам формируется умственная отсталость. Иногда после уменьшения частоты эпилептических приступов когнитивные возможности несколько улучшаются.

Характеристики приступов. *Атипичные абсансы* при ТМЭМ встречаются у 40-95% пациентов. Возникают в возрасте от 4 мес. до 6 лет. Во время приступа деятельность продолжается, но в более замедленном темпе, сознание флюктуирует. Начало приступа постепенное. Приступ сопровождается атоническим (пассивный кивок, опущение плеч, наклон туловища, падение) или миоклоническим компонентом (миоклонус век, плечевого пояса, шеи — активные ритмичные кивки). Пик-волновой ступор выявляется в 40% случаев. Атипичные абсансы имеют ярко выраженную вегетативную окраску (гиперсаливация, гипергидроз, изменение кожных покровов). Во время абсансов нарушается походка (псевдоатаксия). Атипичные абсансы могут продолжаться от нескольких часов до нескольких суток. Максимально выражены после пробуждения.

Массивный эпилептический миоклонус — основной клинический симптом ТМЭМ, который возникает в возрасте 1,5-4 лет (в среднем, в 2 года 2 мес.), через год и более после дебюта. В течение заболевания миоклонус нарастает по интенсивности и частоте, максимально выражен в аксиальной мускулатуре. Внешне миоклонические при-

ступы выглядят как кивки, вздрагивания плеч с подбрасыванием рук, падения, ритмичные запрокидывания головы назад, выгибание туловища. Для миоклонуса характерна серийность, нарастание после пробуждения и при засыпании, высокая фотосенситивность. Миоклонические приступы провоцируются ритмичной фотостимуляцией, в 25% случаев аутоиндуцируются.

От миоклонических приступов при ТМЭМ следует отличать *неэпилептический миоклонус*, развивающийся после 4-5 лет. Он представляет собой низкоамплитудные асинхронные подергивания, преимущественно в дистальных отделах конечностей, которые по образному выражению Arzimanoglou A. (2004), «лучше пальпируется, чем определяется визуально». Неэпилептический миоклонус провоцируется движениями, хорошо заметен при еде, питье, нарастает при ухудшении состояния пациента, не сопровождается изменениями на ЭЭГ, но хорошо выявляется при полисомнографии.

Альтернирующие гемиконвульсии: фокальные гемиклонические пароксизмы, возникают то на одной, то на другой стороне тела в течение одного приступа или во время разных приступов.

Фокальные приступы (моторные, аутомоторные, ВГСП) встречаются в 43–79%. Преобладают сложные парциальные (моторные), аутомоторные, версивные пароксизмы. Даже при генерализованных клонико-тонических приступах при одновременной регистрации видео-ЭЭГ мониторинга отмечается региональное начало (псевдогенерализованные приступы).

Изменения ЭЭГ. *Интериктальная ЭЭГ.* Основная активность замедлена, доминирует тета-ритм частотой 4-5 Гц, отмечают-ся единичные дельта-волны.

Эпилептиформная активность. Характерно сочетание региональной и диффузной эпилептиформной активности (70% случаев). Реже встречается только диффузная или только региональная (мультирегиональная пик-волновая) активность. Диффузная активность представлена единичными или короткими разрядами пик или полипик-волн, нарастающими после пробуждения. Может отмечаться последующее региональное замедление. Региональная активность представлена острыми волнами, комплексами острая-медленная волна, чаще в височных отведениях, с преобладанием при засыпании. Со временем нарастает мультирегиональный характер изменений.

Иctalная ЭЭГ характеризуется: фотосенситивностью (50%), генерализованной пик-волновой активностью при ритмической фотостимуляции, начиная с 3-6 мес. Эпилептиформная активность может провоцироваться закрыванием глаз, фотосенситивным паттерном, просмотром телевизора. Ритмическая фотостимуляция провоцирует миоклонические приступы, реже абсансы, фокальные приступы, ВГСП. Влияние гипервентиляции на ЭЭГ вариабельно (провокация диффузной эпилептиформной активности, атипичных абсансов). Соотношение клинических событий и изменений на ЭЭГ представлено в таблице 2.

Динамика ЭЭГ-паттернов. По мере те-

чения заболевания замедление основной активности нарастает, при купировании приступов — может возвращаться к норме. Для дебюта заболевания характерны устойчивые региональные паттерны (острые волны, периодическое ритмическое или продолженное замедление), которые у детей старшего возраста и взрослых полностью вытесняются генерализованными формами. Во сне нарастает диффузная эпилептиформная активность.

Нейровизуализация. На МРТ, как правило, выявляется, неспецифическая диффузная атрофия коры головного мозга, максимально выраженная в лобных, височных отделах; атрофия мозжечка; умеренная вентрикуломегалия [10]. В единичных случаях описаны локальные изменения: арахноидальные и ретроцереbellарные кисты, мезиальный височный склероз, объемное уменьшение височной доли, дисмиелинизация, возможно вызванные длительными атипичными фебрильными судорогами [26, 27].

Диагностика. Диагностика осложняется постепенным разворачиванием клинической картины и дебютом с фебрильных судорог. В развернутой стадии заболевания и при типичном течении диагноз не вызывает сомнений. Но, как правило, от дебюта заболевания до установления диагноза проходит не менее 1-2 лет. Клинически ТМЭМ можно за-

Таблица 2. Соотношение клинических событий и изменений на ЭЭГ

Событие	Паттерны
Миоклонии	Единичные или короткие (длительностью 1-3 с) высокоамплитудные разряды генерализованной эпилептиформной активности. Бифронтальный или вертексный акцент. Не все миоклонии отражаются на ЭЭГ (неэпилептический миоклонус) — требуется проведение ВЭМ!
Атипичные абсансы	Диффузная пик-волновая активность различной степени синхронизации (2-3, 5 Гц), продолжительностью 3-10 с.
Тонические приступы	Уплотнение биоэлектрической активности с последующим низкоамплитудным быстрым ритмом «lafa».
Медленно-волновая активность	Периодическая ритмическая тета-активность 4-5 Гц с акцентом в центрально-теменных или вертексных отведениях. Может уменьшаться при записи с открытыми глазами.
Продолженное региональное замедление	В течение нескольких дней или недель после тяжелых серийных приступов, особенно гемиконвульсивных.
Стойкое региональное замедление	Обычно сочетается с региональной эпилептиформной активностью, характерно при структурном дефекте.

подозритель у любого нормально развивающегося ребенка с длительными фебрильными судорогами, начавшимися на 1-м году жизни, и присоединившимися позже афебрильными приступами любого типа и нарушением развития. Диагноз основан на анализе приступов, клиническом осмотре, ЭЭГ-паттернах и длительном наблюдении.

Критерии диагноза [9]:

- 1. Дебют на 1 году жизни
- 2. Фебрильные приступы, альтернирующие гемиконвульсии
- 3. Миоклонические приступы, появляющиеся после 2 лет
- 4. Атипичные абсансы, генерализованные тонико-клонические приступы (фебрильно-провоцируемые) фокальные, гемиконвульсивные и альтернирующие гемиконвульсии
- 5. Высокая частота приступов, эпилептический статус
- 6. Выраженные когнитивные нарушения
- 7. ЭЭГ: замедление основной активности, сочетание региональной и диффузной эпилептиформной активности, ранние проявления фотосенситивности
- 8. МРТ: легкие диффузные изменения
- 9. В большинстве случаев диагноз подтверждает ДНК анализ, но отсутствие мутации в гене SCN1A не исключает ТМЭМ [13].

Дифференциальный диагноз проводят с фебрильными судорогами, ИЭФП+, наследственными болезнями обмена, доброкачественной миоклонической эпилепсией младенчества, симптоматической фокальной (лобной) эпилепсией, синдром Леннокса—Гасто, синдром Доозе.

Лечение [9]. ТМЭМ — один из самых резистентных к терапии синдромов. Основное действие АЭП представлено в таблице 3.

Другие виды терапии (кортикостероиды, иммуноглобулины, кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва) не пока-

зали высокой эффективности.

Очень важно не допускать подъемов температуры. Sh. Dravet в своей монографии рекомендует ежедневную термометрию (утром и вечером), немедленное применение жаропонижающих средств при гипертермии [9]. Также следует исключить перегревание и горячие ванны. Родители должны знать о вероятности фотостимуляции приступов и аутоиндукции и по возможности избегать этих факторов.

Прогноз. Ремиссия достигается на время в единичных случаях, поэтому целью лечения является снижение частоты приступов, профилактика серийного и статусного течения, улучшение когнитивных функций. В возрасте 12-14 лет приступы становятся реже, и на первый план выступают акинетико-ригидный синдром, атаксия, выраженные психические нарушения. Прогноз лучше при ГСП, чем при миоклонических и атипичных абсансах. Смертность в младенчестве достигает 20% [9]. У взрослых высокая частота синдрома внезапной смерти.

Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (DESC-синдром)

Синонимы:

- Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (*devastating epileptic encephalopathy in school-aged children — DESC*)
- FIRERS-синдром (*febrile infection responsive encephalopathy of school-aged children*)

Определение. DESC-синдром — резистентная фокальная эпилепсия с тяжелыми когнитивными нарушениями, возникающая у детей школьного возраста после длительного эпилептического статуса на фоне гипертермии неясного генеза [1].

Таблица 3. Основные АЭП в лечении ТМЭМ

АЭП с положительным действием	АЭП с вероятной аггравацией приступов
Препарат выбора — вальпроат Бензодиазепины / Стирипентол Барбитураты Этосуксимид Топирамат Леветирацетам Зонисамид	Ламотриджин Фенитоин Карбамазепин Окскарбамазепин Вигабатрин

DESC-синдром выделен в отдельную нозологическую форму несколько лет назад. Самое полное описание принадлежит французским исследователям, Mikaeloff и соавт. (2006). Авторы подчеркнули тяжесть и остроту процесса названием «псевдоэнцефалит» [19].

Распространенность: 1-9 / 100 000.

Этиология. Не изучена. Фактором развития эпилепсии является двустороннее поражение гиппокампа в результате тяжелого и продолжительного эпилептического статуса, спровоцированного лихорадкой.

Гипотезы:

- **Нейроинфекция:** вирусный энцефалит неясной этиологии, тяжелый эпилептический статус у детей, двустороннее поражение височных долей. **Но:** возбудитель не выявлен, ЦСЖ не изменена, гистология при аутопсии выявляет глиоз, а не воспаление [19].
- **Аутоиммунный процесс:** острый рассеянный энцефаломиелит. **Но:** отсутствует демиелинизация. Поражено серое вещество, а не белое. Отсутствие антител. Нет реакции на иммунотерапию [14].
- **Генетическое заболевание** (наподобие ТМЭМ). **Но:** ген не найден [19].
- **Болезнь обмена** (митохондриальное заболевание?). **Но:** нет подтверждения [19].

Патогенез. На фоне длительной гипертермии развивается отек и гипоксия нейронов, приводящая к их гибели, а в дальнейшем — к развитию глиоза с избирательным поражением височного палеокортекса.

Клинические проявления. Заболевание начинается внезапно, у нормально развивающихся детей от 3 до 15 лет (средний возраст — 7,5 лет), с развития эпилептического статуса на фоне лихорадки неспецифической этиологии. Общемозговые симптомы (вялость, сонливость, загруженность или психомоторное возбуждение, зрительные галлюцинации) сменяются фебрильными судорогами, которые могут быть фокальными моторными или генерализованными тонико-клоническими. Сознание между приступами отсутствует. Частота приступов катастрофически нарастает до эпилептического статуса, во время которого могут отмечаться десятки и даже сотни приступов в сутки. Эпилептический статус (ЭС) продолжается от 4 до 90 дней

(в среднем 30 дней), он абсолютно резистентен к АЭП, купируется только барбитуровым наркозом. Смертность во время ЭС достигает 50%, у 50% выживших формируется вегетативное состояние. У остальных по окончании статуса происходит постепенное, но, как правило, неполное восстановление психических и двигательных функций [1].

