ISSN 2073-8803

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Фокальные аутомоторные приступы

Зонисамид в монотерапии фокальных приступов

Миоклонус: эпилептический и неэпилептический

Геластические приступы при туберозном склерозе

ТОМ IX
№ 2
2014
www.rjcn.ru

Депакин Хроносфера

вальпроат натрия/вальпроевая кислота

Стабильная ремиссия на всех этапах жизни[1]

Эффективность при всех формах эпилепсии у взрослых, подростков и детей[2, 3]

Уникальная форма в гранулах пролонгированного действия[4]

Удобный прием – 1 раз в день[5]



ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™.
Краткая инструкция по применению

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вальпроевая кислота. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО:** вальпроат натрия, вальпроевая кислота. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** гранулы пролонгированного действия **100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** противоэпилептический препарат. Проявляет противоэпилептическую активность при различных типах эпилепсий. Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой 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 противоэпилептическими 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 противоэпилептическими средствами для лечения генерализованных и парциальных эпилептических приступов. Профилактика судорог при высокой температуре в случае необходимости. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**: повышенная чувствительность к вальпроату или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата; детский возраст до 6 месяцев; острый гепатит; хронический гепатит; случаи тяжёлого 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 насыпаться 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 насыпать 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 гастроинтестинальные 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°С, 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.**

[1] A. G. Marson et al. The SANAD study. Lancet 2007;369:1016–26. [2] Лечение фокальных эпилепсий, роль вальпроевой кислоты (Депакина®). Заключение экспертного совета. Педиатрия, 2010 / Том 89/ №2. [3] NICE (National Institute of Clinical Excellence) Clinical guideline 20, 2004. [4] http://grls.rosminzdrav.ru/ Дата обращения: 12.02.2014. [5] Депакин® Хроносфера™. Инструкция по применению. Рег.номер ЛСР-005197/08-030708.

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22.
Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru.

epilepsy info
www.epilepsyinfo.ru

RU.VPA.14.04.09

Файкомпа®
перампанел

Eisai

НОВАЯ ЦЕЛЬ. НОВЫЙ ПОТЕНЦИАЛ.

БОРЬБА С ГИПЕРВОЗБУДИМОСТЬЮ НЕЙРОНОВ НА ПОСТСИНАПТИЧЕСКОМ УРОВНЕ[1]

Файкомпа®:

- первый в своем классе антагонист AMPA-рецепторов постсинаптических нейронов[1];
- доказанная эффективность в отношении всех типов парциальных эпилептических приступов, включая вторично-генерализованные[1];
- простая схема приема: 1 раз в сутки перед сном[1].



Для дополнительной терапии парциальных эпилептических приступов с или без вторичной генерализацией у взрослых и подростков с 12 лет.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Файкомпа® (Регистрационное удостоверение ЛП-002200 от 23.08.2013).
Противопоказания: гиперчувствительность к перампанелу или любому из вспомогательных веществ препарата; беременность и период лактации; тяжелая почечная или печеночная недостаточность; пациенты, находящиеся на гемодиализе; дети младше 12 лет; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Особые указания: Суицидальная настороженность. Нельзя исключить вероятность повышения риска суицидального мышления при применении препарата Файкомпа®. Контрацепция. Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время лечения Файкомпой® и спустя один месяц после отмены препарата. Завершение терапии. Отмена препарата производится постепенно путем сокращения дозы. Падения. Отмечено увеличение числа падений, особенно, у пожилых пациентов. Агрессия. Зарегистрированы случаи агрессии, их частота выше у пациентов, принимавших более высокие дозы Файкомпы®. Развитие зависимости. Необходимо соблюдать осторожность при назначении Файкомпы® пациентам, с лекарственной зависимостью в анамнезе. Побочные эффекты: очень часто (> 1/10 случаев): головокружение, сонливость; часто (> 1/100, < 1/10): снижение аппетита, повышение аппетита, агрессия, гнев, беспокойство, спутанность сознания, атаксия, дизартрия, нарушение равновесия, повышенная раздражительность, диплопия, нечеткость зрения, центральное головокружение, тошнота, боль в спине, утомляемость, повышение массы тела, падения. Показания: в качестве вспомогательного средства для лечения парциальных приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов. Способ применения и дозы: внутрь 1 раз в день перед сном не зависимо от приема пищи. Начальная доза 2 мг в сутки. Доза увеличивается с шагом 2 мг 1раз в неделю до 4–8 мг в сутки. Возможно повышение дозы до 12 мг в сутки.
Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «Эйсай» 121099, РФ, г. Москва, Новинский бульвар, д. 8, Бизнес-центр Лотте Плаза Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net www.eisai.ru

Код материала – Fycompa-RU0012, Апрель 2014
Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Файкомпа® (Регистрационное удостоверение ЛП-002200 от 23.08.2013)

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
А.С. Петрухин

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
К.Ю. Мухин

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
А.А. Алиханов *(Москва)*
В.В. Белопасов *(Астрахань)*
Е.Д. Белоусова *(Москва)*
П.Н. Власов *(Москва)*
В.И. Гузева *(Санкт-Петербург)*
В.П. Зыков *(Москва)*
Ю.И. Кравцов *(Пермь)*
С.А. Мальмберг *(Москва)*
О.И. Маслова *(Москва)*
М.Б. Миронов *(Москва)*
(ответственный секретарь)
В.Ф. Прусаков *(Казань)*
И.Г. Рудакова *(Москва)*
А.А. Холин *(Москва)*

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ
Ш. Драве *(Франция)*
О. Дюлак *(Франция)*
Х. Хольтхаузен *(Германия)*

EDITOR-IN-CHIEF
A.S. Petrukhin

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF
K.Yu. Mukhin

EDITORIAL BOARD
A.A. Alikhanov *(Moscow)*
V.V. Belopasov *(Astrakhan)*
E.D. Belousova *(Moscow)*
P.N. Vlasov *(Moscow)*
V.I. Guzeva *(Saint Petersburg)*
V.P. Zykov *(Moscow)*
Yu.I. Kravtsov *(Perm)*
S.A. Malmberg *(Moscow)*
O.I. Maslova *(Moscow)*
M.B. Mironov *(Moscow)*
(Executive Editor)
V.F. Prusakov *(Kazan)*
I.G. Rudakova *(Moscow)*
A.A. Kholin *(Moscow)*

FOREIGN EDITORS
Ch. Dravet *(France)*
O. Dulac *(France)*
H. Holthausen *(Germany)*

ТОМ IX
№ 2
2014

Основан в 2006 г.

Учредители: А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин
Адрес редакции: 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115211, Москва, ул. Борисовские пруды, д. 13, корп. 2, *научному редактору* О.А. Пылаевой
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Заведующая редакцией **Е.А. Иванова**
Корректор **В.Е. Ефремова**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.А. Прокофьева**

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19, baza@abvpress.ru
Служба рекламы
А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19, alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-22926 от 12 января 2006 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Русский журнал детской неврологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

Русский журнал детской неврологии.
2014. № 2. 1–60

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Тираж 2000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М.Б. Миронов, М.О. Абрамов, К.Ю. Мухин
Фокальные моторные приступы с типичными автоматизмами (фокальные аутомоторные приступы) 6

М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин
Клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики пациентов с эпилептическим миоклонусом век 15

С.А. Гуляев, И.В. Архипенко
Эпилепсия у пациентов старшей возрастной группы (особенности диагностики) 24

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева
К проблеме аггравации эпилептических приступов на фоне терапии антиэпилептическими препаратами 30

М.Ю. Бобылова, И.В. Некрасова, Е.С. Ильина, Н.В. Кваскова
Миоклонус у детей: дефиниции и классификации, дифференциальный диагноз, принципы терапии (лекция) 32

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин
Применение зонисамида (Зонегран) в лечении эпилепсии: акцент на монотерапию фокальных приступов (обзор зарубежной литературы) 42

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, М.Ю. Дорофеева, И.В. Иванова, Т.И. Журавлёва, А.А. Алиханов
Геластические приступы при туберозном склерозе 50

В.Н. Кулагин, Н.В. Михайличенко
К вопросу диагностики и лечения синдрома Дживонса 55

ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ

Тестовый контроль 60

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

M.B. Mironov, M.O. Abramov, K.Yu. Mukhin
Focal motor seizures with typical automatisms (focal automotor seizures) 6

M.B. Mironov, K.Yu. Mukhin
The clinical, electroencephalographic, and neuroimaging characteristics of patients with epileptic eyelid myoclonia 15

S.A. Gulyaev, I.V. Arkhipenko
Epilepsy in elderly patients (diagnostic features) 24

REVIEWS AND LECTURES

K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva
The problem of aggravation of epileptic seizures during therapy with antiepileptic drugs 30

M.Yu. Bobylova, I.V. Nekrasova, Ye.S. Ilyina, N.V. Kvaskova
Myoclonus in children: definitions and classifications, differential diagnosis, approaches to therapy (a lecture) 32

O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin
Use of zonisamide (Zonegran) in the treatment of epilepsy: emphasis on monotherapy of focal seizures (a review of foreign literature). 42

CASE REPORTS

M.B. Mironov, K.Yu. Mukhin, M.Yu. Dorofeeva, I.V. Ivanova, T.I. Zhuravlyova, A.A. Alikhanov
Gelastic seizures in tuberous sclerosis 50

V.N. Kulagin, N.V. Mikhailichenko
The diagnosis and treatment of Jeavons syndrome 55

ADVANCED TRAINING

Test Check. 60

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ IX 2 2014

Фокальные моторные приступы с типичными автоматизмами (фокальные аутомоторные приступы)

М.Б. Миронов, М.О. Абрамов, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва

Контакты: *Михаил Борисович Миронов mironovmb@mail.ru*

Статья посвящена изучению группы пациентов с фокальными аутомоторными приступами с учетом нозологических, анамнестических, клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных особенностей.

Ключевые слова: *эпилепсия, фокальные аутомоторные приступы, фокальные моторные приступы с типичными автоматизмами*

FOCAL MOTOR SEIZURES WITH TYPICAL AUTOMATISMS (FOCAL AUTOMOTOR SEIZURES)

M.B. Mironov, M.O. Abramov, K.Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

The paper deals with the study of a group of patients with focal automotor seizures, by taking into consideration their nosological, anamnestic, clinical, electroencephalographic, and neuroimaging features.

Key words: *epilepsy, focal automotor seizures, focal motor seizures with typical automatisms*

Фокальные аутомоторные приступы (ФАП) (фокальные моторные приступы с типичными автоматизмами; ранее использовался термин «психомоторные приступы») характеризуются нарушением сознания пациента с появлением в структуре пароксизма автоматизмов (J.Jr. Engel, 2001) [24]. В Международной классификации 1981 г. ФАП относились к сложным парциальным приступам.

J. Farlet в 1860 г. первым описал автоматизмы при эпилепсии. В своей работе он выделил автоматизмы как тип эпилепсии с «приостановкой понимания и конвульсивным феноменом, проявляющимся в последовательно повторяющихся глотательных движениях и поднимании/опускании нижней челюсти» [47]. J.H. Jackson в 1889 г. предположил, что появление автоматизмов («психические автоматизмы») происходит в результате высвобождающего влияния подкорковых структур из-за разлитого торможения в коре больших полушарий головного мозга. Он писал: «Удобно иметь одно название для любого образа действий после эпилептического разряда, будь то незначительные причуды в поведении или одержимость мыслью об убийстве. Их объединяет одно – они автоматичны. Полагаю, психический автоматизм происходит вследствие гиперфункции низших нервных структур, вызванной отключением высших контролирующих центров» [46]. H. Jasper назвал это «параличом активации» (activation paralysis) лимбических и стволовых структур [32]. Автоматическое поведение, о котором пациент не помнит, обычно отмечается при спутанном сознании.