Окончание ЭС и формирование эпилепсии. Постепенно приступы становятся реже, восстанавливается сознание между ними. Затем у 2/3 пациентов наступает период короткой ремиссии (около 20 дней), у 1/3 пациентов ремиссии не бывает. Появляются непровоцируемые приступы, формируется эпилепсия. Частота приступов — от 1 раза в месяц до нескольких раз в день. Для эпилепсии характерно циклолептическое течение. Семиология приступов соответствует височной эпилепсии. Отмечается полиморфизм приступов — у одного пациента бывает 3 и более типов приступов. Преобладают диалептические, аутомоторные и генерализованные судорожные приступы, реже — фокальные моторные приступы и альтернирующие гемиконвульсии [1].

ЭЭГ-изменения во время эпилептического статуса не специфичны, отмечается высокоамплитудная дельта-активность 1-2 Гц. Медленно-волновая активность периодически преобладает то с одной то с другой стороны или в лобных отведениях, возникают билатеральные спайки. У 1/3 больных при записи ЭЭГ во время приступа невозможно обнаружить региональное начало, но в большинстве случаев приступы начинаются с региональной активности из височных отделов [1].

ЭЭГ после эпилептического статуса регистрирует замедление основной активности фона, продолженное региональное замедление (реже периодическое ритмическое замедление) в одном из височных или лобно-височных отделов, а также битемпорально. Изолированные острые волны или комплексы острая-медленная волна возникают регионально, чаще в височных отведениях, реже диффузно. Korff С.М. (2009) описал особый ЭЭГ-феномен — периодические латерализованные эпилептиформные паттерны (PLEDs).

Нейровизуализация

МРТ в остром периоде: отек головного мозга, повышение сигнала в режиме T2 от медиобазальных отделов височных долей.

В 50% случаев изменения отсутствуют.

MPT после ЭС: изменения выявляются во всех случаях. Отмечаются диффузная церебральная атрофия, атрофия гиппокампа (билатеральный гиппокампальный склероз). Белое вещество не поражается. Атрофия может распространяться на червь мозжечка.

ПЭТ с 18F-FDG между приступами выявляет снижение метаболизма в височно-теменных и орбитофронтальных отделах билатерально [18].

Диагностические критерии (Mikaeloff, 2006):

- Возраст-зависимый дебют заболевания (4–11 лет) у неврологически здоровых детей
- Развитие заболевания с гипертермией, но без признаков нейроинфекции
- Начало с длительного тяжелого ЭС, с последующим переходом в резистентную эпилепсию, практически без латентного периода
- Электро-клинические признаки фокальных эпилептических приступов как в остром периоде, так и при развитии эпилепсии, указывающие на вовлечение перисильвиарной области
- На МРТ у 70% пациентов — билатеральный гиппокампальный склероз
- Нейропсихологическое тестирование выявляет нарушение функции медиобазальных отделов височных и лобных долей с обеих сторон: нарушения памяти, речи, поведения.

Дифференциальный диагноз включает нейроинфекции, супратенториальные опухоли, особенно лобных долей, синдром Драве, синдром Альперса, эпилепсию с умственной отсталостью у женщин вследствие мутации PCDH19, лимбический энцефалит, наследственные болезни обмена (дефицит биотинидазы, цитруллинемия).

Лечение зависит от стадии заболевания. Важно учитывать резистентность ЭС ко всем АЭП, кортикостероидам и иммуноглобулинам, неэффективность кетогенной диеты и плазмафереза [25]. Единственный метод купирования — барбитуровый наркоз, для уменьшения токсичности которого при длительном применении рекомендуют применять сочетание бензодиазепинов и кортикостероидов.

Симптоматическая фокальная эпилепсия, развивающаяся в исходе ЭС при DESC-синдроме, резистентна к АЭП, кетогенной

диете. АЭП выбора — производные карбамазепина в максимально переносимых дозах (30 мг/кг/сут). В монотерапии и комбинации применяют вальпроаты (депакин), топирамат, леветирацетам.

Прогноз. DESC-синдром не случайно называют «разрушительной энцефалопатией». По данным Mikaeloff (2006), у всех больных с DESC-синдромом снижен IQ, причем у 58% — ниже 50%. В более легких случаях для детей характерен специфический нейропсихологический синдром, обусловленный двусторонним поражением височных долей (нарушение краткосрочной, слуховой и зрительной памяти, гиперактивное поведение). Характерно развитие лобного дизэкутивного синдрома (нарушение планирования и последовательности действий), снижение мотивации, апатико-абулический синдром, эмоциональная лабильность, расстройство речи [1]. Значительно реже отмечаются двигательные расстройства: спастический тетрапарез, лобная астазия-абазия, моторная неловкость и корковая атаксия.

Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (синдром ННЕ)

Определение. «*Syndrome of Hemiconvulsions, Hemiplegia and Epilepsy*» (H. Gastaut и соавт., 1957) — полиэтиологичное заболевание, дебютирующее в детском возрасте и характеризующееся триадой признаков:

- 1) продолжительными судорожными приступами (обычно на фоне температуры), захватывающими половину тела (гемиконвульсии);
- 2) остро возникающим сразу после приступов гемипарезом (на стороне судорог);
- 3) последующим развитием симптоматической фокальной эпилепсии [1].

Этиология неизвестна. Выделяют идиопатический и симптоматический варианты заболевания [28].

Гипотезы происхождения симптоматических вариантов:

- **Нейроинфекция:** Вирусный (герпетический?) энцефалит (Panayiotopoulos C.P., 2002) [23], varicella zoster, Epstein-Barr (Wakamoto H., 2002) [31]. По мнению Chauvel P. и Dravet Ch. (2005) [4] лихорадка развивается на фоне ОРВИ, воспали-

тельные изменения в ЦСЖ, отсутствуют.

- *Последствия ЧМТ:* (Arzimanoglou A., 2004) [2].
- *ОНМК (АВ-мальформации, наследственный дефицит протеина S)* (Mondal R.K., 2006) [26].
- *Глютаровая ацидурия* (Lee C., 2006) [15].
- *Генетическая теория* (Yamazaki S., 2011): мутация S218L в гене CACNA1A (мутация гемиплегической мигрени) [33].
- *Аномалии мозолистого тела* predispose к поражению одной гемисферы при эпилептическом статусе (Auvin S., Bellavoine V., 2012) [3].

Патогенез. Длительные (более 30 мин) гемиконвульсивные приступы (фокальный ЭС) на фоне лихорадки нарушают работу ионных каналов, приводят к внутриклеточному потоку ионизированного кальция, повреждению клетки, развитию отека мозга (диффузно или унилатерально). После купирования приступов и разрешения отека сохраняются остаточные явления — «церебральная гемиатрофия», перманентный контралатеральный гемипарез, симптоматическая фокальная эпилепсия.

Эпидемиология. За последние 20 лет в развитых странах заболеваемость синдромом ННЕ снизилась в связи с разработкой мероприятий по оказанию помощи детям с длительными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом (Arzimanoglou A. и соавт., 2004) [2].

По данным Chauvel P. и Dravet Ch. (2005), частота встречаемости синдрома ННЕ в Европе (на 10000 детей): в 1967 г. — 7,77; в 1969 г. — 3,82, в 1978 г. — 1,64 [4].

В развивающихся странах, где отсутствуют препараты для купирования эпилептического статуса и не налажена служба неотложной помощи, синдром ННЕ не является редкостью. van Toorn R. (2012) описал 8 новых случаев, зарегистрированных в ЮАР за 2 года [30].

Эпилепсия возникает через 1-20 лет, 85% — в течение 3 лет.

Течение. Заболевание дебютирует в возрасте от 5 мес. до 4х лет, в 85% случаев — до 2х лет. Острый период характеризуется гемиклоническими судорогами с моментальным развитием стойкого гемипареза на фоне лихорадки у неврологически здо-

ровых детей. Затем фокальный эпилептический статус гемиклонических приступов купируется и наступает «светлый промежуток», после которого развивается картина *ННЕ-синдрома (гемиклонические приступы, гемипарез, когнитивные нарушения)*. Частые эпилептические приступы и постоянная продолженная эпилептиформная активность на ЭЭГ приводят к нарастанию гемипареза и когнитивных нарушений.

Клиническая картина. Включает следующие проявления:

1. Центральные (спастические) гемипарез, пирамидные симптомы (анизорефлексия, патологические рефлексы, синкинезии, клонусы). Преобладает в проксимальной части. 20% случаев: гемипарез исчезает в течение года после приступа; но сохраняется пирамидная недостаточность.
2. Когнитивные нарушения: в большинстве случаев.
3. Моторная афазия — при поражении доминантного полушария.
4. Иногда выявляются расстройства чувствительности и нарушение координации.
5. Центральные нарушения зрения: гемианопсия, атрофия зрительных нервов.

Характеристики приступов:

1. Высокая продолжительность, более 30 мин, нередко несколько часов и даже дней. Интенсивность клонических подергиваний может меняться (ослабевать и нарастать вновь).
2. Вариабельность топографии приступов. Гемиклонии могут превалировать в какой-либо одной конечности, лицевой мускулатуре, распространяться на другую сторону или даже менять сторону (альтернирующие гемиконвульсии).
3. Сознание при приступах может флюктуировать, но в большинстве случаев сохранено.
4. Вариабельность начала приступов. Приступы могут начинаться с адверсии глаз и головы, клонических судорог в какой-либо одной конечности, с обеих сторон, и лишь по мере развития судорог они приобретают гемиклонический характер, нередко в виде асинхронных подергиваний.
5. Выраженность вегетативных проявлений при длительных приступах: гипервентиляция, диспноэ, сердечная аритмия, цианоз.

Типы эпилептических приступов

В клинической картине у детей преобладают фокальные моторные и псевдогенерализованные приступы, а у подростков и взрослых — сложные парциальные (главным образом, аутомоторные).

Нейровизуализация выявляет церебральную гемиатрофию, с преимущественным поражением височного палеокортекса (мезиальный височный склероз), а также мозжечка, таламуса и подкорковых ядер. Ранний МР-признак ННЕ: выявление в первые несколько суток в Т2-режиме изменений в белом веществе [11, 29].

Диагностические критерии:

- Внезапное развитие в младенческом возрасте эпилептического статуса гемиконвульсивных приступов (или единичного длительного приступа), чаще на фоне температуры с последующим появлением стойкого центрального гемипареза;
- присоединение, обычно спустя несколько лет после острого эпизода, повторных непровоцируемых эпилептических приступов, частых, полиморфных, резистентных к терапии;
- «церебральная гемиатрофия» при нейровизуализации.

Дифференциальный диагноз проводят с ДЦП и синдромом Кожевникова—Расмуссена (прогрессирующий очаговый энцефалит) (Panayiotopoulos C.P., 2005) [24].

Профилактика и лечение. При синд-

роме ННЕ, как ни при одной другой форме эпилепсии, можно избежать формирования гемипареза и в дальнейшем — эпилепсии. Профилактика заключается в проведении мероприятий, препятствующих развитию длительных эпилептических приступов и ЭС [3].

При лечении симптоматической фокальной эпилепсии основной препарат выбора — карбамазепин (окскарбамазепин) 15–35 мг/кг/сутки. Также эффективны топирамат и вальпроаты (депакин).

Хирургическое лечение

Показания: тяжелое течение синдрома ННЕ, резистентность приступов к терапии АЭП, наличие отчетливого патологического субстрата (церебральная атрофия).

Цель: удаление патологического субстрата, купирование приступов, блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ и, в конечном итоге, улучшение когнитивных функций пациентов.

Ход операции: фокальная кортикальная резекция, а при наличии церебральной гемиатрофии — функциональная гемисферотомия.

Прогноз [20]. Медикаментозная ремиссия достигается у 1/3 больных.

Факторы неблагоприятного прогноза:

- высокая частота и полиморфизм приступов;
- мультирегиональные и диффузные эпилептиформные ЭЭГ-паттерны;
- формирование постоянной продолженной региональной эпилептиформной активности.

Библиография

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. — М.: Арт-Сервис Лтд, 2011. — С. 157-174.
2. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. — 3-rd edition. — Lippincott, Philadelphia, 2004. — P.176-187.
3. Auvin S., Bellavoine V., Merdarius D., Delanoe C., Elmaleh-Berges M., Gressens P., Boespflug-Tanguy O. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: Current understandings // Eur J Paediatr Neurol. — 2012. — V. 16(5). — P. 413-21.
4. Chauvel P., Dravet Ch., Di Leo M., Roger J., Bancaud J., Talairach J. The HNE syndrome // In: Epilepsy surgery / Eds. H. Luders — N.Y.: Raven Press, 1991. — P.183-196.
5. Claes L.R., Deprez L., Suls A. et al. The SCN1A variant database: a novel research and diagnostic tool // Human Mutation. — 2009. — V. 30(10). — E904-E920.
6. Doose H., Lunau H., Castiglione E., Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures // Neuropediatrics. — 1998. — V. 2. — P. 229-38.
7. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype // Epilepsia. — 2011. — V. 52(suppl. 2). — P. 3-9.

8. Dravet C., Bureau M., Oguni H., Fukuyama Y., Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet Syndrome // *Adv Neurol.* — 2005. — V. 95. — P. 71-102.
9. Dravet C., Guerrini R. Dravet syndrome // *Topics on Epilepsy.* — 2011. — 120 p.
10. Guerrini R., Striano P., Catarino C., Sisodiya S.M. Neuroimaging and neuropathology of Dravet syndrome // *Epilepsia.* — 2011. — V. 52 (Suppl 2). — P. 30-4.
11. Hiremath R., Pattar R., Pol M., Anegundi T.J., Rudrappa K. K. Role of Diffusion Weighted Imaging in the Detection of the Initial Phase of the Hemiplegia Hemiconvulsion Epilepsy Syndrome: A Case Report // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* — 2012. — V. 6(1). — P. 101-102.
12. Incorpora G. Dravet syndrome // *Italian Journal of Pediatrics.* — 2009. — V. 35(1). — P. 27.
13. Korff C.M., Nordli D.R. Epilepsy Syndromes in infancy // *Pediatr Neurol.* — 2006. — V. 34. — P. 253-263.
14. Kramer U., Chi C.S., Lin K.L., Specchio N., Sahin M., Olson H., Kluger G., van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): does duration of anesthesia affect outcome? // *Epilepsia.* — 2011. — V. 52 (Suppl 8). — P. 28-30.
15. Lee C., Born M., Salomons G.S., Jakobs C., Woelfle J. HHE Syndrome as a presenting feature L-2-hydroxyglutaric aciduria // *J Child Neurol.* — 2006. — V. 21(6). — P. 538-40.
16. Lossin C. A catalog of SCN1A variants // *Brain Development.* — 2009. — V. 31(2). — P. 114-130.
17. Marini C., Mei D., Parmeggiani L., Norci V., Calado E., Ferrari A., Moreira A., Pisano T., Specchio N., Vigeveno F., Battaglia D., Guerrini R. Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy // *Neurology.* — 2010. — V. 75(7). — P. 646-53.
18. Mazzuca M., Jambaque I., Hertz-Pannier L., Bouillieret V., Archambaud F., Caviness V., Rodrigo S., Dulac O., Chiron C. 18F-FDG PET reveals frontotemporal dysfunction in children with fever-induced refractory epileptic encephalopathy // *J Nucl Med.* — 2011. — V. 52(1). — P. 40-7.
19. Mikaeloff Y., Jambaque I., Hertz-Pannier L., Zamfirescu A., Adamsbaum C., Plouin P., Dulac O., Chiron C. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis // *Epilepsy Res.* — 2006. — V. 69(1). — P. 67-79.
20. Mirsattari S., Wilde N., Pigott S. Long-term cognitive outcome of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome affecting the left cerebral hemisphere // *Epilepsy Behav.* — 2008. — V. 13. — P. 678-680.
21. Mondal R.K., Chakravorty D., Das S. Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy syndrome and inherited protein S deficiency // *Indian J. Pediatr.* — 2006. — V. 73(2). — P. 157-159.
22. Oguni H., Hayashi K., Osawa M., et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: clinical analysis and relation to SCN1A mutations in a Japanese cohort // *Adv. Neurol.* — 2005. — V. 95. — P. 103-17.
23. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment // Bladon Medical Publishing, Oxford, 2002. — P. 36-49.
24. Panayiotopoulos C.P. Severe Neocortical Epileptic Syndromes in Infancy and Childhood / in *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management* // Bladon Medical Publishing, Oxford, 2005. — 541 p.
25. Shoryon S., Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy // *Brain.* — 2012. — V. 135 (8). — P. 2314-2328.
26. Siegler Z., Barsi P., Neuwirt M., Jerney J., Kassay M., Janszky J., Paraicz E., Fogarasi A. Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study // *Epilepsia.* — 2005. — V. 46. — P. 704-708.
27. Striano P., Mancardi M.M., Biancheri R., Madia F., Gennaro E. Brain MRI findings in SMEI and genotype-phenotype correlations // *Epilepsia.* — 2007. — P. 1-5.
28. Tenney J.R., Schapiro M.B. Child neurology: hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome // *Neurology.* — 2012. — V 79 (1). — P. 1-4.
29. Toldo I., Calderone M., Boniver C., Dravet C.H., Guerrini R., Laverda A.M. HHE Syndrome: early MRI findings // *Brain Dev.* — 2007. — V. 29 (2). — P. 109-111.
30. Toorn R., Janse van Rensburg P., Solomons R., Ndong A.P., Schoeman J.F. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in South African children: insights from a retrospective case series // *Eur J Paediatr Neurol.* — 2012. — V. 16(2). — P. 142-8.
31. Wakamoto H., Ohta M., Nakano N. Hypercytokinemia in hemiconvulsions-hemiplegia syndrome associated with dual infection with varicella zoster and Epstein-Barr viruses // *Neuropediatrics.* — 2002. — V. 33(5). — P. 262-265.
32. Weckhuysen S., Suls A., Jonghe P. Molecular Genetics of Dravet Syndrome // Published Online: 15 MAR 2012 [http://onlinelibrary.wiley.com/ DOI: 10.1002/9780470015902.a0023846](http://onlinelibrary.wiley.com/DOI:10.1002/9780470015902.a0023846).
33. Yamazaki S., Ikeno K., Abe T., Tohyama J., Adachi Y. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CACNA1A S218L mutation // *Pediatr Neurol.* — 2011. — V. 45(3). — P. 193-6.
34. Zuberi S.M., Brunklaus A., Birch R. et al. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies // *Neurology.* — 2011. — V. 76(7). — P. 594-600.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАМОТРИДЖИНА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов

EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF LAMOTRIGINE IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

О.А. Pylaeva, K.Yu. Mukhin, M.B. Mironov

Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва

Представлен обзор работ, посвященных эффективности, безопасности и переносимости ламотриджина в лечении эпилепсии. Отдельный акцент сделан на результатах сравнительных исследований, на таких аспектах лечения, как влияние препарата на когнитивные функции и качество жизни. Подробно освещаются преимущества применения ламотриджина у детей и подростков. Также рассматриваются показания к применению ламотриджина по данным международных стандартов лечения эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, ламотриджин, эффективность, безопасность, переносимость, у детей.

A review is devoted to the aspects of efficacy, safety and tolerability of lamotrigine in the treatment of epilepsy. Special emphasis is placed on the results of comparative studies, on such aspects of the treatment as the impact of the drug on cognitive function and quality of life. Especially the benefits of lamotrigine in children and adolescents are discussed in detail. Also indications for using lamotrigine according to the international standards for treatment of epilepsy are considered.

Key words: epilepsy, lamotrigine, efficacy, safety, tolerability, in children.

Ламотриджин был впервые зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 году и в настоящее время применяется более чем в 90 странах мира (Chadwick D., Marson T., 2007; Faught E., Matsuo F.U., 2004).

Ламотриджин относится к новым антиэпилептическим препаратам (АЭП), однако, препарат стал применяться значительно раньше других АЭП последнего поколения, поэтому к настоящему времени накоплен большой опыт применения ламотриджина в лечении эпилепсии, и механизм действия препарата, его эффективность и переносимость достаточно хорошо изучены.

Противосудорожный эффект ламотриджина обусловлен двумя основными механизмами: стабилизация пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады вольтаж-зависимых натриевых каналов, а также ограничение высвобождения возбуждающих нейромедиаторов — глутамата и аспартата. Ламотриджин имеет линейную фармакокинетику. Пик концентрации препарата устанавливается спустя 1–3 ч после перорального приема. Период полувыведения при монотерапии составляет 24–41 ч;

связываемость с белками плазмы не очень высока — 55%. Препарат метаболизируется в печени, однако не стимулирует глюкуро-нилтрансферазную систему, поэтому при длительном приеме его концентрация в крови сохраняется на прежнем уровне. На метаболизм ламотриджина значительно влияют другие АЭП. При совместном применении с АЭП, вызывающими индукцию ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин), метаболизм препарата ускоряется, и период полувыведения может укорачиваться до 15 ч. Вальпроаты замедляют выведение препарата, и период полувыведения удлиняется до 60 ч (Frank L.M. и соавт., 1997, O. Dulac, 1994).

Ламитор (ламотриджин; Торрент Фармасьютикалс Лтд) был зарегистрирован в 2001 году и выпускается в виде таблеток, содержащих 25, 50 и 100 мг ламотриджина.

Результаты многочисленных исследований, в том числе сравнительных исследований АЭП, показали эффективность и хорошую переносимость ламотриджина и его преимущества в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у

пациентов разных возрастных групп как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии.

Эффективность ламотриджина в лечении эпилепсии (результаты сравнительных исследований)

Особенно показательными являются результаты исследования SANAD.