Необходимость появления нового термина «фокальные аутомоторные приступы» была вызвана несколькими причинами. Терминологическая проблема заключается в том, что старый термин «сложные парциальные приступы» не конкретен и обозначает любые фокальные пароксизмы с выключением сознания, в том числе моторные клонические и тонические приступы. Также большинством авторов отмечается, что далеко не всегда возможно выявить полную потерю сознания у пациента в момент пароксизма, что являлось ранее обязательным для отнесения пароксизма к простому (с сохраненным сознанием) или сложному (с отсутствием сознания) парциальным приступам. В классификации 2001 г. данный тип приступов конкретизирован и называется «фокальные моторные приступы с типичными автоматизмами». Однако и данная классификация далека от совершенства в обозначении фокальных приступов с изолированным выключением сознания без судорог и автоматизмов. Для данного типа пароксизмов названия в классификации 2001 г. не предусмотрено. Эти приступы были описаны в старой литературе как «псевдоабсансы». Для фокальных диалептических и аутомоторных приступов характерны следующие кардинальные признаки: отсутствие реакции на внешние раздражители, отсутствие речевого контакта, наличие автоматизмов (аутомоторные пароксизмы) и амнезия событий во время приступа [26, 34].

С нашей точки зрения, наиболее удобным и терминологически правильным является подразделение

сложных парциальных приступов, данное J.F. Bautista и H.O. Luders: фокальные диалептические и аутомоторные приступы [18]. Диалептические приступы заключаются в изолированном выключении сознания без судорог и автоматизмов (ранее использовался термин «псевдоабсансы»), а аутомоторные – в выключении сознания без судорог, но с наличием автоматизмов (ранее использовался термин «психомоторные приступы»). В период фокального моторного приступа с типичными автоматизмами клинически отмечается постепенное изменение уровня сознания, пациент застывает, прекращая целенаправленную деятельность. Характерны изменения мимики, напоминающей таковую у удивленного или напуганного человека (staring gaze): глаза широко открываются, взгляд застывает, пациент при этом может поворачивать голову из стороны в сторону [2, 4, 6]. Падения для этого типа приступов не характерны. С началом приступа отмечается появление автоматизированных действий, которые в ряде случаев могут ошибочно оцениваться окружающими как целенаправленные или поведенческие особенности. Автоматизмы возникают преимущественно в дистальных отделах конечностей или в лицевой мускулатуре. При этом могут отмечаться различные вегетативные феномены: побледнение или покраснение лица, расширение зрачков, потливость, тахикардия. Автоматизмы при этом выходят на первый план в клинической картине. Согласно словарю терминологии Международной антиэпилептической лиги (ILAE), автоматизмы – более или менее скоординированная повторяющаяся двигательная активность, возникающая при нарушении сознания, как правило, с амнезией периода пароксизма [20]. Следует помнить, что автоматическое поведение может отмечаться не только во время приступа, но и в постприступном периоде спутанности сознания (уже не являясь частью приступа), что вызывает значительные затруднения в дифференцировании без поддержки видеоэлектроэнцефалографического (видео-ЭЭГ) мониторинга [14]. Большинство авторов сходятся во мнении, что автоматизмы в период приступа должны сопровождаться изменением сознания и последующей амнезией [13, 16, 45]. При возникновении ФАП, исходящих из субдоминантной височной доли, в 10 % случаев возможны автоматизмы на фоне сохранного сознания; у пациентов с эпилепсией левой височной доли такого явления никогда не наблюдалось [15, 23].

В настоящее время не существует единой классификации автоматизмов. J.K. Penry, F.E. Dreifuss (1969) подразделяли автоматизмы на 2 типа: *de novo* и персеверативные (с продолжением) [43]. Автоматизмы *de novo* появляются с началом приступа или позднее и не продолжаются после его окончания. Далее их классифицируют как реактивные автоматизмы, если они возникают в качестве реакции на внешние или внутренние раздражители (стимулирующее воздействие), или как автоматизмы высвобождения, проявляющиеся в социально неприемлемых действиях. Под персеверативными автоматизмами подразумевают особое поведение, наблюдаемое перед приступом и продолжающееся автоматически во время него. H. Gastaut, R. Broughton (1972) выделяли 5 подклассов автоматизмов: алиментарные, мимические, жестовые (ручные), амбулаторные и вербальные [27].

Ороалиментарные автоматизмы обычно связывают с возбуждением амигдалы, переднего гиппокампа и островка. Характерны автоматизмы жевания, глотания, причмокивания, облизывания, сосания, смакующие движения языком и губами, реже – сплевывание [30, 33]. Отмечено, что у детей до 3 лет наблюдаются только ороалиментарные автоматизмы; другие виды автоматизмов начинают формироваться лишь с 5-летнего возраста [19].

Автоматизмы жестов, как и ороалиментарные, наиболее типичны для палеокортикальной височной эпилепсии (ВЭ). Проявляются они быстрыми стереотипными, как правило, односторонними движениями, такими как «катание пилюль», похлопывание в ладоши, трение одной руки о другую, поглаживание, похлопывание или почесывание своего тела; перебирание одежды или постельного белья, встряхивание, перекладывание или ощупывание предметов, моющие движения руками и т.д. [38]. Кроме ручных автоматизмов могут возникать движения головой и туловищем. Характерно оглядывание по сторонам, топтание на месте, вращение вокруг своей оси (ротаторные пароксизмы), приседание или привставание (из положения лежа). Односторонние жестовые автоматизмы имеют большое значение для определения локализации эпилептогенного очага [34, 35]. При ВЭ автоматизмы всегда возникают на стороне очага, а дистоническая установка кисти – на противоположной стороне. Сочетание 2 данных симптомов позволяет локализовать сторонность поражения с точностью, приближающейся к 100 % [39]. Изолированные дистонические постуральные феномены во время приступа наблюдаются в 30 % случаев. По мнению W.J. Marks, K.D. Laxer (1998), статистически достоверными признаками латерализации при фокальных формах эпилепсии являются нижеперечисленные симптомы [39]:

- адверсия головы (с ротацией более чем на 50 %) – контралатерально (100 %);
- унилатеральные клонические судороги – контралатерально (100 %);
- постприступный гемипарез – контралатерально (100 %);
- сведение лицевой мускулатуры – контралатерально (100 %);
- унилатеральные автоматизмы – ипсилатерально (80 %);

• унилатеральная дистоническая установка кисти – контралатерально (90 %).

Амбулаторные автоматизмы проявляются длительными, внешне как будто целенаправленными и координированными движениями, обычно со взаимодействием. Классическое описание подобных автоматизмов было дано W.G. Penfield, H.H. Jasper в 1954 г.: «*Больной внезапно перестает говорить, перелистывает несколько страниц журнала, скатывает его в трубочку, кладет; появляются жевательные движения; ощупывает себя, что-то бормочет, напевает мелодию... После этого приходит в возбуждение; заявляет, что он умер, и просит известить об этом отца*» [42]. Более продолжительные амбулаторные автоматизмы переходят в эпилептические трансы (фуги), которые на самом деле встречаются значительно реже, чем указывалось в старой литературе. Трансы могут проявляться в виде дромомании; приступы амнезируются, после их окончания возникает дезориентация в месте, пациенты не понимают, куда они попали и как. Продолжительность трансов составляет от десятков минут до нескольких часов, редко – суток. Попытка окружающих людей насильственно приостановить действия пациента обычно вызывает возбуждение и агрессию с его стороны.

Остальные типы автоматизмов более характерны для других форм эпилепсии, в частности лобной. Локализационное значение при ВЭ может иметь появление приступной речи: ясно различимые фразы или обрывки фраз, обычно с неестественным растягиванием или «застреванием» на одном из слогов или с продолжением фразы, начатой до приступа. Показано, что приступная речь чаще возникает в рамках палеокортикальной ВЭ и связана с очагом в субдоминантной гемисфере. По данным H.O. Luders (2001), приступная афазия и дизартрия наблюдаются при локализации очага в доминантной гемисфере как следствие инактивации зон Вернике и Брока [36]. Автоматизмы со стереотипными гипермоторными движениями в проксимальных отделах нижних (педалирование) или верхних (боксирование) конечностей чаще возникают во время сна. Появление этих автоматизмов констатируется при очаге возбуждения в орбитофронтальной коре лобной доли. Однако нередко у пациентов с поражением полюса височной доли также наблюдаются приступы с гипермоторными автоматизмами [49].

P. Kotagal (1993) определил следующий сценарий сложных парциальных приступов, наиболее типичный для палеокортикальной ВЭ: прекращение действия → ороалиментарные автоматизмы → повторяющиеся жестовые автоматизмы в кисти (ипсилатерально очагу) и дистоническая установка кисти контралатерально → оглядывание вокруг → повороты туловища в стороны → постприступная спутанность сознания [34].

Традиционно большинство авторов связывает ФАП с симптоматической ВЭ. Одной из наиболее частых причин развития ВЭ является склероз аммонова рога, или мезиальный височный склероз (МВС) [5]. Однако имеются сообщения, показывающие, что автоматизмы в структуре фокального приступа могут отмечаться при симптоматической эпилепсии, исходящей из лобной доли [29, 37, 40, 51], а также при приступах теменной или затылочной локализации, распространяющихся на височную долю. Подчеркивается резистентность форм эпилепсии, ассоциированных с фокальными моторными приступами с типичными автоматизмами, к антиэпилептической терапии [7, 10, 11]. Значительно реже ФАП описываются в рамках идиопатических фокальных форм эпилепсии, в частности доброкачественной затылочной эпилепсии, при которой в большинстве случаев достигается полное излечение.

Цель исследования – изучение анамнестических, клинико-ЭЭГ, нейровизуализационных особенностей и эффективности антиэпилептической терапии у пациентов с эпилептическими синдромами, ассоциированными с ФАП.

Материалы и методы

В исследование вошел 1261 пациент с эпилептическими приступами в анамнезе с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет включительно. Пациенты наблюдались с 1999 по 2012 г.

Исследование проводилось на клинической базе Института детской неврологии и эпилепсии (ИДНЭ) им. Святителя Луки.

Диагностика эпилептических синдромов проводилась согласно критериям Международной классификации эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989), а также на основании доклада комиссии ILAE по классификации и терминологии (2001).

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

Результаты

ФАП были выявлены у 225 пациентов, что составило 17,8 % всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет (n = 1261).

В группе пациентов с фокальными (симптоматическими/вероятно симптоматическими/идиопатиче-

скими) формами эпилепсии (n = 705) ФАП встречались в 31,9 % случаев.

Среди обследованных нами пациентов не отмечено значимых количественных различий между больными мужского (n = 112) и женского (n = 113) полов.

Наиболее часто у пациентов с ФАП констатировалась симптоматическая фокальная эпилепсия (СФЭ) (63,6 % случаев). В этой группе у 7 (3,1 %) пациентов был выявлен энцефалит Кожевникова–Расмуссена. Криптогенная фокальная эпилепсия выявлена в 28,0 % случаев. Доброкачественная затылочная эпилепсия наблюдалась в 7,1 % случаев. Фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ФЭДСИМ-ДЭПД) установлена у 1,3 % пациентов с ФАП.

Дебют эпилепсии у пациентов с аутомоторными приступами варьировал в широком возрастном интервале от первого месяца жизни до 18 лет. Средний возраст дебюта составил 6,1 ± 5,41 года.

Наиболее часто эпилепсия дебютировала в первые 3 года жизни – 45,8 % случаев (рис. 1). В возрастном интервале от 4 до 6 лет дебют приступов отмечен у 15,1 % больных. В период от 7 до 9 лет первые приступы констатировались у 12,0 % пациентов. Начало заболевания у пациентов с ФАП в возрасте от 10 до 12 лет наблюдалось в 11,1 % случаев. В возрастные интервалы с 13 до 15 лет и с 16 до 18 лет приступы дебютировали соответственно в 6,7 % и 9,3 % случаев.

При изучении анамнестических данных выявлено, что у пациентов нашей группы эпилепсия наиболее часто дебютировала с появления ФАП – 43,1 % случаев. Фебрильные приступы как первый тип приступов отмечены у 19,6 % больных. Вторично-генерализованные судорожные приступы (ВГСП) наблюдались у 16,0 % пациентов. Другие типы приступов в дебюте заболевания констатированы значительно реже: фокальные тонические версивные – 5,8 % случаев, эпи-

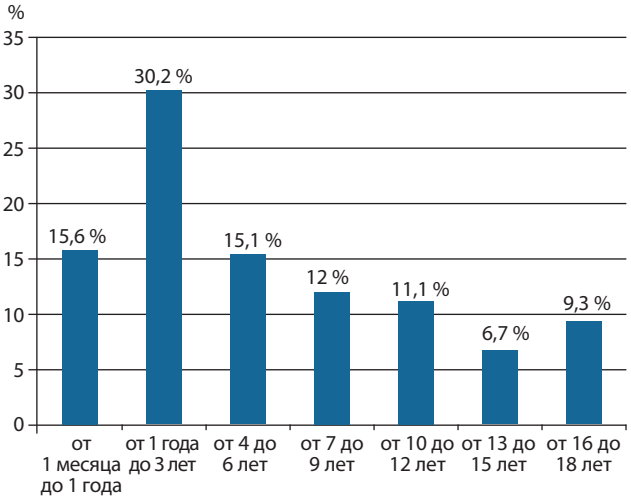


Рис. 1. *Возраст дебюта эпилепсии, ассоциированной с ФАП*

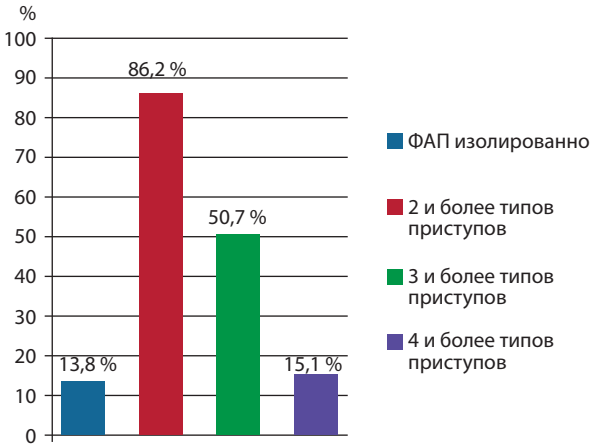


Рис. 2. *Количество типов приступов у пациентов с ФАП*

лептическая аура – 3,6 %, фокальные атонические приступы («височные синкопы») – 3,1 %, эпилептические спазмы – 2,7 %, геластические приступы – 2,2 %, гемиклонические приступы – 1,8 %, вегетативные приступы – 1,3 %, атипичные абсансы – 0,4 %, затылочные приступы – 0,4 %.

ФАП как единственный тип приступов за весь период заболевания наблюдались в клинической картине 13,8 % пациентов (рис. 2). В остальных случаях ФАП сочетались с другими типами приступов. Два и более типов приступов наблюдались у 194 (86,2 %) пациентов, 3 и более – у 114 (50,7 %), 4 и более – у 34 (15,1 %).

У пациентов нашей группы в «разгар» эпилепсии кроме ФАП могли встречаться 11 различных типов приступов (рис. 3). Наиболее часто при эпилепсии, ассоциированной с ФАП, выявлялись ВГСП – 49,8 % случаев и фокальные сенсорные приступы (эпилептическая аура) – 32,0 %. Фокальные тонические версивные пароксизмы наблюдались у 16,4 % больных. Асимметричные тонические приступы отмечены в анамнезе 12,9 % пациентов. Фокальные атонические приступы констатированы в 11,1 % случаев. Другие типы приступов встречались реже: гемиклонические – 6,7 %, геластические – 6,2 %, затылочные приступы

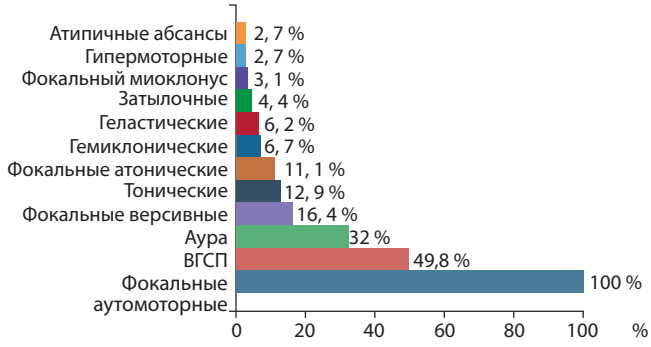


Рис. 3. *Частота встречаемости различных типов приступов при эпилепсии, ассоциированной с ФАП*

(включавшие в себя такие симптомы, как девиация глаз и головы, головная боль, тошнота, рвота, фотопсии) – 4,4 %, фокальный миоклонус – 3,1 %, фокальные приступы с гипермоторными автоматизмами – 2,7 %, атипичные абсансы – 2,7 %.

Отдельно были проанализированы клинические особенности ФАП, зарегистрированные в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга. Во всех случаях приступы проявлялись прерыванием текущей деятельности; замиранием и изменением уровня сознания. Далее в структуре пароксизма могли наблюдаться различные компоненты. Следует отметить, что отдельные компоненты могли сочетаться в приступный период.

Частота встречаемости различных компонентов в структуре ФАП:

- кистевые автоматизмы – 43,7 % случаев;
- ороалиментарные автоматизмы – 37,5 % случаев;
- поисковые движения глазами – 37,5 % случаев;
- сенсорная афазия (постприступная) – 37,5 % случаев;
- фиксация взгляда (прямо или в стороны) – 25 % случаев;
- диалептический приступ (замирание без автоматизмов) – 21,9 % случаев;
- амбулаторные автоматизмы – 18,8 % случаев;
- эпилептическая аура – 15,6 % случаев;
- клонии в лице, ритмичное моргание – 12,5 % случаев;
- сексуальные автоматизмы – 12,5 % случаев;
- гипермоторный компонент – 9,4 % случаев;
- геластический компонент – 9,4 % случаев;
- вербальные автоматизмы (также копролалия) – 9,4 % случаев;
- гипомимия – 6,3 % случаев;
- переход в ВГСП – 6,3 % случаев;
- атония – 6,3 % случаев;
- тошнота – 3,1 % случаев.

В ходе исследования выявлено 4 основных типа ЭЭГ-паттернов приступов, которые мы назвали: медленный (42,8 % случаев), бифронтальный (21,4 %), супрессивно-медленный (10,8 %) и быстрый (25 %).

Медленный тип сопровождался появлением ритмического замедления, как правило, дельта-диапазона в височной области с последующим распространением на соседние отделы гомологичного полушария с быстрым распространением на контралатеральную височную область и далее диффузно. Картина на ЭЭГ напоминает таковую при гипервентиляционной пробе, что необходимо помнить, чтобы исключить диагностическую ошибку.

При бифронтальном типе на ЭЭГ отмечалось появление ритмической активности тета-, дельта-диапазона в лобной области с быстрым распространением бифронтально и далее диффузно.

Супрессивно-медленный тип характеризовался появлением супрессии биоэлектрической активности в начале приступа с последующим появлением регионального ритмического замедления в височной области. Далее по мере развития приступа картина соответствовала медленному типу.

Быстрый тип ЭЭГ-паттерна ФАП сопровождается появлением вслед за региональной ритмической быстрой активностью низкоамплитудной диффузной быстрой активности. Далее возможно появление картины медленного типа. При быстром типе в клинической картине приступа во всех случаях наряду с автоматизмами отмечался тонический компонент.

Методы нейровизуализации

Результаты нейровизуализации у пациентов с ФАП (n = 225):

- отсутствие изменений на МРТ – 35,1 % случаев;
- атрофические изменения в височной области – 24,9 % случаев;
- диффузная атрофия – 8,0 % случаев;
- арахноидальные кисты – 6,7 % случаев;
- фокальная корковая дисплазия височной доли – 6,7 % случаев;
- объемные образования в височной области – 4,9 % случаев, из них:
  - дисэмбриопластический нейроэпителиальный тумор – 2,3 % случаев;
  - недифференцированные опухоли – 1,8 % случаев;
  - ганглиома – 0,4 % случаев;
  - астроцитома – 0,4 % случаев;
- прогрессирующая гемиатрофия правого полушария – 3,1 % случаев;
- вентрикуломегалия асимметричная – 2,6 % случаев;
- порэнцефалическая киста – 1,8 % случаев;
- гамартома гипоталамуса – 1,8 % случаев;
- алигирия затылочной области – 1,3 % случаев;
- гетеротопия мультинодулярная субэпендимальная диффузная – 0,9 % случаев;
- дисгирия лобно-теменной области – 0,9 % случаев;
- пахигирия – 0,9 % случаев;
- лиссэнцефалия – 0,4 % случаев.

При проведении МРТ отсутствие патологических изменений в головном мозге констатировалось у 35,1 % пациентов. В остальных случаях были выявлены локальные или диффузные нарушения с преобладанием локальной височной атрофии (24,9 %).

Терапия

Назначение антиэпилептических препаратов (АЭП) как в моно-, так и в политерапии в различных комбинациях привело к достижению полной ремис-

сии лишь в 39,6 % случаев эпилепсии, ассоциированной с ФАП. Снижение частоты приступов на 50 % и более на фоне приема АЭП наблюдалось у 41,7 % пациентов. Отсутствие эффекта в отношении приступов отмечено в 18,7 % случаев.

Исследование показало различную эффективность АЭП при лечении отдельных эпилептических синдромов, ассоциированных с ФАП (таблица). Высокий процент ремиссии наблюдался при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД (100 % случаев) и при доброкачественной затылочной эпилепсии (93,8 %). В самых больших группах пациентов в нашем исследовании – СФЭ (143 пациента) и криптогенной (63 пациента) фокальной эпилепсии – ремиссия была достигнута только в 36,1 % и 35 % случаев соответственно. При энцефалите Кожевникова–Расмуссена ни в одном случае ремиссии достигнуто не было.

Отдельно была проанализирована эффективность различных АЭП, применяемых нами в лечении пациентов с ФАП. Производные вальпроевой кислоты назначались 137 пациентам нашей группы. Применялись депакин хроносфера, депакин хроно или конвулекс в капсулах и таблетках пролонгированного действия. Вальпроаты применяли в дозе 300–2000 мг/сут (30–50 мг/кг/сут). Положительный эффект наблюдался у 80,2 % больных. Ремиссия отмечалась в 37,9 % случаев. Снижение частоты приступов на 50 % и более констатировано в 42,3 % случаев. Отсутствие эффекта наблюдалось у 19,8 % пациентов.