Целью наиболее масштабного и фундаментального исследования SANAD (*Standard and New Antiepileptic Drugs — «Сравнение стандартных и новых антиэпилептических препаратов»*) — открытого, рандомизированного, контролируемого сравнительного исследования — являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии. В исследовании SANAD был предложен методологический подход, направленный на решение вопроса о назначении «препарата первого выбора» у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией. Выбор первого АЭП наиболее важен в связи с тем, что у большинства пациентов возможно достижение ремиссии на инициальной терапии, и пациенты будут продолжать прием этого препарата на протяжении длительного времени, в некоторых случаях — на протяжении многих лет. Появление новых АЭП в последние годы значительно расширило возможности выбора врача-эпилептолога. Однако четкие рекомендации по выбору инициальной терапии (первого АЭП) для практического врача отсутствуют (Chadwick D., Marson T., 2007). Уникальность исследования SANAD состояла также и в изучении эффективности терапии во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста. Оценка эффективности лечения включала анализ исходов длительного лечения, показателей качества жизни и экономических аспектов лечения. Исследование SANAD проводилось на базе амбулаторных отделений клиник в Великобритании. 1721 пациент с парциальными приступами, для которых в качестве стандарта антиэпилептической терапии (стандартного препарата

«первого выбора») рассматривался карбамазепин, были случайным образом распределены для приема карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина, или топирамата. Первичные исходы (критерии оценки эффективности) включали промежуток времени от начала лечения до появления «неудачи лечения», а также время до достижения 12-месячной ремиссии; анализ проводился в зависимости от назначенного лечения (ITT-анализ) и в соответствии с протоколом исследования. Результаты исследования показали, что по показателю «время до неудачи лечения» ламотриджин имел достоверные преимущества перед карбамазепином (отношение рисков [HR] 0,78 [95% CI (доверительный интервал) 0,63-0,97]), габапентином (0,65 [0,52-0,80]), и топираматом (0,64 [0,52-0,79]), а также преимущества, не достигающие достоверных значений, по сравнению с окскарбазепином (1,15 [0,86-1,54]). По сравнению с пациентами, получавшими карбамазепин, «неудача лечения» зарегистрирована у меньшего процента пациентов, получавших ламотриджин, через 1 год (меньше на 12%) и через 2 года (меньше на 8%) после рандомизации.

Преимущество ламотриджина над карбамазепином было связано с его лучшей переносимостью; однако, результаты исследования показали, что ламотриджин также не уступал карбамазепину по клиническим критериям оценки эффективности: время до достижения 12-месячной ремиссии и время до «неудачи лечения» вследствие неадекватного контроля над приступами (вторичный критерий эффективности).

По показателю «время до достижения 12-месячной ремиссии» были выявлены преимущества карбамазепина перед габапентином, однако различия по сравнению с ламотриджином (а также топираматом и окскарбазепином) не достигали достоверных значений.

Между лечебными группами отсутствовали существенные различия по показателю качества жизни, хотя у пациентов, достигших 12-месячной ремиссии, к концу второго года после рандомизации, показатель качества жизни был выше, чем у пациентов, не

достигших ремиссии. В тех случаях, когда была зарегистрирована «неудача лечения», показатель качества жизни был ниже, чем у пациентов, продолжавших лечение, назначенное после рандомизации.

При проведении ITT-анализа наименьшее количество пациентов, сообщивших о побочных реакциях, было зарегистрировано на фоне терапии ламотриджином (45% — ITT-анализ, 37% — анализ в соответствии с протоколом) и наибольшее количество пациентов с побочными реакциями — на фоне приема топирамата (53% — ITT-анализ, 49% — анализ в соответствии с протоколом).

Анализ экономических показателей выявил преимущества ламотриджина перед карбамазепином по таким параметрам, как «стоимость одного предотвращенного приступа» и «стоимость приобретенных лет качественной (здоровой) жизни» (QALY). Таким образом, с высокой вероятностью можно утверждать, что по соотношению стоимость-эффективность ламотриджин представляет рациональную альтернативу карбамазепину.

Результаты исследования SANAD показали, что ламотриджин не уступает по эффективности карбамазепину в лечении парциальных приступов, имеет благоприятное соотношение стоимость-эффективность, может рассматриваться, как рациональная альтернатива карбамазепину, и назначаться в качестве препарата первого выбора для лечения пациентов с впервые диагностированными парциальными приступами. В то же время, вальпроат остается наиболее эффективным препаратом (и препаратом «первого выбора») для лечения генерализованной или неклассифицируемой эпилепсии (Chadwick D., Marson T., 2007; Marson A.G. и соавт., 2007).

Результаты исследования SANAD подтверждают данные более ранних исследований. Kaminow L., Schimschow J.R. и соавт. (2003) провели открытое исследование, целью которого явилась оценка эффективности и переносимости ламотриджина в виде монотерапии, по сравнению с монотерапией традиционными АЭП, у пациентов, переходящих на монотерапию другим АЭП в свя-

зи неадекватным контролем над приступами или непереносимыми побочными эффектами предшествующей антиэпилептической терапии. Исследование проводилось на базе 26 неврологических клиник и центров по лечению эпилепсии в США и включало 115 пациентов с эпилепсией. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для проведения монотерапии ламотриджином или традиционными АЭП (карбамазепин, фенитоин, или вальпроат, в зависимости от выбора врача) на протяжении 24 недель. До начала исследования пациенты получали карбамазепин, фенитоин, или вальпроат. Во время 68-недельной фазы повышения/снижения дозы пациенты были переведены с предшествующей антиэпилептической терапии на ламотриджин посредством алгоритма дозирования, отраженного в протоколе, или на терапию другим традиционным АЭП с учетом стандартных рекомендаций по дозированию. После перехода на монотерапию (на прием АЭП в виде монотерапии в терапевтической дозе) пациенты продолжали терапию на протяжении 24 недель в поддерживающей фазе исследования. Результаты исследования показали, что процент пациентов, завершивших 24-недельную фазу поддерживающей терапии, был выше в группе, получавшей ламотриджин (65%), чем у пациентов, получавших терапию традиционными АЭП (57%) (первичная конечная точка исследования). Среднее время до выбывания из исследования составило 175 дней (SD= 83,1) для пациентов, получавших ламотриджин, по сравнению со 156 днями (SD= 80,7) — у пациентов, получавших терапию традиционными АЭП. Побочные реакции, явившиеся наиболее частой причиной преждевременного завершения фазы поддерживающей терапии (выбывания из исследования), встречались в 16% случаев преждевременного выбывания из исследования у пациентов, получавших ламотриджин, по сравнению с 26% случаев преждевременной отмены терапии традиционными АЭП. Средний процент редукции частоты приступов составил 53% (SD = 55,1) в группе пациентов, получавших ламотриджин, по сравнению с 32% (SD=149,9) — у па-

циентов, получавших терапию традиционными АЭП. Дополнительные критерии оценки эффективности, включающие общую оценку исследователя, самооценку пациента и показатель качества жизни (QOLIE-3), показали, что монотерапия ламотриджином, по оценке врачей и пациентов, имела преимущества над монотерапией традиционными АЭП. Таким образом, выявлены преимущества монотерапии ламотриджином перед монотерапией традиционными АЭП по таким показателям эффективности, как средняя редукция частоты приступов, и по таким показателям переносимости, как процент пациентов, завершивших фазу поддерживающей терапии, и среднее время до выбывания из исследования, а также по показателям оценки качества жизни. Авторы сделали заключение о том, что переход с монотерапии менее эффективными или плохо переносимыми традиционными АЭП на монотерапию ламотриджином ассоциирован с более благоприятными клиническими исходами и показателями качества жизни по сравнению с переходом на терапию альтернативным традиционным АЭП (Kaminow L., Schimschock J.R., 2003).

В других сравнительных исследованиях ламотриджина и карбамазепина также были выявлены преимущества ламотриджина по некоторым показателям эффективности и переносимости терапии.

В многоцентровом открытом исследовании Nieto-Barrera M. и соавт. (2001) сравнивали эффективность монотерапии ламотриджином и карбамазепином у пациентов с недавно диагностированной парциальной эпилепсией. В исследование были включены пациенты в возрасте старше 2 лет. В целом, 417 пациентов были рандомизированы для лечения ламотриджином, и 201 пациент получали карбамазепин. После завершения периода наращивания дозы продолжительностью 6 нед. пациенты приняли участие в фазе поддерживающей терапии (продолжавшейся с 7-й по 24-ю нед. исследования). Выявлены близкие показатели эффективности в двух лечебных группах (65% — в группе ламотриджина, 73% — в группе карбамазепина, $p = 0,085$). Эффективность оценива-

лась по пропорции пациентов, у которых приступы отсутствовали на протяжении 16 последних недель лечения; все пациенты, продолжавшие участие в исследовании в течение, по крайней мере, 18 недель после визита на 4-й неделе, были включены в анализ. Процент пациентов, завершивших исследование, был выше в группе ламотриджина (81%) по сравнению с группой карбамазепина (77%). Эти различия были обусловлены, главным образом, отменой терапии в результате появления побочных реакций, которые были зарегистрированы у 34 (8%) пациентов, получавших ламотриджин, и у 26 (13%) пациентов, получавших карбамазепин. Пропорция пациентов, у которых возникали побочные реакции, была ниже в группе пациентов, получавших ламотриджин (218 пациентов, 52%), по сравнению с группой карбамазепина (120 пациентов, 60%). Пропорция пациентов с побочными реакциями, расцененными, как связанные с приемом исследуемого препарата, также была ниже в группе ламотриджина (32%), по сравнению с группой карбамазепина (41%). Сонливость — единственная побочная реакция, зарегистрированная с частотой выше 5%, и различия по частоте появления данной побочной реакции между лечебными группами превышали 5% (4% пациентов, получавших ламотриджин, 11% — карбамазепин). Результаты, полученные в небольшой подгруппе пожилых пациентов (в возрасте 65 лет или старше), и у пациентов детского возраста (в возрасте 2-12 лет), также продемонстрировали лучшую переносимость ламотриджина, по сравнению с карбамазепином. Таким образом, монотерапия ламотриджином не менее эффективна, чем лечение карбамазепином у пациентов с недавно диагностированными парциальными приступами. В то же время ламотриджин имеет преимущества перед карбамазепином по переносимости, в связи с чем процент пациентов, остающихся на терапии в течение длительного времени, более высок для ламотриджина, по сравнению с карбамазепином (Nieto-Barrera M. и соавт., 2001).

Преимущество ламотриджина перед карбамазепином по переносимости терапии

было выявлено и в более ранних масштабных сравнительных исследованиях. В рандомизированном открытом многоцентровом сравнительном исследовании Reunanen M. и соавт. (1996) сравнивали эффективность и переносимость ламотриджина и карбамазепина у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией. Пациенты получали терапию ламотриджином в дозе 100 мг (группа ламотриджина 100, n=115) или в дозе 200 мг (группа ламотриджина 200, n=111), или карбамазепином в дозе 600 мг (группа карбамазепина 600, n = 117). Показатели эффективности терапии были сопоставимыми в трех лечебных группах, хотя более высокая доза ламотриджина (200 мг/сут) была ассоциирована с наибольшей эффективностью терапии: в 60,4% случаев был достигнут полный контроль над приступами, по сравнению с 51,3% (ламотриджин 100) и 54,7% (карбамазепин 600). Отмечена лучшая переносимость двух режимов дозирования ламотриджина по сравнению с карбамазепином. Больше пациентов в группе карбамазепина 600 отметили побочные реакции: 66%, по сравнению с 53% (ламотриджин 100) и 58% (ламотриджин 200). Аналогично, у большей части пациентов из группы карбамазепина 600 потребовалось изменение дозы: 47% (карбамазепин 600), по сравнению с 20% (ламотриджин 100) и 17% (ламотриджин 200), или препарат был отменен в связи с побочными реакциями: 10,3% (карбамазепин 600), по сравнению с 4,3% (ламотриджин 100) и 4,5% (ламотриджин 200). Наиболее распространенные побочные реакции, приводящие к отмене терапии, включали сыпь, которая приблизительно в 2 раза чаще встречалась у пациентов, получавших карбамазепин 600 (5,1%), по сравнению с ламотриджином (1,7% на ламотриджине 100 и 2,7% — на ламотриджине 200). В целом, отмечена равноценная эффективность и лучшая переносимость ламотриджина, по сравнению с карбамазепином (Reunanen M. и соавт., 1996).