Лечение препаратами карбамазепина (тегретол ЦР) и окскарбазепина (трилептал) осуществлялось в 110 случаях. Тегретол ЦР применялся в дозе 400–1800 мг/сут (15–35 мг/кг/сут). Значительное улучшение в отношении приступов наблюдалось у 81,8 % пациентов. Полное блокирование приступов на фоне приема этих препаратов отмечено у 32,7 % больных. Снижение частоты приступов на 50 % и более достигнуто у 49,1 %. В 18,2 % случаев урежения приступов не наблюдалось.

Топирамат (топамакс) назначался 53 пациентам с медленным титрованием до дозы, которая варьировалась от 50 до 250 мг/сут (3–7 мг/кг/сут) в 2 приема. Применение топамакса привело к купированию приступов у 37,7 % пациентов, снижению частоты приступов у 41,5 %, эффекта не было в 20,8 % случаев.

Леветирацетам (кеппра) применялся в лечении 20 пациентов в дозе 375–3000 мг/сут (25–60 мг/кг/сут). Блокирование приступов отмечено в 35,0 % случаев, снижение частоты приступов – в 50,0 %, отсутствие эффекта – в 15,0 % случаев.

Обсуждение

Наше исследование показало, что ФАП выявляются в 17,8 % всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет (n = 1261). Наибольший процент встречаемости ФАП наблюдается в группе пациентов с фокальными формами эпилепсии (n = 705), при которых данный тип пароксизмов встречается в 31,9 %. Мы не смогли найти исследований, посвященных частоте встречаемости ФАП. Косвенно об этом показателе можно судить по исследованиям, посвященным изучению ВЭ, при которой ФАП наиболее характерны. ВЭ относится к распространенным формам как у детей, так и у взрослых и составляет до 1/4 всех случаев эпилепсии, а среди СФЭ – до 60 % [4, 35, 44].

Наше исследование показало, что наиболее часто у пациентов с ФАП констатируется СФЭ – 63,6 % случаев. По данным литературы, наиболее частыми причинами развития СФЭ являются склероз аммонова рога, доброкачественные врожденные опухоли височной доли, фокальные кортикальные дисплазии, последствия перинатальных энцефалопатий, опухоли, включая доброкачественный нейроэпителиальный тумор [1, 5, 12]. По нашим данным, у пациентов

Эффективность АЭП при различных формах эпилепсии, ассоциированных с ФАП

Форма эпилепсии	Частота встречаемости	Ремиссия	Снижение частоты приступов на 50 % и более	Отсутствие эффекта
СФЭ	60,5 %	36,1 %	43,7 %	20,2 %
Криптогенная фокальная эпилепсия	28 %	35 %	45 %	20 %
Доброкачественная затылочная эпилепсия	7,1 %	93,8 %	6,2 %	–
Синдром Кожевникова–Расмуссена	3,1 %	–	71,4 %	28,6 %
ФЭДСИМ-ДЭПД	1,3 %	100 %	–	–

с ФАП наиболее часто выявляются атрофические изменения в височной области – 24,9 % случаев, диффузная атрофия – 8,0 %, арахноидальные кисты – 6,7 %, фокальная корковая дисплазия височной доли – 6,7 %, объемные образования в височной области – 4,9 % случаев. У 7 (3,1 %) пациентов был диагностирован энцефалит Кожевникова–Расмуссена. При проведении МРТ отсутствие патологических изменений в головном мозге констатировалось лишь у 35,1 % пациентов. Столь высокий процент структурных нарушений в мозге, выявляемый у пациентов с ФАП, диктует обязательное применение нейровизуализации, прежде всего МРТ. При негативном результате в резистентных случаях необходима методика высокоразрешающей МРТ головного мозга по эпилептологической программе сканирования в целях подготовки пациентов к возможному хирургическому лечению [1]. Криптогенная фокальная эпилепсия выявлена в 28,0 % случаев. Следует отметить, что в нашей группе при СФЭ и криптогенной фокальной эпилепсии, ассоциированных с ФАП, ремиссия была достигнута только в 36,1 % и 35 % соответственно. Это согласуется с данными большинства исследований [2, 5, 17]. В большинстве случаев ВЭ с МВС резистентна к консервативному лечению. Вместе с тем вопрос об оперативном вмешательстве может решаться только при установлении факта резистентности: отсутствие 50 % контроля приступов при применении 2 базовых и 1 вспомогательного АЭП в различных комбинациях в максимально переносимых дозах [41]. Возможно достижение кратковременной ремиссии [17].

Несмотря на тот факт, что назначение АЭП в нашем исследовании привело к достижению полной ремиссии лишь в 39,6 % случаев эпилепсии, ассоциированной с ФАП, возможно благоприятное течение. Речь идет о доброкачественной затылочной эпилепсии (7,1 % случаев в нашем исследовании) и ФЭДСИМ-ДЭПД (1,3 % пациентов). Ремиссия наблюдалась при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД в 100 % случаев, при доброкачественной затылочной эпилепсии – в 93,8 % случаев. Эти формы объединяют ДЭПД на ЭЭГ [8]. В связи с хорошим ответом на АЭП при данных синдромах важное прогностическое значение будет иметь проведение всем пациентам с ФАП видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна, при этом выявление ДЭПД в ходе исследования будет говорить о высоких шансах на блокирование приступов. И наоборот, отсутствие ДЭПД на ЭЭГ в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга сна у больных с ФАП будет свидетельствовать о вероятном плохом прогнозе.

В целях подтверждения эпилептической природы пароксизмов в виде автоматизмов принципиально важна регистрация их в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга. Иктальная ЭЭГ характеризуется латерализованной ритмичной синусоидальной тета-активностью частотой 4–7 Гц у большинства пациентов (prototypic pattern по описанию H. Gastaut, C.A. Tassinari, 1975) [28]. До 70 % больных ВЭ имеют постприступное латерализованное замедление. Глубинные инвазивные электроды регистрируют инициальные региональные иктальные паттерны в виде низкоамплитудной быстрой активности – lafa (low-amplitude fast activity). Нередко данную активность можно зарегистрировать и со скальповой ЭЭГ, однако иктальные паттерны обычно возникают билатерально (битемпорально, битемпоро-фронтально или диффузно). Лишь применение глубинных электродов помогает латерализовать преимущественную сторону спайков при их билатеральном распространении на скальповой ЭЭГ. По мнению H. Holthausen (1994), появление во время приступа активности типа lafa в одном из височных отведений убедительно свидетельствует о наличии ВЭ, даже если результаты рутинного МРТ-исследования в норме [31]. При локализации эпилептогенного очага в медиобазальных отделах височной доли патологические паттерны в момент эпилептического приступа могут вообще не регистрироваться на скальповой ЭЭГ или они проецируются бифронтально. В некоторых случаях при динамическом ЭЭГ-исследовании отмечается переход интенсивности генерирования разрядов из одной височной доли в другую [3]. Показано, что смена доминирования фокусов при битемпоральной ВЭ может происходить при изменении функционального состояния головного мозга: при разных формах деятельности, в разных фазах ночного сна [25]. Стереотаксическое глубинное ЭЭГ-исследование у больных палеокортикальной ВЭ позволяет выделить несколько вариантов взаимоотношений битемпоральных эпилептических фокусов [25]:

1) битемпоральные автономные очаги с асинхронной межприступной активностью. При этом интенсивность генерирования разрядов с обеих сторон может быть переменной и неодинаковой;

2) битемпоральные фокусы, «работающие» синхронно, активация которых вызывает вторично-генерализованные приступы с быстрой утратой сознания и амнезией начала приступа. В этих случаях следует исключать вневисочный (экстратемпоральный) генез разрядов, в частности из очага в орбитофронтальной коре;

3) битемпоральные фокусы, из которых один доминирует в межприступном периоде постоянно, а электрическая стимуляция его вызывает типичные приступы. Противоположный фокус при электрической стимуляции не дает специфических эпилептиформных феноменов, а вовлекается в разряд вторично при развитии приступа. Распространение иктальной активности на контралатеральную гемисферу наступает обычно не ранее чем через 5 с после начала разряда.

Эффективность медикаментозной терапии при симптоматической ВЭ в целом не так велика. Достижение полной ремиссии, по данным различных авторов, составляет от 11 до 25 % (из них 48 % монотерапия и 52 % политерапия); урежение (на 50 % и более) частоты приступов – 60 % и абсолютная резистентность – 6–40 % [9, 21, 22]. По мнению C.P. Panayiotopoulos (2005), приступы удается контролировать лишь у 25–42 % больных ВЭ. Более чем в 25 % случаев не удается добиться существенного урежения частоты приступов, и данные больные являются абсолютно резистентными к АЭП [41]. В этих случаях находят свое применение альтернативные методы лечения (стимуляция блуждающего нерва, кетогенная диета), и прежде всего – хирургическое вмешательство, позволяющее у многих пациентов устранить причину заболевания и привести к полному излечению.

При резистентности приступов к АЭП применяется нейрохирургическое вмешательство [12, 50]. В нашем исследовании в 19 случаях резистентной СФЭ после комплекса прехирургической диагностики в ИДНЭ им. Святителя Луки было проведено хирургическое лечение. Длительное катамнестическое наблюдение после оперативного вмешательства показало полную ремиссию приступов у 57,9 % больных. Снижение частоты приступов на 50 % и более отмечено в 31,6 % случаев. Отсутствие эффекта хирургического лечения наблюдалось лишь у 2 (10,5 %) пациентов. Нейрохирургическому вмешательству предшествует тщательная прехирургическая диагностика, включающая длительный видео-ЭЭГ-мониторинг, использование имплантированных сфеноидальных электродов, МРТ с высоким разрешением по программе эпилептологического сканирования с позиционированием срезов гиппокампов, применение интракаротидного амобарбиталового теста (Wada test); консультации нейропсихолога и нейроофтальмолога [1, 12, 48].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиханов А.А., Петрухин А.С., Мухин К.Ю. и др. Магнитно-резонансная томография с высоким разрешением в оценке эпилептогенных поражений мозга. Рус журн дет неврол 2006;1(1):18–24.
2. Карлов В.А. Височная эпилепсия с дебютом в возрасте от 6 до 12 и от 12 до 16 лет. Журн невропатол психиатр им. С.С. Корсакова 1988;88(6):37–41.
3. Карлов В.А., Овнатанов Б.С. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность на ЭЭГ. Журн невропатол психиатр им. С.С. Корсакова 1987;87(6): 805–12.
4. Мухин К.Ю. Височная эпилепсия. Журн неврол психиатр 2000;100(9):48–57.
5. Мухин К.Ю., Гатауллина С.Х., Петрухин А.С. Палеокортикальная височная эпилепсия, обусловленная мезиальным височным склерозом: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). Рус журн дет неврол 2008;3(3):41–60.
6. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю. Симптоматическая височная эпилепсия. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 389–406.
7. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Петрухин А.С. и др. Топамакс при монотерапии эпилепсии. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 2004;104(8):35–40.
8. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. М.: Системные решения, 2014. 376 с.
9. Мухин К.Ю., Пилия С.В., Чадаев В.А. и др. Кеппра в лечении эпилепсии: эффективность и переносимость. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 2005;105(1):49–51.
10. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Применение трилептала в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых. Рус журн дет неврол 2007;2(3):29–38.
11. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Пилия С.В. и др. Кеппра в монотерапии эпилепсии: электро-клиническая эффективность и переносимость. Рус журн дет неврол 2008;2(3):14–24.
12. Чадаев В.А., Мухин К.Ю., Меликян А.Г. и др. Хирургическое лечение мезиальной височной эпилепсии у детей. Рус журн дет неврол 2007;2(3):39–47.
13. Ajmone-Marsan C., Abraham K. A seizure atlas. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1950;15:12–5.
14. Ajmone-Marsan C., Ralston B. The epileptic seizure. Its functional morphology and diagnostic significance. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1957.
15. Alacron G., Elwes R.D., Polkey C.E., Binnie C.D. Ictal oroalimentary automatisms with preserved consciousness: implications for the pathophysiology of automatisms with relevance to the International Classification of Seizures. Epilepsia 1998;39(10): 1119–27.
16. Anderson J. On sensory epilepsy. A case of basal cerebral tumor affecting the left temporosphenoidal lobe and giving rise to a paroxysmal taste-sensation and dreamy state. Brain 1986;9:385–95.
17. Arzimanoglou A. Early brain pathology and development of temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2004;45(Suppl 3):43–5.
18. Bautista J.F., Luders H.O. Semiological seizure classification: relevance to pediatric epilepsy. Epileptic Disord 2000;2(1):65–72.
19. Beaumanoir A., Roger J. Historical notes: from psychomotor to limbic seizures. In: Limbic seizures in children. G. Avanzini, A. Beaumanor, L. Mira (eds.). Milan: John Libbey, 2001. Pp. 1–6.
20. Blume W.T., Luders H.O., Mizrahi E. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia 2001;42(9):1212–8.
21. Briellmann R.S., Newton M.R., Wellard R.M., Jakson G.D. Hippocampal sclerosis following brief generalized seizures in adulthood. Neurology 2001;57(2):315–7.
22. Cendes F., Kanane P., Brodie M., Andermann F. Le syndrome d'épilepsie mésio-temporale. In: Les syndromes epileptiques de l`enfant et de l`adolescent. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.). Montrouge: John Libbey, 2005. Pp. 555–67.
23. Ebner A., Dinner D.S., Noachtar S., Lüders H. Automatisms with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. Neurology 1995;45(1):61–4.

24. 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;42(6):796–803.
25. Engel J. Jr. Bilateral temporal lobe epilepsy. In: Epileptic seizures and syndromes. P. Wolf. (ed.). London, 1994. Pp. 359–68.
26. Escueta A.V., Bascal F.E., Treiman D.M. Complex partial seizures on closed circuit television and EEG: a study of 691 attacks in 79 patients. Ann Neurol 1982;11(3):292–300.
27. Gastaut H. Broughton R. Epileptic seizures. Clinical and electrographic features, diagnosis and treatment. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1972.
28. Gastaut H., Tassinari C.A. Epilepsies. Clinical EEG v. 13. pt. 3. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Elsevier 1975;13(Pt A):104.
29. Geier S., Bancaud J., Talairach J. et al. Ictal tonic postural changes and automatisms of the upper limb during epileptic parietal lobe discharges, Epilepsia 1977;18(4):517–24.
30. Hecker A., Andermann F., Rodin E.A. Spitting automatism in temporal lobe seizures with brief review of ethological and phylogenetic aspect of spitting. Epilepsia 1972;13(6):767–72.
31. Holthausen H. Febrile convulsions, mesial temporal sclerosis and temporal lobe epilepsy. In: Epileptic seizures and syndromes. P. Wolf. (ed.). London, 1994. Pp. 449–67.
32. Jasper H.H. Some physiological mechanism involved in epileptic automatisms. Epilepsia 1964;5:1–20.
33. Kellinghaus C., Loddenkemper T., Kotagal P. Ictal spitting: clinical and electroencephalographic features. Epilepsia 2003;44(8):1064–9.
34. Kotagal P. Psychomotor seizures: clinical and EEG findings. In: The treatment of epilepsy: principles and practices. E. Wyllie, ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. Pp. 378–92.
35. Kotagal P., Luders H., Morris H.H. et al. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. Neurology 1989;39(2 Pt 1):196–201.
36. Luders H.O. Language and speech disturbances in patients with limbic epilepsy. In: Limbic seizures in children. A. Avanzini, A. Beaumanoir, L. Mira (eds.). Milan: John Libbey, 2001. Pp. 79–87.
37. Ludwig B.I., Marsan C.A. Clinical ictal patterns in epileptic patients with occipital electroencephalographic foci. Neurology 1975;25(5):463–71.
38. Maldonado H.M., Delgado-Escueta A.V., Walsh G.O. et al. Complex partial seizures of hippocampal and amygdalar origin. Epilepsia 1988;29(4):420–33.
39. Marks W.J. Jr., Laxer K.D. Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus. Epilepsia 1998;39(7):721–6.
40. Olivier A., Gloop P., Andermann F., Ives J. Occipitotemporal epilepsy studied with stereotaxically implanted depth electrodes and successfully treated by temporal resection. Ann Neurol 1982;11(4):428–32.
41. Panayotopoulos C.P. The epilepsies: seizures, syndromes and management. London: Bladon Medical Publishing, 2005. 540 p.
42. Penfield W.G., Jasper H.H. Epilepsy and the functional anatomy of human brain. Boston: Little Brown, 1954. 896 p.
43. Penry J.K., Dreifuss F.E. Automatisms associated with absence of petit mal epilepsy. Arch Neurol 1969;21(2):142–9.
44. 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. W.T. Blume (ed.). Philadelphia: Lippincott, 2006. Pp. 27–37.
45. Salanova V., Andermann F., Rasmussen T. et al. Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. Brain 1995;118(Pt 3):607–27.
46. Taylor J. Selected writings of John Hughlings Jackson. London: Hodder & Stoughton, 1931.
47. Temkin O. The falling sickness: a history of epilepsy from Greeks to the beginning of modern neurology. Baltimore, MD: Johns Hopkins, 1971.
48. Tuxhorn I., Pieper T., Holthausen H., Pannek H. Seizure outcome after temporal lobectomy in children. In: Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment. I. Tuxhorn, H. Holthausen, H.E. Boenigk (eds.). London: John Libbey, 1997. Pp. 334–44.
49. Wang L., Mathews G., Abou-Khalil B. Hypermotor seizures in patients with temporal tip lesions. Epilepsia 2005;46(Suppl 8):359–60.
50. Wieser H.G., Engel J., Williamson P. et al. Surgically remediable temporal lobe syndromes. In: Surgical treatement of the epilepsies. 2nd edn. J. Engel (ed.). New York: Raven Press, 1993. Pp. 49–63.
51. Williamson P.D., Spencer S.S., Spencer D.D. et al. Complex partial seizures with occipital lobe onset. Epilepsia 1981;22:247–8.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ IX 2 2014

Клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики пациентов с эпилептическим миоклонусом век

М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва

Контакты: *Михаил Борисович Миронов mironovmb@mail.ru*

Эпилептический миоклонус век с абсансами или без – эпилептические приступы, проявляющиеся прикрыванием глаз и частыми (3–6 раз/с) ритмическими миоклониями век («трепетание век»). Могут сопровождаться короткими абсансами или протекают без потери сознания. Авторы представляют подробный обзор литературы и собственные результаты исследования 34 пациентов с эпилептическим миоклонусом век (выявленных в общей группе из 1261 обследованного пациента) с учетом анамнестических, клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных особенностей. Даны подробные рекомендации по диагностике и лечению.

Ключевые слова: *эпилепсия, эпилептический миоклонус век с абсансами или без, клиника, диагностика, лечение*

THE CLINICAL, ELECTROENCEPHALOGRAPHIC, AND NEUROIMAGING CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH EPILEPTIC EYELID MYOCLONIA

M.B. Mironov, K.Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

Epileptic eyelid myoclonias with and without absences are epileptic seizures manifesting as eye closure or frequent (3–6 times per second) rhythmic eyelid myoclonias (eyelid jerk). They may be accompanied by brief absences or may run without loss of consciousness. The authors provide a detailed review of literature and their study results in 34 patients (detected in the entire group of 1261 patients) with epileptic eyelid myoclonia with regard to their anamnestic, clinical, electroencephalographic, and neuroimaging features. Detailed recommendations for its diagnosis and treatment are given.

Key words: *epilepsy, epileptic eyelid myoclonia with and without absences, clinical picture, diagnosis, treatment*

Эпилептический миоклонус век (ЭМВ) с абсансами или без – эпилептические приступы, проявляющиеся прикрыванием глаз и частыми (3–6 раз/с) ритмическими миоклониями век («трепетание век») [28]. Могут сопровождаться короткими абсансами или протекают без потери сознания. В проекте Международной классификации эпилептических приступов ЭМВ включен в группу абсансных приступов со специальными проявлениями [12], что является дискуссионным, так как они нередко протекают без абсансов.

Синдром миоклонии век с абсансами был впервые описан P.M. Jeavons (П.М. Дживонс) в 1977 г. как форма фотосенситивной эпилепсии [24] и позже был подтвержден другими исследователями [11, 21]. Первое описание синдрома, предложенное П.М. Дживонсом: *«характеристикой приступов являются короткие эпизоды подергиваний век с девиацией глаз вверх, ассоциированные с генерализованными разрядами пик–волна на электроэнцефалографии, возникающие при закрывании глаз. Все пациенты фотосенситивны. Средний возраст дебюта – 6 лет. Прогноз не такой хороший, как при детской абсансной эпилепсии, ремиссии, как правило, не достигается. Мы наблюдали взрослых пациентов с этим синдромом, у которых отмечался хороший ответ на комбинированную терапию вальпроатами и этосуксимидом»* [24].

Синдром миоклонуса век с абсансами подробно изучался и в дальнейшем, наиболее полные и подробные публикации начали появляться с 1989 г. [11, 13, 14, 19, 21, 23, 31]. В 1996 г. J.S. Duncan и C.P. Panayiotopoulos предложили в своей книге, посвященной данной проблеме, назвать миоклонию век с абсансами синдромом Дживонса (СД) (синдром ЭМВ, синдром миоклонии век с абсансами или без) в знак признания заслуг ученого [17]. Несмотря на многочисленные публикации на данную тему, в настоящее время Международная антиэпилептическая лига (ILAE) не выделяет ЭМВ с абсансами в отдельный синдром [18] и рассматривает его только с позиции типа приступов.

ЭМВ без абсансов представляет собой короткие приступы трепетания век, часто ассоциированные с заведением глазных яблок вверх с клоническим ком-

понентом и возможной ретропульсией головы. Данные приступы короткие (0,5–5 с), преимущественно происходят после закрывания глаз и наблюдаются часто в течение суток, количество приступов может достигать сотен. При этом изменения уровня сознания в момент приступа не отмечается.

ЭМВ возникает исключительно при закрывании глаз или при проведении ритмической фотостимуляции. В основе возникновения приступов лежит феномен eyes closure sensitivity (ECS) – возникновение эпилептиформной активности при закрывании глаз. Эпилептиформные разряды при этом возникают в первые 1–3 с после закрывания глаз. Предлагаются разные теории возникновения данного феномена: механизм, связанный с закрыванием глаз (eyes closure mechanism) [22, 36]; прерывание световой импульсации [29, 34, 35]; потеря центрального зрения (fixation-off sensitivity) [10, 26].

Для реализации приступов при СД необходима триада: 1) движения мышц периорбитальной области (смыкание век) и глазных яблок; 2) феномен ECS в виде появления диффузных эпилептиформных разрядов на электроэнцефалографии (ЭЭГ) после закрывания глаз; 3) ЭМВ, возникающий синхронно с разрядами [3, 28].