Переносимость ламотриджина и влияние на когнитивные функции и качество жизни

Многие исследования подчеркивают хо-

рошую переносимость ламотриджина, в том числе, при длительном лечении, и благоприятное влияние на когнитивные функции пациентов и качество жизни.

По данным наиболее масштабного и фундаментального исследования SANAD, ламотриджин не уступал карбамазепину по клиническим критериям оценки эффективности, однако показал превосходство над карбамазепином по переносимости. Хорошая переносимость и высокая эффективность ламотриджина была продемонстрирована и в других, более ранних сравнительных исследованиях (Kaminow L. и соавт., 2003; Nieto-Barrera M. и соавт., 2001; Marson A.G. и соавт., 2007). В исследовании Johannessen S.I., Ben-Menachem E. (2006) при сравнении новых АЭП (ламотриджин, габапентин, леветирацетам и топирамат) ламотриджин находился на втором месте после леветирацетама по наилучшей переносимости, а при приеме топирамата частота побочных реакций была наиболее высока. Важно, что ламотриджин относится к АЭП, не влияющим на вес тела, что позволяет избежать многих осложнений терапии и повышает комплаентность лечения (Panayiotopoulos C.P., 2007).

Авторы подчеркивают хорошую переносимость ламотриджина и у пациентов детского возраста (E.Ben-Menachem, 2003; A.Arzi-manoglou, 2002).

Хорошая переносимость ламотриджина сохраняется при длительной терапии. Результаты исследования Faught E. и соавт. (2004) продемонстрировали хорошую переносимость длительной терапии ламотриджином. Это открытое, 6-летнее продолженное исследование явилось продолжением нескольких кратковременных клинических исследований и было проведено с целью оценки переносимости и эффективности длительной терапии ламотриджином при назначении препарата в качестве дополнительной терапии или в монотерапии парциальных приступов у взрослых пациентов (≥ 16 лет) с эпилепсией. Регулярные визиты проводились каждые 24 нед. на протяжении исследования. Из 527 пациентов, включенных в длительное продолженное исследова-

ние, 508 получали ламотриджин в общей сложности не менее 6 мес, и 248 пациентов получали ламотриджин не менее 5 лет. Из 527 пациентов 75 получали инициальную терапию ламотриджином в рамках данного исследования. По оценке исследователей, общий клинический статус в конце исследования или на этапе отмены терапии (в зависимости от того, какое из событий произошло быстрее) улучшился умеренно или значительно, по сравнению с клиническим статусом до начала терапии ламотриджином, у 36% пациентов. Наиболее распространенные, связанные с лечением побочные реакции (независимо от предполагаемой причины) включали головокружение, диплопию и головную боль. Единственной серьезной связанной с лечением побочной реакцией, встречающейся с частотой более 2%, явилась случайная травма (2,7% пациентов). Побочные реакции стали причиной преждевременного выбывания из исследования у 28 пациентов. Наиболее распространенные побочные реакции, приводящие к отмене терапии, включали головокружение (1,3%), головную боль (0,8%), сыпь (0,8%), и сонливость (0,6%). Отмечено обратное развитие всех побочных реакций без неблагоприятных последствий. Таким образом, применение ламотриджина в монотерапии или в дополнительной терапии во время 6-летнего открытого продолженного исследования было ассоциировано с низкой частотой побочных реакций у взрослых пациентов с эпилепсией (Faught E., Matsuo F.U., 2004).

Известно, что ламотриджин оказывает благоприятное влияние на высшие психические функции и аффективную сферу.

Исследователи относят ламотриджин к антиэпилептическим препаратам, оказывающим положительное влияние на когнитивные функции и поведение, прежде всего, ламотриджин, карбамазепин и окскарбазепин. В работе Mula M., Sander J.W. (2007) указывается, что ламотриджин, а также фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат натрия и прегаблин, относятся к препаратам с наименьшим риском развития депрессии (<1%) у больных эпилепсией. Напротив, наиболь-

шая частота развития депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом, достигая 10%, однако она еще более высока у пациентов из группы риска по развитию данных нарушений. Промежуточное положение занимают зонисамид, тиагабин, леветирацетам и фелбамат.

По данным Schubert и соавт. (2005), большинство АЭП не оказывает негативное влияние на внимание и поведение в терапевтических дозах, за исключением фенобарбитала, габапентина и топирамата. С другой стороны, такие АЭП, как ламотриджин и карбамазепин, могут оказывать положительное влияние на внимание и поведение (Schubert R., 2005). Следовательно, именно эти АЭП должны в первую очередь назначаться пациентам с эпилепсией в сочетании с коморбидными расстройствами (включая психические, поведенческие нарушения, расстройства настроения), а также детям и подросткам.

Многочисленные современные и более ранние исследования показывают благоприятное влияние ламотриджина на когнитивные функции детей и подростков.

J. Gibbs и соавт. (1992) показали, что при назначении ламотриджина наблюдается улучшение концентрации внимания и школьной успеваемости. Данный эффект не зависит от противоэпилептической эффективности препарата и особенно важен при лечении пациентов, страдающих криптогенной генерализованной и симптоматической фокальной эпилепсией и эпилептическими энцефалопатиями, так как расстройство когнитивных функций — почти обязательный клинический признак этих синдромов. По данным E. Hirsch и соавт. (2003), даже у пациентов с резистентными формами эпилепсии при добавлении к терапии ламотриджина отмечено улучшение внимания, активности, выравнивание настроения. Положительное влияние ламотриджина на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение также крайне важно в лечении пациентов подросткового возраста, у которых существует наиболее высокий риск появления поведенческих расстройств, эмоци-

ональной лабильности, аффективных нарушений, небрежности в приеме АЭП (что часто служит основным фактором, определяющим неэффективность антиэпилептической терапии в этой возрастной группе).

Кроме основных механизмов противоэпилептического действия, ламотриджин оказывает слабое влияние на обратный захват серотонина, обладая некоторой серотонинергической активностью. Предполагается, что это может объяснять механизм благоприятного влияния ламотриджина на аффективную сферу и терапевтический эффект при депрессиях. Позитивное действие ламотриджина на высшие психические функции здоровых добровольцев и больных с эпилепсией доказано во многих двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (Hamilton и соавт., 1993, Meador и соавт., 2000, Aldenkamp и соавт., 2001, Smith и соавт., 1993).

Исследователи подчеркивают положительное влияние ламотриджина на настроение больных эпилепсией и значительное повышение качества жизни пациентов (Cramer J.A. и соавт., 2004). Следует учесть, что аффективные расстройства часто встречаются при фокальной эпилепсии (депрессия выявляется более чем у 50% пациентов с резистентной фокальной эпилепсией, особенно височной доли (Elger C.E., Schmidt D., 2008)). У больных эпилепсией с психическими нарушениями, особенно с аффективными расстройствами, целесообразно назначение вальпроата, карбамазепина или ламотриджина как стабилизаторов настроения. Ламотриджин, как стабилизатор настроения, эффективен в лечении биполярного расстройства, в том числе, выявлены «антисуицидальные свойства» препарата у пациентов с этой патологией. Эффективность ламотриджина в отношении профилактики риска суицидального поведения у пациентов с биполярным расстройством сопоставима с эффективностью препаратов лития, а по данным некоторых исследований, ламотриджин может быть даже более эффективен, чем соли лития (Johannessen S.I., Ben-Menachem E., 2006).

В исследовании Cramer J.A. и соавт.

(2004) оценивалось влияние терапии ламотриджином на настроение и качество жизни пациентов с эпилепсией. В исследовании использовалось два современных диагностических инструмента — профиль настроения (POMS = The Profile of Mood States) и 31-пунктовый опросник для оценки качества жизни при эпилепсии (QOLIE-31). Пациенты заполняли опросники до начала терапии ламотриджином (n=196), после введения ламотриджина в качестве дополнительного препарата (n=155), а также после отмены других АЭП и перехода на монотерапию ламотриджином (n=51). Отмечена высокая корреляция показателя опросника POMS и показателя по подшкале «Эмоциональное благополучие» опросника QOLIE-31 (хорошо известный критерий оценки настроения). Отмечено достоверное улучшение показателей по всем подшкалам POMS (для показателей по всем подшкалам $p < 0,0001$) в конце фазы дополнительной терапии ламотриджином. Достоверное улучшение показателей POMS, по сравнению с исходным уровнем, сохранялось и после перехода пациентов на монотерапию (во всех случаях $p < 0,003$). Эти данные показали, что ламотриджин улучшает настроение пациентов до клинически значимой степени, даже при политерапии. Данное улучшение настроения, по всей вероятности, не является результатом синергического действия нескольких АЭП, а обусловлено только благоприятным эффектом ламотриджина, так как сохраняется на стабильном уровне после отмены других АЭП (Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P., 2004).

Применение ламотриджина при лечении эпилепсии у детей и подростков

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования доказывают эффективность и хорошую переносимость ламотриджина в лечении детей и подростков с эпилепсией; однако, эффективность различается при разных типах приступов.

Существует множество клинических исследований, подтверждающих антиабсансную активность ламотриджина. Исследование O. Dulac (1994) показало, что препарат

особенно эффективен при атипичных (в рамках синдрома Леннокса–Гасто) и типичных абсансах. При детской абсансной эпилепсии (ДАЭ) ламотриджин был эффективен в купировании абсансов в 73% случаев, а генерализованных судорожных приступов (ГСП) — лишь в 30%. F. Besag и соавт. (1997) констатировали высокую эффективность ламотриджина у 12 пациентов при статусе абсансов. Препарат оказывал выраженный клинический эффект и вызывал редукцию генерализованной пик-волновой активности на электроэнцефалограмме. L. Frank и соавт. (1997) сообщили о высокой эффективности ламотриджина в виде монотерапии при купировании детских и юношеских абсансов. Препарат применяли в дозе 5–15 мг/кг/сут. При применении двойного слепого метода эффективность ламотриджина составила 64% (полная ремиссия), а при применении плацебо — 21% ($p=0,015$). В исследовании S. Wallace (1990) при назначении ламотриджина отмечено значительное снижение частоты миоклонических абсансов у 18 детей в возрасте 5–11 лет. A. Arzimanoglou (2002) рекомендовал назначение ламотриджина в качестве дополнительного препарата в небольших дозах в комбинации с вальпроатами для купирования типичных абсансов у пациентов, резистентных к монотерапии вальпроатами, или при непереносимости терапевтических доз вальпроатов.