На ЭЭГ синхронно с ЭМВ регистрируется характерный ЭЭГ-паттерн – разряды диффузных полиспайков, комплексов полипик–волна различной степени билатеральной синхронизации. Может отмечаться амплитудное преобладание разрядов у части пациентов в лобных отведениях, в других случаях наблюдается амплитудный акцент в задних отделах, преимущественно в затылочных областях. Продолжительность разрядов может значительно варьировать. Наиболее часто встречаются разряды продолжительностью 0,5–2 с. Значительно реже разряды формируют более длительные группы. Максимальный индекс диффузной полипик-волновой активности отмечается после утреннего насильственного пробуждения, когда у большинства пациентов наблюдаются длительные группы разрядов диффузных билатерально-асинхронных полиспайков, групп диффузных полиспайков, комплексов пик–волна, полипик–волна в сочетании с диффузными медленными волнами. В ходе сна отмечается значительное снижение индекса диффузной полипик-волновой активности или полная ее редукция [3, 28].

СД – форма эпилепсии, которая манифестирует появлением частых (пикнолептических) приступов, представляющих собой миоклонии век, часто в совокупности с абсансами. Дебютирует заболевание обычно в детском возрасте. Пик дебюта заболевания соответствует среднему возрасту 6–8 лет (от 2 до 14 лет). Синдром в 2 раза чаще встречается у лиц женского пола [28].

Долгое время синдром ЭМВ относился к идиопатическим генерализованным формам эпилепсии. Большинство авторов до настоящего времени склонялись к тому, что СД является генетически детерминированной формой эпилепсии [13, 28, 32].

Однако в настоящее время накоплено достаточное количество наблюдений, свидетельствующих, что синдром ЭМВ может встречаться как при генерализованных, так и при фокальных формах эпилепсии в рамках феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Этиологические факторы также многообразны. В ряде случаев причиной эпилепсии с ЭМВ могут служить структурные нарушения в коре головного мозга (фокальные корковые дисплазии, гипоксически-ишемические нарушения и др.), в таких случаях мы констатируем симптоматический фокальный характер эпилепсии [19, 20, 27]. В других случаях анамнестические данные, включая положительный семейный анамнез, отсутствие в неврологическом статусе очаговой симптоматики, первично-генерализованный характер эпилептиформных нарушений в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга и отсутствие изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ) заставляют предположить идиопатическую генерализованную форму [28].

В последнее время появились публикации, показавшие возможность возникновения ЭМВ при идиопатических фокальных формах эпилепсии в рамках феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ [7]. В 2009 г. проф. К.Ю. Мухин на основании собственных результатов и анализа литературы предложил новую форму эпилепсии: *«идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами»* [7]. При этом ЭМВ возникает у пациентов с нормальным интеллектом, отсутствием очаговой неврологической симптоматики, у которых возможны фокальные приступы, приуроченные ко сну, и регистрируются доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) на ЭЭГ.

По нашим наблюдениям, эпилепсия с ЭМВ также может возникать транзиторно на фоне других эпилептических синдромов [4].

В отечественной литературе имеются единичные публикации, посвященные ЭМВ [1, 3, 4, 7, 9].

Цель исследования – изучение группы пациентов с ЭМВ с учетом анамнестических, клинических, нейровизуализационных и ЭЭГ-особенностей.

Материалы и методы

В исследование вошел 1261 пациент с различными формами эпилепсии с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет. Пациенты наблюдались с 1999 по 2012 г.

Исследование проводилось на клинических базах кафедры неврологии и эпилептологии ФУВ ГОУ ВПО

РГМУ им. Н.И. Пирогова и на клинической базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки.

Диагностика эпилептических синдромов проводилась согласно критериям Международной классификации эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989), а также на основании доклада комиссии ILAE по классификации и терминологии (2001).

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

Результаты

ЭМВ выявлен у 34 пациентов, что составило 2,7 % всех случаев эпилепсии у обследованных детей ($n = 1261$).

Среди обследованных нами больных отмечалось преобладание в группе пациентов женского пола: 19 (55,9 %) пациенток против 15 (44,1 %) больных мужского пола.

С учетом данных анамнеза, клинико-ЭЭГ и нейровизуализационных симптомов было выявлено 8 эпилептических синдромов, ассоциированных с ЭМВ (рис. 1). Наиболее часто констатировались СД (29,4 % случаев) и идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами (26,5 % случаев). Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) установлена у 17,7 % пациентов. Реже встречались криптогенная фокальная эпилепсия с феноменом вторичной билатеральной синхронизации – 8,8 % случаев, юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ) – 5,9 %, симптоматическая фокальная эпилепсия с феноменом вторичной билатеральной синхронизации – 5,9 %, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве) – 2,9 % и эпилепсия с миоклоническими абсансами (ЭМА) – 2,9 %.

Дебют эпилепсии в общей группе пациентов с ЭМВ варьировал в широком возрастном диапазоне от 3 месяцев до 14 лет, средний возраст дебюта составил 6,2 ± 4,09 года. При разных эпилептических синдромах, ассоциированных с ЭМВ, возрастные интервалы появления первых приступов значительно отличались. Наиболее раннее начало заболевания наблюдалось при синдроме Драве (5 месяцев) и криптогенной фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации (средний возраст дебюта составил 0,7 ± 0,36 года (от 3 месяцев до 1 года)). Средний возраст дебюта симптоматической фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации составил 2,95 ± 2,90 года (от 9 месяцев до 5 лет). У пациента с эпилепсией с миоклоническими абсансами приступы начались в 4 года. При идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами средний возраст дебюта составил 5,8 ± 3,83 года (от 2 до 12 лет). В случаях классического СД средний возраст начала приступов составил 6,9 ± 3,63 года (от 2 до 14 лет). ЮАЭ и ЮМЭ характеризовались наиболее поздним началом – от 9 до 10 лет (в среднем 9,5 ± 0,71 года) и от 4 до 14 лет (в среднем 9,5 ± 3,56 года) соответственно.

При изучении данных анамнеза ЭМВ как первый тип приступов отмечен в 29,4 % случаев. Другие типы приступов в начале заболевания у пациентов с ЭМВ отмечены с разной частотой. Тонико-клонические приступы (как первично-, так и вторично-генерализованные) в дебюте эпилепсии наблюдались в 23,5 % случаев, абсансы выявлены в 17,8 %. Остальные типы

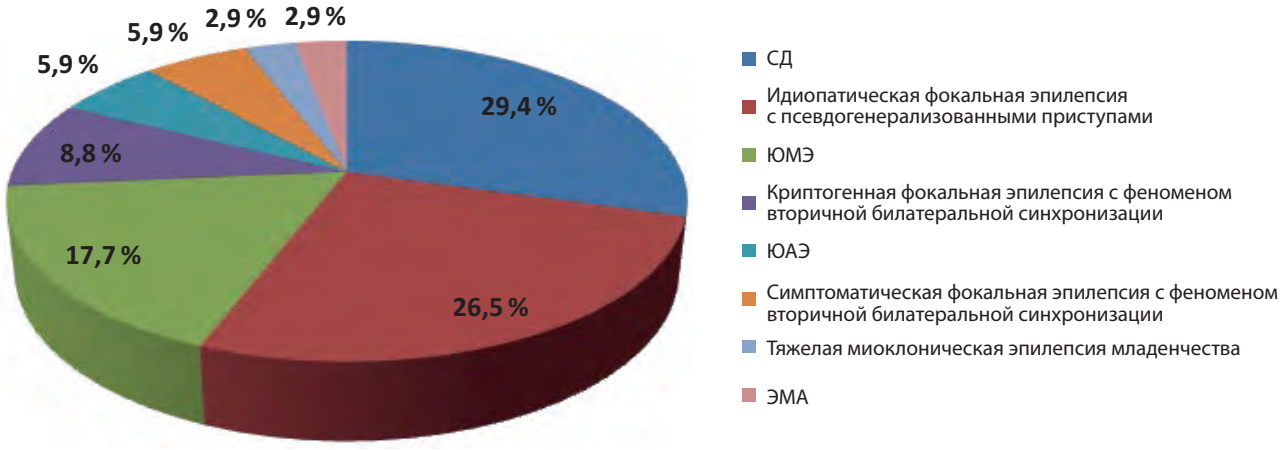


Рис. 1. *Формы эпилепсии, ассоциированные с ЭМВ*

приступов в дебюте констатированы в единичных случаях: фебрильные, миоклонические и фокальные пароксизмы затылочного типа – по 5,9 %, миоклонические абсансы, эпилептические спазмы, фокальные моторные приступы и атонические приступы – по 2,9 %.

Типы приступов, ассоциированных с эпилептической миоклонией век, в разгар заболевания

ЭМВ как единственный тип приступов в клинической картине наблюдался лишь у 8 (23,5 %) пациентов. В остальных случаях ЭМВ сочетался с другими типами приступов. Два типа приступов и более в структуре эпилепсии отмечались в 76,5 % случаев, 3 типа и более – в 35,3 %, 4 и более – в 2,9 % случаев.

При анализе анамнестических данных и результатов видео-ЭЭГ-мониторинга выявлено, что при эпилепсии, ассоциированной с ЭМВ, могут отмечаться различные типы приступов. Всего было выделено с учетом семиологических особенностей 13 типов приступов (рис. 2). Наиболее часто выявлялись миоклонические приступы и абсансы – по 29,4 % случаев. При этом типичные абсансы констатированы в 17,6 % случаев, атипичные – в 11,8 %. Генерализованные тонико-клонические приступы выявлены у 26,5 % пациентов. Вторично-генерализованные судорожные приступы и приступы, исходящие из затылочной коры, выявлены с одинаковой частотой – по 11,8 %. Фебрильные приступы отмечены в 8,8 % случаев. Остальные типы приступов (атонические, фокальные моторные, фокальные аутомоторные приступы, эпилептические спазмы, миоклонически-атонические приступы, миоклонические абсансы) встречались в единичных случаях (по 2,9 %).

Варианты ЭМВ (наши результаты):

- ЭМВ;
- ЭМВ с абсансами;
- ЭМВ с изменением уровня сознания;
- ЭМВ, ассоциированный с миоклоническими приступами;
- статус ЭМВ;
- неэпилептический миоклонус век (навязчивые движения глаз (НДГ), имитирующие ЭМВ), при этом отсутствует ЭЭГ-коррелят ЭМВ.