В недавно проведенном исследовании Hwang H. и соавт. (2012) оценивали эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроевой кислотой и ламотриджином в монотерапии у 128 пациентов (42 — мальчики и 83 — девочки) с недавно диагностированной детской абсансной эпилепсией. Доля пациентов с ремиссией приступов составила 84%, 62% и 53% при приеме этосуксимида, вальпроата и ламотриджина через 3 месяца лечения; через 6 мес. доля пациентов с ремиссией была также выше при приеме этосуксимида по сравнению с другими препаратами; однако, через 9 мес. и через 12 мес. достоверные различия по частоте достижения ремиссии в трех группах пациентов отсутствовали. Также отсутствовали достоверные различия по

доле пациентов с нормализацией ЭЭГ через 12 мес. (77%, 83% и 64% в группах этосуксимида, вальпроата и ламотриджина соответственно), по показателю «удержание на терапии» за весь период лечения, и по частоте побочных эффектов, которая была ниже в группе ламотриджина (25%, 29% и 14% в группах этосуксимида, вальпроата и ламотриджина соответственно). Таким образом, исследование показало равноценную эффективность трех препаратов у детей с недавно диагностированной абсансной эпилепсией при длительной терапии. И хотя начало терапевтического эффекта наступало быстрее в группе этосуксимида, эффективность и переносимость терапии существенно не различались в трех группах, однако, выявлены некоторые преимущества ламотриджина по переносимости у детей

Напротив, нужно соблюдать осторожность в применении ламотриджина при миоклонических приступах, так как возможна их аггравация; однако, мнения авторов различаются. O. Dulac (1994) сообщает о низкой эффективности ламотриджина при эпилепсии с миоклоническими приступами (форма не уточнена) и указывает на возможность эксацербации миоклонических пароксизмов на фоне терапии (12,7% пациентов). A. Arzimanoglou (2002) указывает на возможность учащения миоклонических приступов вследствие назначения ламотриджина при тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (синдром Драве), что согласуется с данными P. Genton (2000). E. Ben-Menachem (2003) предполагает возможность учащения миоклонических приступов при ЮМЭ при назначении ламотриджина (а также карбамазепина, окскарбазепина, габапентина, фенитоина, тиагабина и вигабатрина). Тем не менее, Panayiotopoulos C.P. (2007) отмечает возможность применения ламотриджина при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) для лечения резистентных к терапии абсансов, а также эффективность препарата в комбинации с вальпроатами в лечении эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами. В исследовании Bodenstein-Sachar H. и соавт. (2011) доля респондеров среди пациентов с

ЮМЭ, принимавших ламотриджин, составила 56%; эффективность ламотриджина была выше у пациентов без генерализованных тонико-клонических приступов ($p = 0,04$). Повышали вероятность эффективности ламотриджина такие факторы, как «неудача лечения» препаратами вальпроевой кислоты в связи с побочными эффектами по сравнению с неэффективностью вальпроевой кислоты ($p = 0,069$), а также промедление с установлением диагноза ($p = 0,07$). Результаты наших исследований также демонстрируют высокую эффективность ламотриджина в комбинации с вальпроатами в лечении эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами (синдром Доозе) (К.Ю. Мухин, 2000).

Ламотриджин может быть эффективен при тяжелых эпилептических энцефалопатиях у детей в комбинированной терапии. А. Arzimanoglou (2002) рекомендует назначение ламотриджина в комбинации с вальпроатами при синдроме Леннокса–Гасто и подчеркивает, что это наиболее рациональная комбинация при данном заболевании.

Ламотриджин эффективен при фокальных приступах разных типов у детей. М. Brodie и соавт. (1996) провели двойное слепое исследование эффективности и переносимости ламотриджина и карбамазепина при различных видах эпилептических приступов. Эффективность обоих препаратов в купировании фокальных приступов, а также первично- и вторично-генерализованных пароксизмов достоверно не различалась. Вместе с тем, переносимость ламотриджина была лучше, в частности, кожная сыпь возникала достоверно чаще при применении карбамазепина. Кроме того, у некоторых больных при приеме карбамазепина наблюдались симптомы угнетения центральной нервной системы (ЦНС) (сонливость, вялость, снижение концентрации внимания), которых лишен ламотриджин. В исследовании E. Schlumberger и соавт. (1992) положительный эффект при применении ламотриджина (редукция приступов на 50% и более) был достигнут у 1/3 детей с фокальной эпилепсией.

Ламотриджин эффективен у детей и под-

ростков как при политерапии, так и в монотерапии. E. Solowiej и соавт. (2000) отметили высокую эффективность монотерапии ламотриджином в лечении фокальных приступов у детей: уменьшение частоты приступов на 50% и более или наступление ремиссии, а блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ зарегистрировано в 61% случаев (в исследовании участвовали небольшое число пациентов — 19 детей и подростков с фокальными формами эпилепсии). В исследовании T. Barron (2000) монотерапия ламотриджином проведена 83 пациентам (43 — с фокальными, 32 — с генерализованными и 8 пациентов — с неклассифицируемыми формами эпилепсии). Ремиссия была достигнута в 45% случаев (из них 44% — фокальные эпилепсии и 36% — генерализованные формы эпилепсии). В исследовании G. Coppola и соавт. (2004) подтверждается эффективность ламотриджина в лечении абсансных форм эпилепсии в виде монотерапии. Из 20 пациентов детского возраста у 11 (55%) была достигнута ремиссия, у 4 (20%) — урежение приступов более чем на 75% и еще у 5 (25%) — снижение частоты приступов более чем на 50%.

Eun S.H. и соавт. (2012) провели многоцентровое, рандомизированное, открытое, параллельногрупповое сравнительное исследование когнитивных и поведенческих эффектов ламотриджина и карбамазепина в монотерапии у 67 детей с парциальными приступами, ранее не получавших лечения. Исследование включало период титрования продолжительностью 8 нед. и период поддерживающей терапии длительностью 24 недель. Эффективность в отношении приступов достоверно не различалась в группах ламотриджина и карбамазепина (53,5% и 56,1% соответственно; $p=0,81$). Также отсутствовали статистически значимые различия по изменению когнитивных функций между группами в процессе лечения. Таким образом, не получено достоверных различий по эффективности ламотриджина и карбамазепина и их влиянию на когнитивные функции.

А в исследовании Hwang H. и соавт. (2012), оценивающим эффективность и пе-

реносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроевой кислотой и ламотриджином в монотерапии у 128 пациентов (42 — мальчики и 83 — девочки) с недавно диагностированной детской абсансной эпилепсией, через 9 мес. и через 12 мес. терапии, достоверные различия по частоте достижения ремиссии в трех группах пациентов отсутствовали; выявлены некоторые преимущества ламотриджина по переносимости у детей.

При проведении антиэпилептической терапии у детей очень важно влияние АЭП на когнитивные функции, поведение и отсутствие седативного эффекта препаратов. Поскольку ламотриджин обладает этими свойствами, он имеет особые преимущества в лечении эпилепсии в данной возрастной группе.

Наряду с высокой клинической эффективностью, существуют объективные данные о нормализации ЭЭГ на фоне терапии ламотриджином при эпилепсии. С. Akman, G.Holmes (2003) отметили при назначении ламотриджина у детей и подростков с различными формами эпилепсии, резистентной к антиэпилептической терапии, улучшение основной активности фонового ритма (21,9%), уменьшение выраженности интериктальной пароксизмальной активности (37,8%) и эпилептиформных изменений на ЭЭГ (41,1%) наряду с клиническим улучшением.

Международные рекомендации по применению ламотриджина в лечении эпилепсии

По мнению экспертов и в соответствии с международными рекомендациями по лечению эпилепсии, ламотриджин одобрен для применения в качестве эффективного и безопасного препарата при многих типах приступов и формах эпилепсии.

В обзоре Panayiotopoulos C.P. (2007) указывается, что ламотриджин эффективен при генерализованных тонико-клонических приступах, тонических приступах и абсансах, при фокальных приступах (простых и сложных, вторично-генерализованных тонико-клонических), однако, может аггравировать миоклонические приступы. Таким

образом, наряду с вальпроатом, топирамамом, леветирацетамом и зонисамидом, ламотриджин относится к АЭП широкого спектра, которые эффективны при широком спектре фокальных и генерализованных приступов. Ламотриджин может рассматриваться как АЭП первого выбора при широком спектре эпилептических синдромов, включая все формы фокальной эпилепсии, детскую абсансную эпилепсию, юношескую абсансную эпилепсию, синдром Леннокса-Гасто и другие эпилептические энцефалопатии (кроме миоклонических форм эпилепсии). Однако и у этой категории пациентов ламотриджин нередко эффективен как компонент политерапии. Например, ламотриджин не должен применяться в монотерапии при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ); однако, при этой форме эпилепсии терапевтический эффект препарата проявляется преимущественно в комбинации с вальпроатом. При этом ламотриджин имеет достаточно благоприятный фармакокинетический профиль, наряду с топирамамом, этосуксимидом, и окскарбазепином,

Elger C.E., Schmidt D. (2008) рекомендуют при недавно диагностированной фокальной эпилепсии применение ламотриджина, наряду с карбамазепином, габапентином, леветирацетамом, окскарбазепином, топирамамом и вальпроатом (такие АЭП как прегабалин, зонисамид, клобазам рекомендуются назначать только в фармакорезистентных случаях).

В соответствии с международными стандартами лечения эпилепсии, предложенными Международной противосудорожной лигой (ILAE), ламотриджин рассматривается как препарат первого выбора при лечении фокальных приступов. Ламотриджин относится к препаратам уровня С (АЭП возможно эффективен в инициальной монотерапии) при лечении фокальных приступов у взрослых (Рекомендации ILAE по лечению фокальных приступов у взрослых разработаны на основании данных 33 рандомизированных клинических исследований и 5 мета-анализов исследований инициальной терапии у взрослых с фокальными приступами). При лечении фокальных приступов у

детей ламотриджин рассматривается как препарат уровня D (АЭП потенциально эффективен в инициальной монотерапии) (Рекомендации ILAE по лечению фокальных приступов у детей разработаны на основании данных 25 рандомизированных клинических исследований и 1 мета-анализа исследований инициальной терапии у детей с фокальными приступами). А при фокальных приступах у пожилых ламотриджин достигает наиболее высокого уровня А (Установленная (доказанная) эффективность АЭП в инициальной монотерапии) (Рекомендации ILAE по лечению фокальных приступов у пожилых разработаны на основании данных 30 рандомизированных клинических исследований инициальной терапии у пожилых с фокальными приступами). Ламотриджин достигает уровня С при лечении генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых и абсансов у детей. При юношеской миоклонической эпилепсии ламотриджин достигает уровня D, однако, может аггравировать миоклонические приступы (Glauser T., Ben-Menachem E., и соавт., 2006).

В отчете ILAE подчеркивалось, что окончательный выбор АЭП для пациента с недавно диагностированной или нелеченой эпилепсией в каждом индивидуальном случае должен проводиться с учетом силы терапевтического действия и общей эффективности лечения каждым АЭП вместе с другими факторами, такими как безопасность и переносимость АЭП, фармакокинетические свойства, лекарственные формы и стоимость лечения (Glauser T., Ben-Menachem E., и соавт., 2006).

Национальные рекомендации по лечению эпилепсии Американской Академии Неврологии (AAN — *American Academy of Neurology's*) «Эффективность и переносимость новых АЭП» представлены для семи новых АЭП — габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, тиагабин, топирамат и зонисамид — для детей и взрослых с недавно диагностированной фокальной и первично-генерализованной эпилепсией (часть I) и резистентной эпилепсией (часть II) (French J.A. и соавт., 2004). В соответствии с рекомендациями AAN «Лечение

недавно диагностированной эпилепсии», лечение эпилепсии может начинаться с назначения стандартных АЭП или новых АЭП (ламотриджин, габапентин, окскарбазепин или топирамат). В соответствии с рекомендациями AAN «Лечение резистентной эпилепсии»: все новые АЭП (ламотриджин, габапентин, тиагабин, топирамат, окскарбазепин, леветирацетам и зонисамид) могут применяться в дополнительной терапии резистентных фокальных приступов у взрослых (уровень А); габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат эффективны при фокальных приступах у детей. В дополнительной терапии резистентных фокальных приступов у взрослых рекомендованы: габапентин (600–1.800 мг), ламотриджин (300–500 мг в комбинации с АЭП — индукторами ферментов печени и 150 мг/сут — в комбинации с индукторами ферментов и вальпроевой кислотой), леветирацетам (1.000–3.000 мг), окскарбазепин (600–2.400 мг), тиагабин (16–56 мг), топирамат (300–1.000 мг), зонисамид (100–400 мг).

В соответствии с Рекомендациями Национального Института Здоровья и Качества Клинической Помощи Великобритании (NICE — *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) «Диагностика и лечение эпилепсий у взрослых и детей в первичном и вторичном звене здравоохранения (2004 г.)», ламотриджин одобрен для применения как препарат первого выбора при фокальных приступах с вторичной генерализацией или без нее: при фокальной симптоматической эпилепсии, при роландической эпилепсии и при доброкачественной затылочной эпилепсии.

В соответствии с Рекомендациями Шотландской межуниверситетской сети руководств (SIGN — *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) «Диагностика и лечение эпилепсии у взрослых (2003)»:

При инициальной монотерапии эпилепсии:

- Сравнительные рандомизированные двойные слепые исследования у пациентов с фокальной эпилепсией предполагают сходную эффективность фенитоина, карбамазепина, вальпроата, ламотриджина и окскарбазепина. Новые АЭП ла-

Таблица 1. Применение АЭП в лечении резистентных фокальных приступов
(рекомендации AAN уровня А и В)

АЭП	Фокальные приступы у взрослых (в дополнительной терапии)	Фокальные приступы (в монотерапии)	Фокальные приступы у детей
Габапентин	Да	Нет	Да
Ламотриджин	Да	Да	Да
Топирамат	Да	Да	Да
Тиагабин	Да	Нет	Нет
Оскарбазепин	Да	Да	Да
Леветирацетам	Да	Нет	Нет
Зонисамид	Да	Нет	Нет

мотриджин и окскарбазепин хорошо переносятся и вызывают меньше неблагоприятных лекарственных взаимодействий при длительном приеме. Ламотриджин имеет преимущества у подростков, молодых женщин и пожилых в связи с хорошей переносимостью, благоприятным влиянием на когнитивные функции и поведение, отсутствием влияния на метаболизм гормональных контрацептивов и на вес тела.

- Карбамазепин, вальпроат, ламотриджин и окскарбазепин — препараты первого выбора в лечении фокальных и вторично-генерализованных приступов.
- Вальпроат и ламотриджин могут назначаться при неопределенных типах приступов.

При резистентной к терапии фокальной эпилепсии:

- В последнее десятилетие в Великобритании было лицензировано семь новых АЭП (в хронологическом порядке: вигабатрин, ламотриджин, габапентин, топирамат, тиагабин, окскарбазепин и леветирацетам). Систематические обзоры подтвердили эффективность и хорошую переносимость всех этих новых АЭП в

дополнительной терапии резистентной фокальной эпилепсии.

- В связи с возникновением дефектов полей зрения клиническое применение вигабатрина значительно ограничено.

Таким образом, результаты целого ряда исследований продемонстрировали, что препараты ламотриджина сравнимы по эффективности с терапией «традиционными» АЭП и имеют преимущества в отношении переносимости терапии, а также позитивного влияния препарата на когнитивные функции, настроение и качество жизни пациентов с эпилепсией. К таким препаратам относится и ламитор. Очевидно преимущество ламотриджина перед вальпроатами и карбамазепином у женщин детородного возраста. Ламотриджин может назначаться в качестве препарата «первого выбора» в лечении парциальных приступов и представляет рациональную альтернативу карбамазепину по показателю «стоимость-эффективность». Ламотриджин может применяться у пациентов разных возрастных групп, в том числе у детей и подростков, что особенно важно с учетом благоприятного влияния препарата на когнитивные функции.

Библиография

1. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. — М: Бином, 2007. — 275 с.
2. Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе) // В книге под ред. К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин / Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. — М.: Арт-Бизнес-Центр. — 2000. — С.150-157.
3. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Калинина Л.В., Пылаева О.А. Ламиктал: поли- и монотерапия эпилепсии // Психиатрия и психофармакотерапия, приложение № 1 Эпилепсия: диагностика и лечение. — 2004. — С. 20–25.
4. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes // *Epileptic disorders*. — 2002. — V. 3. — P. 217-25.
5. Barron T.F., Hunt S.L., Hoban T.F., Price M.L. Lamotrigine monotherapy in children // *Pediatr Neurol*. — 2000. — V. 23 (2). — P.160-3.
6. Besag F.M., Dulac O., Alving J., Mullens E.L. Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal) in paediatric patients with epilepsy // *Seizure*. — 1997. — V. 6 (1). — P. 51-6.
7. Bodenstein-Sachar H., Gandelman-Marton R., Ben-Zeev B., Chapman J., Blatt I. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy // *Acta Neurol Scand*. — 2011. — V. 124(1). — P. 22-7.
8. Chadwick D., Marson T. Choosing a First Drug Treatment for Epilepsy after SANAD: Randomized Controlled Trials, Systematic Reviews, Guidelines and Treating Patients // *Epilepsia*. — 2007. — V. 48(7). — P. 1259–1263.
9. Coppola G., Licciardi F., Sciscio N. et al. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study // *Brain Dev*. — 2004. — V. 26 (1). — P. 26-9.
10. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav*. — 2004. — V. 5(5). — P. 702-7.
11. Dulac O. The use of Lamotrigine in children // *Rev Contemp Pharmacother*. — 1994. — V. 5. — P. 133-9.
12. Eun S.H., Eun B.L., Lee J.S., Hwang Y.S., Kim K.J., Lee Y.M., Lee I.G., Lee M., Ko T.S., Kim J.T., Eom S., Kim H.D. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy // *Brain Dev*. — 2012. — V. 34(10). — P. 818-23
13. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach // *Epilepsy & Behavior*. — 2008. — V. 12. — P. 501–539.
14. Faught E., Matsuo F.U., Schachter S., Messenheimer J., Womble G.P. Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study // *Epilepsy Behav*. — 2004. — V. 5(1) — P. 1-6.
15. Frank L.M., Casale E., Womble G., Manasco P. Lamictal is effective for the treatment of newly - diagnosed typical absence seizures in children and adolescents // *Ann of Neurol*. — 1997. — V. 42 (3). — P. 489.
16. French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology*. — 2004. — V. 62. — P. 1252–126.
17. Gibbs J., Appleton R.E., Rosenbloom L., Yuen W.C. Lamotrigine for intractable childhood epilepsy: a preliminary communication // *Dev Med Child Neurol*. — 1992. — V. 34. — P. 368-71.
18. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. — 2006. — V. 47. — P. 1094–120.
19. Hwang H., Kim H., Kim S.H., Kim S.H., Lim B.C., Chae J.H., Choi J.E., Kim K.J., Hwang Y.S. Long-term effectiveness of ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy // *Brain Dev*. — 2012. — V. 34(5). — P. 344-8.
20. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of Focal-Onset Seizures. An Update on Drug Treatment // *Drugs*. — 2006. — V. 66 (13). — P. 1701–1725.
21. Kaminow L., Schimschock J.R., Hammer A.E., Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav*. — 2003. — V. 4(6). — P. 659-66.
22. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — V. 369(9566). — P. 1000-15.
23. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. // *Drug Saf*. — 2007. — V. 30(7). — P. 555-67.
24. Nieto-Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G., Christe W., Pedersen B., Kane K., O'Neill F., Lamictal vs.

- Carbamazepine Study Group. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2001. — V. 46(2). — P. 145-55.
25. Panayiotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies / In: Panayiotopoulos C.P. *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment.* — Springer, 2007. — P. 155–184.
 26. Reunanen M., Dam M., Yuen A.W.C. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy // *Epilepsy Research* — 1996. — Volume 23. — P.149-155.
 27. Schlumberger E., Chavez F., Dulac O., Moszkowski J. Open study with lamotrigine (LTG) in child epilepsy // *Seizure.* — 1992. — V. 1 (Suppl. 3). — P. 9-21.
 28. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy // *Pediatr Neurol.* — 2005. — V. 32(1). — P. 1-10.
 29. Solowiej E., Sobaniec W., Kozik A., Ujma-Czapska B. The use of lamotrigine monotherapy in children with newly diagnosed partial epilepsy // *Neurol Neurochir Pol.* — 2000. — V. 33 (Suppl. 1). — P. 129-41.
 30. Wallace S.J. Add-on open trial of lamotrigine in resistant childhood seizures // *Brain Devel.* — 1990. — 12. — P. 739.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Мы благодарим всех, кто прислал ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в предыдущем номере нашего журнала. Те, кто ответил правильно на большую часть вопросов, смогут регулярно получать наш журнал бесплатно.

Правильные ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в прошлом номере журнала (Русский журнал детской неврологии: т. VII, вып. 3, 2012, стр. 48):

1-ый вопрос — ответ 5; **2-ой вопрос** — ответ 4; **3-ий вопрос** — ответ 3; **4-ый вопрос** — ответ 1;
5-ый вопрос — ответ 4; **6-ой вопрос** — ответ 2; **7-ой вопрос** — ответ 3; **8-ой вопрос** — ответ 3.

Сегодня мы вновь предлагаем вам проверить свои знания и ответить на предложенные вопросы. Ответы присылайте в редакцию по почте или E-mail: RJC�@epileptologist.ru; center@epileptologist.ru; olgapylaeva@yandex.ru.

Первые пять врачей, приславших правильные ответы, получают возможность оформить бесплатную подписку на «Русский журнал детской неврологии».

Правильные ответы будут опубликованы в следующем номере журнала.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите один правильный ответ

1. Пациент предъявляет жалобы на нарушение чувствительности в левой руке, нарастающее в течение нескольких дней, головокружение и двоение в глазах. На МРТ головного мозга, на Т2-взвешенных изображениях, визуализируется несколько зон аномального усиления сигнала. Какой процесс в данном случае наиболее вероятен?

1. кровоизлияние
2. ишемия
3. демиелинизация
4. психогенные причины
5. новообразование

2. Симптомы, перечисленные в задаче 1, возникли у пациента впервые. Какое заболевание следует диагностировать в этом случае?

1. острый ишемический инсульт
2. острый геморрагический инсульт
3. рассеянный склероз
4. опухоль
5. острый рассеянный энцефаломиелит

3. Какой из методов исследования наиболее информативен при заболевании, рассматриваемом в задачах 1 и 2?

1. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП)
2. Биопсия икроножного нерва
3. Электроэнцефалография (ЭЭГ)
4. Магниторезонансная томография (МРТ)
5. Компьютерная томография (КТ)

4. Что, по вашему мнению, покажет анализ спинномозговой жидкости (задачи 1-4)?

1. отсутствие отклонений от нормы
2. повышенный уровень белка
3. повышенный уровень лейкоцитов
4. повышенное давление.
5. положительная реакция Вассермана

5. Какой из методов лечения наиболее эффективен в остром периоде заболевания, рассматриваемого в задачах 1 и 2?

1. антибиотикотерапия
2. химиотерапия
3. гормональная (кортикостероидная) терапия
4. хирургическое лечение
5. ноотропные и сосудистые препараты

6. На протяжении 7 дней у пациента прогрессирует слабость ног, кистей, мышц лица и дыхательных мышц. В связи с развитием дыхательной недостаточности, потребовавшей интубации и ИВЛ, пациента перевели в отделение интенсивной терапии. При проведении ЭНМГ выявлено резкое снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам. Какая терапия наиболее эффективна в данном случае? Для какого процесса более характерны данные симптомы и изменения на ЭНМГ?

1. кровоизлияние
2. ишемия
3. демиелинизация
4. психогенные причины
5. новообразование

7. Симптомы, перечисленные в задаче 6, возникли у пациента впервые. Какое заболевание следует диагностировать в этом случае?