ЭМВ без абсансов клинически проявлялся короткими приступами трепетания век, как правило, совместно с заведением глазных яблок вверх с клоническим компонентом и возможной ретропульсией головы. При этом снижения уровня сознания не отмечалось. На ЭЭГ синхронно с ЭМВ регистрируется характерный ЭЭГ-паттерн – разряды диффузных полиспайков, комплексов полипик–волна низкой степени синхронизации, возникающих после появления на ЭЭГ окулографического артефакта в лобных отведениях. Продолжительность иктального диффузного разряда при ЭМВ варьировала в интервале от 0,5 до 15 с (в среднем 1,0–3,5 с). Во всех случаях приступы возникали после закрывания глаз. В ряде случаев приступы провоцировались и в состоянии пассивного

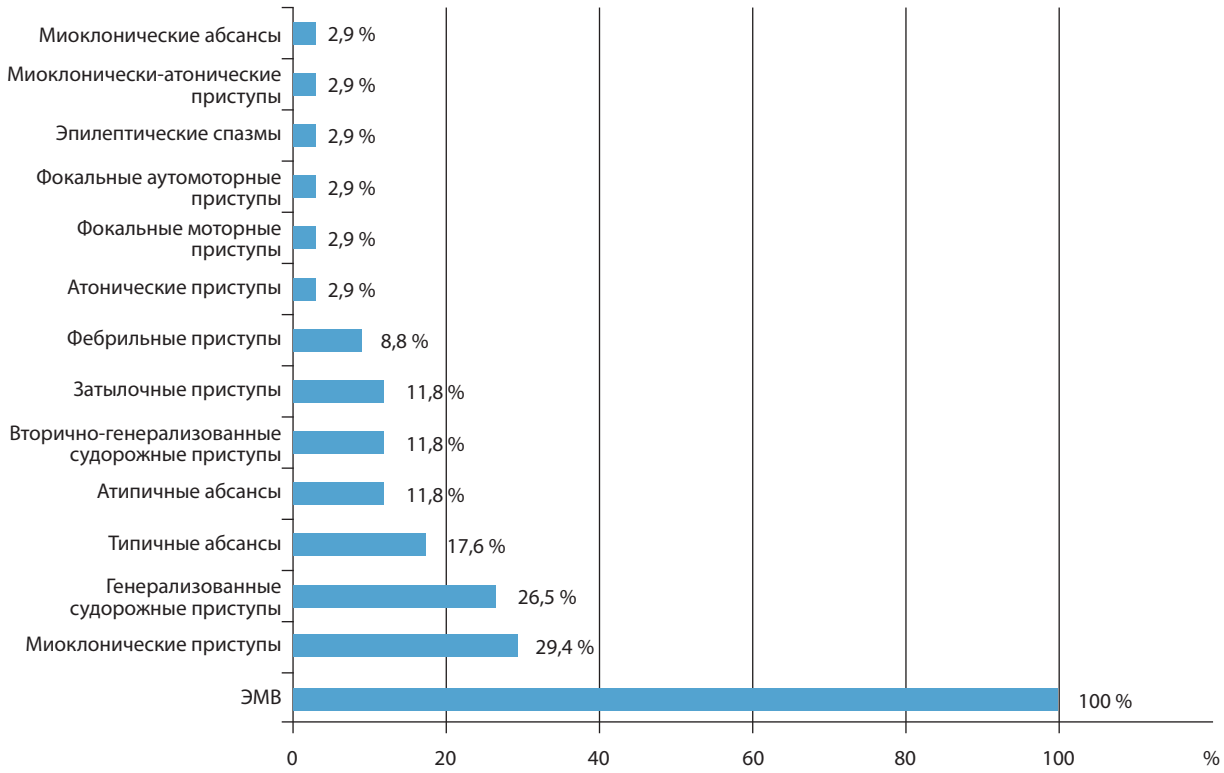


Рис. 2. *Типы приступов, ассоциированных с ЭМВ*

бодрствования при уже закрытых глазах. При этом визуальное наблюдение выявляло более плотное смыкание век пациентом.

Региональное начало в структуре иктальных разрядов:

- из затылочных областей – 26 (76,5 %) пациентов;
- из лобных отделов – 6 (17,6 %) пациентов;
- из височных отделов – 2 (5,9 %) пациента.

При ЭМВ с абсансами в структуре приступов отмечается нарушение уровня сознания. Проведение видео-ЭЭГ-мониторинга пациентам при данном подвиде ЭМВ показало, что сначала возникает непосредственно ЭМВ, спровоцированный закрыванием глаз, а далее мгновенно отмечается переход его в классический абсансный приступ. На ЭЭГ вначале отмечается появление окулографического артефакта в лобных отведениях с дальнейшим появлением короткого диффузного разряда низкой степени билатеральной синхронизации полиспайков/комплексов полипик–волна, которые в свою очередь замещаются (в период абсанса) билатерально-синхронными диффузными комплексами острая–медленная волна частотой 3–4 Гц. Следует отметить, что при ЭМВ с абсансами в большинстве случаев не отмечается полного нарушения уровня сознания, которое флюктуирует, что создает значительные проблемы в регистрации приступов. Нередко клинически выявить изменение уровня сознания получается лишь в момент разговора пациента, когда могут обнаружиться запинания, повторение отдельных слогов по типу заикания или приостановка речи.

Отдельно мы выделили особый вариант ЭМВ – ЭМВ с изменением уровня сознания. Его отличием от ЭМВ с абсансами является ЭЭГ-паттерн – продолженные диффузные полипик-волновые разряды низкой степени билатеральной синхронизации (продолжительностью > 5 с), – имеющий визуальное сходство с ЭЭГ-паттерном миоклонических приступов. При этом клинически кроме трепетания век наблюдается флюктуация уровня сознания, а не полное его отсутствие, как при классических абсансах.

При проведении ритмической фотостимуляции в 29,4 % случаев в период появления диффузных полипик-волновых комплексов ЭМВ сочетался с короткими миоклоническими приступами.

В ходе нашего исследования у всех пациентов с ЭМВ было выявлено схожее поведение в виде стереотипных движений глаз – неестественно долгое прикрывание глаз на 1–5 с, нередко в сочетании с заведением глазных яблок вверх (с ротаторным компонентом), а также с трепетанием век. Движения носили навязчивый характер. Зарегистрированные движения глаз могли сопровождаться диффузными полипик-волновыми разрядами – ЭЭГ-паттерном ЭМВ, но также могли протекать без появления эпилептиформной активности на ЭЭГ, т. е. не являться приступами. Мы предлагаем называть указанные гиперкинезы НДГ.

Варианты ЭЭГ-изменений, возникающих в момент НДГ у пациентов с ЭМВ (наши результаты):

- появление в затылочных отведениях альфаритма;
- гиперсинхронные диффузные вспышки экзальтированных бета- и альфа-волн;
- региональные низкоамплитудные спайки, полиспайки, комплексы полиспайк–волна в затылочных областях;
- диффузные разряды полиспайков, комплексов полипик–волна низкой степени билатеральной синхронизации с амплитудным преобладанием и началом в большинстве случаев в задних отделах;
- длительные диффузные разряды групп полиспайков, комплексов пик–волна, полипик–волна низкой степени синхронизации в начале разряда с постепенным нарастанием выраженности билатеральной синхронии с переходом в генерализованный пик-волновой разряд.

Соотношение НДГ (т. е. неестественно долгое прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх и миоклонусом век с ЭЭГ-паттерном приступа или без) и ЭМВ (с ЭЭГ-паттерном приступа) составило 3:1 и значительно варьировалось в большинстве случаев в зависимости от стадии заболевания: преобладание ЭМВ на начальных этапах и доминирование неэпилептических НДГ в период, близкий к достижению ремиссии. Таким образом, наше исследование показало, что при сопоставлении клинико-ЭЭГ-данных в целом НДГ преобладают в клинике над собственно ЭМВ.

Выявляются характерные особенности поведения пациентов. Большинство пациентов маскируют НДГ. Могут отворачиваться от наблюдателей или маскировать, создавая видимость естественных ситуаций: кашель, зевота, манерность. Одинаковы ситуации, учащающие НДГ: стресс, скука, нахождение в одиночестве.

Клинические проявления НДГ:

- прикрывание глаз;
- прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх;
- прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх и «трепетанием» век;
- прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх с покашливанием;
- прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх с приоткрыванием рта и напряжением периоральной мускулатуры;
- прикрывание глаз с заведением глазных яблок вверх и появление зевоты или покашливания;
- в состоянии пассивного бодрствования (с закрытыми глазами) – более плотное смыкание век и заведение глазных яблок вверх.

В ходе нашего исследования выявлены варианты клинико-ЭЭГ-коррелятов ЭМВ:

1) закрывание глаз – возникновение диффузного разряда на ЭЭГ, синхронно появление ЭМВ, классические проявления ЭМВ;

2) закрывание глаз, заведение глазных яблок вверх и трепетание век, далее диффузный разряд без ЭМВ;

3) закрывание глаз, заведение глазных яблок вверх и трепетание век, далее диффузный разряд и синхронно ЭМВ;

4) начало диффузного разряда синхронно трепетанию век без предшествующего окулографического коррелята – данный коррелят отмечается исключительно в состоянии пассивного бодрствования. При этом визуальный контроль показывает более плотное прикрывание глаз и заведение глазных яблок вверх, предшествующее эпилептическому приступу.

При анализе интериктальной биоэлектрической активности установлено, что наряду с диффузными разрядами, которые выявлялись в 100 % случаев, региональная/мультирегиональная эпилептиформная активность регистрировалась также в 100 % случаев, включая пациентов с ЭМА, ЮАЭ и ЮМЭ. Следует отметить, что в 26,5 % случаев в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга с нарастанием индекса во сне констатированы ДЭПД, которые отмечены у всех пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией с псевдогенерализованными приступами.

Нейровизуализация

При проведении нейровизуализации отсутствие изменений в головном мозге констатировалось в 64,7 % случаев эпилепсии, ассоциированной с ЭМВ.

В остальных случаях (35,3 %) выявлялись различные диффузные или очаговые изменения:

- диффузная атрофия/субатрофия – 4 (11,8 %) пациента;
- локальная атрофия височной доли – 2 (5,9 %) пациента;
- арахноидальная киста лобной области – 1 (2,9 %) пациент;
- глиоз правого гиппокампа – 1 (2,9 %) пациент;
- вентрикуломегалия – 1 (2,9 %) пациент;
- алигирия – 1 (2,9 %) пациент;
- фокальная корковая дисплазия – 1 (2,9 %) пациент;
- перивентрикулярная лейкомаляция – 1 (2,9 %) пациент.

Терапия

При назначении антиэпилептических препаратов (АЭП) как в моно-, так и в политерапии в различных комбинациях полная ремиссия была достигнута в 61,8 % случаев эпилепсии, ассоциированной с ЭМВ. Снижение частоты приступов на фоне АЭП наблюдалось у 35,3 % пациентов, отсутствие эффекта отмечено в 2,9 % случаев.

Исследование показало различную эффективность АЭП при лечении отдельных эпилептических синдромов, ассоциированных с ЭМВ. Высокий процент ремиссии наблюдался при следующих формах эпилепсии: ЮМЭ, ЮАЭ и ЭМА (100 % случаев). Следует отметить, что данные синдромы были представлены единичными случаями. В самых больших группах пациентов в нашем исследовании (СД и идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами) были получены следующие результаты: в случаях идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами ремиссия была достигнута в 66,7 % случаев, снижение приступов на 50 % и более – в 33,3 %. При СД купирование приступов наблюдалось в 60,0 % случаев, улучшение на 50 % – в 40,0 %. У пациентов с криптогенной фокальной эпилепсией и феноменом вторичной билатеральной синхронизации блокирование приступов констатировалось в 33,3 % случаев, снижение частоты пароксизмов – в 66,7 %. Назначение АЭП пациентам с симптоматической фокальной эпилепсией с вторичной билатеральной синхронизацией привело лишь к снижению частоты приступов, ремиссия не была достигнута. При тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества ремиссии и значимого улучшения достигнуто не было.

Обсуждение

ЭМВ – редкий тип приступов. По нашим данным, ЭМВ встречается в 2,7 % случаев эпилепсии у детей. Частота встречаемости СД среди пациентов с эпилепсией, по данным других авторов, составляет 2,7 %, среди идиопатических генерализованных эпилепсий с абсансами – 12,9 % [21].

Пик начала заболевания соответствует среднему возрасту 6–8 лет (от 2 до 14 лет) [21]. Результаты нашего исследования также показали, что дебют эпилепсии в общей группе пациентов с ЭМВ варьирует в широком возрастном диапазоне от 3 месяцев до 14 лет, средний возраст дебюта составил 6,2 ± 4,09 года.

Большинство авторов, изучавших ЭМВ, склоняется к тому, что СД является генетически детерминированным синдромом и относится к идиопатическим генерализованным формам эпилепсии [13, 28, 32].