1. острый ишемический инсульт
2. острый геморрагический инсульт
3. рассеянный склероз
4. опухоль
5. острый рассеянный энцефаломиелит
6. острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (синдром Гийена—Барре)

8. Какой из методов лечения наиболее эффективен в остром периоде заболевания, рассматриваемого в задачах 6 и 7?

1. антибиотикотерапия
2. химиотерапия
3. гормональная (кортикостероидная) терапия
4. хирургическое лечение
5. ноотропные и сосудистые препараты
6. плазмаферез

9. Что, по вашему мнению, покажет анализ спинномозговой жидкости (задачи 6-8)?

1. отсутствие отклонений от нормы
2. повышенный уровень белка
3. повышенный уровень лейкоцитов.
4. повышенное давление.
5. положительная реакция Вассермана

10. Все перечисленное характерно для острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), кроме:

1. МРТ демонстрирует рассеянные очаги в белом веществе, которые усиливаются при введении контраста
2. патогенез болезни связан с аутоиммунными реакциями
3. За 1-3 недели до начала ОРЭМ пациенты переносят острую респираторную или кишечную инфекцию
4. ПЦР или посев ЦСЖ часто выявляют микроорганизм, являющийся возбудителем заболевания
5. дети болеют чаще взрослых

11. Что общего у острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (синдром Гийена—Барре) и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП):

1. рецидивирующе—ремитирующее течение
2. развитие после бактериальной или вирусной инфекции
3. положительный эффект кортикостероидов
4. антитела к GМ1в цереброспинальной жидкости
5. тяжелая инвалидизация в результате аксонального поражения

ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи должны иметь визу научного руководителя и сопроводительное письмо руководства учреждения в редакцию журнала.
2. Статья должна быть распечатана на одной стороне листа бумагой шрифтом типа Times кеглем 14 через 1,5 интервала, шириной поля слева — 4 см, справа — 1 см, сверху — 1,5 см, снизу — 1 см.
Обязательно присылать электронную версию статьи, подготовленную в редакторе WinWord (формат файла — *.doc, *.rtf), носитель — см. п. 12. Распечатка должна быть идентична электронному варианту. Электронная версия может быть передана на носителе — компакт-диски CD-R, CD-RW, а также выслана по E-mail:epineuro@ya.ru; neurokafedra@mtu-net.ru; center@epileptologist.ru.
3. Объем оригинальных статей и лекций, включая таблицы, рисунки, библиографический список и резюме, не должен превышать 15 стр., обзорных статей — 20 стр. Все статьи и рисунки должны быть представлены в двух экземплярах. Объем отдельных сообщений и заметок не должен превышать 7 стр.
4. В начале 1-й страницы последовательно указывают инициалы и фамилии авторов, название статьи, учреждение, город.
5. Оригинальная статья должна состоять из краткого введения, характеристики собственного материала и методик исследования, результатов, их обсуждения, выводов, библиографического списка. Библиографические ссылки в тексте статьи приводят в квадратных скобках с номерами в соответствии с библиографическим списком.
6. Библиографический список приводится в конце статьи, он должен быть представлен в соответствии с действующим ГОСТом и распечатан на отдельном листе. Источники приводят с указанием в алфавитном порядке фамилий и инициалов всех авторов, сначала отечественных, затем иностранных, полного названия статьи, названия источника, где напечатана статья, том, номер, страницы (от и до) или полное название книги, место, год издания и число страниц. Фамилии иностранных авторов, название и выходные данные их работ приводят в оригинальной транскрипции. Описание каждого источника должно начинаться с новой строки.
7. К каждой статье прилагают резюме объемом до 1/2 страницы (15 строк), напечатанное на отдельном листе, в котором достаточно полно должна быть отражена суть излагаемого вопроса, методика исследования, материал работы и ее результаты с указанием названия работы, фамилии и инициалов авторов. После резюме указываются ключевые слова (до 10 слов и словосочетаний).
8. Статья должна быть подписана всеми авторами с указанием фамилии, имени и отчества, номера телефона, почтового адреса и, в обязательном порядке, адреса электронной почты каждого автора.
9. Статья должна быть тщательно выверена автором. Сокращение слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений обозначений физических, химических и математических величин и терминов) не допускается. В статьях следует использовать единицы Международной системы (СИ). Специальные термины следует приводить в русской транскрипции.
10. Графики, рисунки и диаграммы должны быть четкими, фотографии — контрастными. Размер рисунков — не менее 9 x 12 см и не более 13 x 18 см.
Подрисуночные подписи необходимо предоставлять обязательно на отдельном листе. В них указывают номер рисунка, объяснение значения всех осей, кривых, букв, цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям указывают увеличение окуляра и объектива, метод окраски (или импрегнации) срезов.
Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить прямоугольником в левом поле; в нем ставят номер рисунка или таблицы. В электронной версии также необходимо указать место, куда в тексте должен быть помещен рисунок или таблица (выделением ссылки на соответствующий рисунок или таблицу жирным шрифтом).
11. Требования к рисункам, предоставленным на магнитных носителях.
Формат файла рисунка — TIFF (*.tif). Разрешение — не менее 300 dpi. Использование сжатия JPEG допустимо в отдельных случаях (по согласованию с редакцией). Рисунок должен быть обрезан по краям изображения и не иметь пустых полей. Название файла должно соответствовать номеру и названию рисунка.
Включение рисунка в файл документа Word допустимо в отдельных случаях, только при условии приложения отдельного файла этого рисунка или его оригинала.
12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи и иллюстративный материал. Статьи не возвращаются.
13. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Топамакс® – 1-я линия монотерапии эпилепсии



ТОПАМАКС®

МИКРОГРАНУЛЫ ТОПИРАМАТА

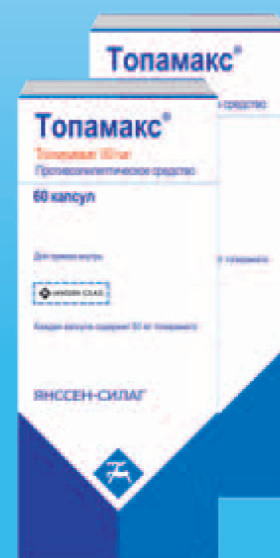
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОКАЗАНА

*Лечение эпилепсии
напоминает рулетку*

*Существующие
антиэпилептики
не воздействуют на все
механизмы развития
эпилепсии и не могут
гарантировать
высокоэффективное
лечение всех типов
приступов¹.*



- ✓ Действует на все известные механизмы эпилептогенеза²
- ✓ Эффективен при всех типах приступов³
- ✓ Высокоэффективен как при генерализованных, так и парциальных типах приступов⁴
- ✓ Благоприятный профиль безопасности⁵
- ✓ Включен в международные протоколы как препарат 1-й линии монотерапии эпилепсии⁶



Регистрационный номер:

Топамакс® капсулы 25 мг
П № 011415/02,

Топамакс® капсулы 50 мг
ЛСР-005288/08.

¹Guerrini R et al. Seizure-2005.-p371-80.

²Rogawsky MA, Losher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. Nat. Rev. Neurosci. 2004; 5: 553-564.

³Петрухин А.С. Неврология детского возраста, М., Медицина, 2004, с.670.

⁴Shank R.P. et al. Epilepsia, 2000; 41 (suppl. 1): p. 3-9.

⁵Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E. Effectiveness, tolerability and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. Epilepsia. 2000; 41 Suppl 1: 82-5.

⁶AAN Guideline Summary for clinicians efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: the new antiepileptic drugs, I: treatment of new onset epilepsy. NEUROLOGY 2004; 62: 1252-1260.

Перед приемом ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

По всем вопросам: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2
Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58
Бесплатный номер для России — 8-800-700-88-10
www.janssencilag.ru

Депакин® Хроносфера

вампроат натрия/вампроевая кислота

Длительная
стабильная ремиссия
на всех этапах жизни¹

Эффективность при всех формах эпилепсии
у взрослых, подростков и детей^{2,3}

Уникальная форма в гранулах⁴

Удобный прием – 1 раз в день⁴

Депакин® Хроносфера™ 1000 мг
вампроевая кислота
гранулы пролонгированного действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™ 750 мг
вампроевая кислота
гранулы пролонгированного действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™ 500 мг
вампроевая кислота
гранулы пролонгированного действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™
250 мг
вампроевая кислота
гранулы пролонгированного
действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™
100 мг
вампроевая кислота
гранулы пролонгированного
действия
для приема внутрь

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™. Краткая инструкция по применению

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вальпроовая кислота. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО:** вальпроат натрия, вальпроовая кислота. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** гранулы пролонгированного действия **100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг.** **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** противозепилептический препарат. Проявляет противозепилептическую активность при различных типах эпилепсий. Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроової кислоты на ГАМК-эргическую систему: повышается содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) и активируется ГАМК-эргическая передача. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** У взрослых: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противозепилептическими средствами для лечения генерализованных и парциальных эпилептических приступов. Лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств. У грудных детей (начиная с 6-го месяца жизни) и детей: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противозепилептическими средствами для лечения генерализованных и парциальных эпилептических приступов. Профилактика судорог при высокой температуре в случае необходимости. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к вальпроату или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата; детский возраст до 6 месяцев; острый гепатит; хронический гепатит; случаи тяжелого гепатита у пациента или в его семейном анамнезе, особенно вызванные лекарственными препаратами, а также тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы; порфирия; геморрагический диатез, тромбоцитопения; комбинация с мефлохином, комбинация со зверобоем; не рекомендуется применять в комбинации с ламотриджином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Начальная суточная доза составляет обычно 10–15 мг/кг массы тела, затем ее повышают на 5–10 мг/кг в неделю до достижения оптимальной дозы. Средняя суточная доза составляет 20–30 мг/кг массы тела. Средняя суточная доза: для грудных детей (начиная с 6-го месяца жизни) и детей — 30 мг/кг массы тела в сутки; для подростков — 25 мг/кг массы тела; для взрослых — 20 мг/кг массы тела. Суточную дозу рекомендуется принимать в 1 или 2 приема, предпочтительно во время приема пищи. Препарат Депакин® Хроносфера™ должен насыщаться на поверхность мягкой пищи или напитка холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре и т.д.). Препарат Депакин® Хроносфера™ нельзя применять с горячей пищей или напитками (такими как супы, кофе, чай и т.д.). Препарат Депакин® Хроносфера™ нельзя насыщать в бутылочку с соской, так как гранулы могут забить отверстие соски. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** атаксия; состояния спутанности сознания или конвульсий; изолированные случаи обратимого паркинсонизма; головная боль, легкий постуральный тремор и сонливость; случаи панкреатита; нарушение функции печени, дозозависимая тромбоцитопения; кожная сыпь, крапивница; тератогенный риск; выпадение волос, редкие сообщения о потере слуха. У некоторых пациентов в начале лечения часто развиваются желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, гастралгия, диарея), но они обычно проходят без отмены терапии препаратом в течение нескольких дней. В отдельных случаях (< 0.01%) были описаны токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема. **ФОРМА ВЫПУСКА:** гранулы пролонгированного действия по 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг и 1000 мг в пакетиках из трехслойного комплекса в количестве 30 или 50 штук. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C, не охлаждать и не замораживать. Список Б. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. ¹A. G. Marson et al. The SANAD study. Lancet 2007;369:1016–26. ²Лечение фокальных эпилепсий, роль вальпроової кислоты (Депакина®). Заключение экспертного совета. Педиатрия, 2010/Том 89/№2. ³NICE (National Institute of Clinical Excellence) Clinical guideline 20, 2004. ⁴Депакин® Хроносфера™. Инструкция по применению. Рег.номер ЛСР-005197/08-030708.