Наше исследование выявило многообразие эпилептических синдромов, ассоциированных с ЭМВ, с различными этиологическими факторами и прогнозом. ЭМВ выявлен у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией, идиопатической фокальной эпилепсией, криптогенной/симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ, эпилептическими энцефалопатиями. Общими для всех вышеперечислен-

ных синдромов, ассоциированных с ЭМВ, являются фотосенситивность и феномен ECS.

Ряд авторов допускает наличие в клинической картине ЭМВ не только в рамках СД, но и при других формах идиопатической генерализованной эпилепсии [28]. Наши данные показывают, что среди пациентов с ЭМВ формы идиопатической генерализованной эпилепсии выявлены в 26,5 % случаев: ЮМЭ констатируется у 17,7 % пациентов, ЮАЭ – у 5,9 %, эпилепсия с миоклоническими абсансами – у 2,9 % ($n = 1$).

Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами в нашем исследовании была второй по численности формой эпилепсии у пациентов с ЭМВ (26,5 %). Возможность существования ЭМВ в рамках идиопатической фокальной эпилепсии подтверждена рядом исследований [3, 4, 7]. В 2009 г. в группе пациентов с редкими фокальными приступами, приуроченными ко сну, у которых регистрировались ДЭПД и диффузные эпилептиформные разряды на ЭЭГ, К.Ю. Мухин выявил ЭМВ в 30 % случаев.

Возможность возникновения ЭМВ у пациентов с симптоматическими или криптогенными формами эпилепсии подтверждается работами других авторов [18, 19, 28, 31, 33]. Наше исследование показало, что среди пациентов с ЭМВ криптогенная фокальная эпилепсия выявляется в 8,8 % случаев, симптоматическая фокальная эпилепсия – в 5,9 %. Среди этиологических факторов, лежащих в основе симптоматической или криптогенной фокальной эпилепсии, при этом можно отметить перинатальные гипоксически-ишемические изменения (как диффузные, так и локальные), фокальную корковую дисплазию.

В ходе работы мы выявили ЭМВ, провоцируемый закрыванием глаз, у пациентки с тяжелой миоклонической эпилепсией младенчества. По данным C. Dravet, указанная ассоциация не является редкой для данного синдрома [16]. Так, в исследовании 1992 г. фотосенситивность была выявлена в 49 % случаев тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества. При этом у 10 из 63 пациентов отмечались аутоиндуцированные приступы ЭМВ [15].

В основе возникновения ЭМВ при фокальных формах эпилепсии и при эпилептических энцефалопатиях лежит феномен вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ [2, 8].

Большинство авторов сходятся во мнении, что ЭМВ может ассоциироваться с миоклоническими приступами, абсансами и генерализованными судорожными приступами, при этом фокальные приступы не характерны для СД [28].

У всех пациентов ЭМВ был верифицирован при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга. Важно отметить, что родители и окружающие не всегда замечали ЭМВ, и в 64,7 % случаев этот вид приступов впервые был выявлен при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга. Необходимо отметить, что клинические проявления в период приступа могли варьировать. Наш опыт показывает, что и в период назначения антиэпилептической терапии возможна ложная оценка состояния семьями пациентов, страдающих эпилепсией, ассоциированной с ЭМВ. При этом возможны как состояние мнимого улучшения (псевдоремиссии), так и состояние мнимого ухудшения. Псевдоремиссия – состояние, при котором у пациента с установленным диагнозом эпилепсии, получающего антиэпилептическую терапию, возникают эпилептические приступы, не диагностируемые пациентом и его окружающими [5]. Мнимое ухудшение при эпилепсии – состояние, при котором пациент и его семья в период после точного установления диагноза эпилепсии и назначения АЭП (согласно форме заболевания и типам приступов) сообщают лечащему врачу о нарастании частоты существующих приступов или появлении новых типов приступов. При этом тщательный врачебный опрос и дополнительное обследование, включающее продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг, доказывают, что пароксизмальные состояния, являющиеся жалобами больного, не являются эпилептическими, а следовательно, отсутствует ухудшение течения эпилепсии и нет необходимости в интенсификации терапии [6].

Ряд авторов, изучавших эпилепсию с ЭМВ, предполагали, что целью медленного прикрывания глаз является самоиндуцирование приступов. Другие авторы считают, что при СД аутоиндукция не характерна. Так C.P. Panayiotopoulos et al. обследовали 17 взрослых пациентов с ЭМВ с абсансами, применяя видео-ЭЭГ-мониторинг [31]. В этой группе, по мнению авторов, в 15 случаях не было возможности заподозрить случаи самоиндукции приступов. Напротив, пациенты рассматривали ЭМВ как неприятное (социально смущающее) состояние. Авторы подчеркивают, что пациенты были довольны, когда на фоне терапии частота приступов уменьшилась. По мнению C.P. Panayiotopoulos, это противоречит понятию аутоиндукции, так как в противном случае на фоне лечения, наоборот, должна была нарастать частота миоклоний глаз, если цель заключалась в провокации приступов. Пациенты в группе C.P. Panayiotopoulos объясняли возникновение ЭМВ как насильственные, не зависящие от них самих движения глаз, возникающие при световом раздражителе [30, 31].

Представляет интерес публикация L. Kent et al., которые провели обследование 6 пациентов с ЭМВ. В 5 случаях были выявлены различные компульсивные или тикоподобные симптомы. К ним можно было отнести ощущения, которые с трудом контролировались силой воли и вызывали компульсивные движения глаз. При этом компульсии в случае возникновения приступа приводили к чувству внутреннего облегчения [25]. Авторы предложили интересный термин

«компульсивная аутоиндукция», сравнивая свои наблюдения с синдромом Туретта. Подчеркивается схожесть тикоподобных движений глаз, вызывающих разряды на ЭЭГ у светочувствительных пациентов, с компульсивно-обсессивными симптомами при синдроме Туретта. Защищая свое предположение о компульсивно-обсессивной природе НДГ, авторы заключают, что самоиндукция разрядов, возможно, не является преднамеренной или даже протекает незамеченной пациентом [25].

По нашему опыту и данным литературы, пациенты тщательно скрывают от окружающих свои ощущения, возникающие при НДГ. В ряде случаев пациенты рассказывали о приятных ощущениях, чувстве оргазма или наоборот – неприятных ощущениях и насильственности движений глаз [3].

По нашему мнению, в развитии синдрома НДГ при ЭМВ могут играть роль разные механизмы – аутоиндукция приступов, привычные действия, компульсивно-обсессивные состояния, возможно маньеризм. Тот факт, что большинство пациентов с ЭМВ, наблюдаемых в нашей клинике, игнорировали просьбу врачей как-либо трактовать НДГ, наталкивает на мысль, что мы имеем дело с привычными движениями. Возможно, к этим механизмам можно отнести и случайные прикрывания глаз, вероятнее всего в дебюте. Одно из объяснений механизма возникновения синдрома НДГ при эпилепсии, ассоциированной с ЭМВ, можно представить следующим образом: пациент с эпилепсией в какой-то момент, осознанно или нет, обнаруживает у себя способность при закрывании глаз получать удовлетворение. Это могут быть приятные ощущения, близкие к сексуальным, или ощущения релаксации. Для этого необходимо сочетание феномена ECS, эпилепсии и особых психоэмоциональных черт характера. Возможно, что часть пациентов с эпилепсией, находящихся в ремиссии, и ранее получали такое же удовольствие от разрядов и от приступов, но не умели управлять этим; в период ремиссии они были лишены привычных разрядов; далее постепенно привычка закрепляется. Можно предположить, что у части пациентов со временем не только эпилептиформные разряды или приступы вызывают удовлетворение (осознанное или нет), но и сами привычные движения глаз. Принципиально важно отметить, что при НДГ мы имеем дело не с аутоиндукцией в чистом виде, а с моделью поведения, которая со временем, возможно, начинает носить компульсивно-обсессивный характер или характер привычных движений. Подтверждением теории «привычных движений глаз» может являться значительное учащение НДГ без синхронных эпилептиформных разрядов, которое мы нередко наблюдали у наших пациентов с СД, возникающее при блокировании эпилептиформной активности в ходе антиэпилептического лечения.

Наше исследование показало, что при синдромах, ассоциированных с ЭМВ, на фоне АЭП улучшение в отношении приступов возможно в 97,1 %, при этом ремиссия достигается лишь в 61,8 %. Это согласуется с результатами исследований других авторов, показавших, что эпилепсия с ЭМВ нередко резистентна к лечению [28]. При этом крайне важен возраст дебюта приступов и форма эпилепсии. По нашим данным, дебют симптоматической/криптогенной фокальной эпилепсии и СД (наиболее резистентные формы) характерен в раннем детском возрасте, тогда как в более позднем возрасте преобладают идиопатические формы эпилепсии. В связи с этим можно сделать вывод, что с возрастом резистентность приступов снижается.

На основании публикаций в мировой литературе и нашего опыта можно отметить, что ЭМВ и НДГ, ассоциированные с ним, могут встречаться при многих эпилептических синдромах. Пациенты с ЭМВ нередко резистентны к антиэпилептической терапии. Однако данный тип эпилептических приступов клинически мало заметен и в большинстве случаев выявляется впервые только при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга. В связи с этим крайне важной, по нашему мнению, является регистрация ЭМВ и НДГ в ходе данного исследования. Мы предлагаем сценарий проведения видео-ЭЭГ-мониторинга для выявления ЭМВ и НДГ, разработанный в нашей клинике.

Сценарий проведения видео-ЭЭГ-мониторинга при эпилепсии с ЭМВ [3]:

- тщательный сбор анамнеза;
- при выявлении ЭМВ или появлении диффузных полипик-волновых разрядов в момент закрывания глаз на ЭЭГ обязательно уточнение анамнеза;
- важна совместная работа врачей и родителей – родители отмечают НДГ и помогают тестировать пациента;
- видеокадр должен максимально приближать лицо пациента. Однако существует возможность присоединения миоклонических приступов и сложных абсансов в ходе исследования, поэтому в кадр должна входить вся верхняя половина тела.

Исследование в состоянии бодрствования:

- проведение пробы «открывание – закрывание глаз»;
- ритмическая фотостимуляция в сочетании с пробой «открывание – закрывание глаз»;
- состояние бодрствования после насильственного пробуждения (возможно, после дневного сна);
- эмоциональная и интеллектуальная нагрузка (решение задач, чтение книг);
- создание ситуации, приводящей к скуке пациента;
- создание ситуации одиночества;
- особый контроль (как визуальный, так и при помощи ЭЭГ) за пациентами, находящимися в состоянии бодрствования (особенно в покое или в состоянии скуки);
- тестирование уровня сознания в момент приступов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А., Андреева О.В. Стимулсенситивная эпилепсия. М., 2006. 114 с.
2. Карлов В.А., Овнатанов Б.С. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность на ЭЭГ. Журн невропатол психиатр им. С.С. Корсакова 1987;87(6):805–12.
3. Миронов М.Б. Эпилептический миоклонус век (лекция). Рус журн дет неврол 2010;5(4):29–38.
4. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Трансформации роландической эпилепсии в синдром Дживонса. Рус журн дет неврол 2009;4(4):14–21.
5. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Контроль эффективности лечения пациентов с юношескими формами идиопатической генерализованной эпилепсии и состояние «псевдоремиссии». Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 2005;105(8):24–8.
6. Миронов М.Б., Окунева И.В., Мухин К.Ю. Состояние мнимого ухудшения при эпилепсии. Рус журн дет неврол 2014;8–9(4–1):23–7.
7. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Рус журн дет неврол 2009;4(2):3–19.
8. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д. и др. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Рус журн дет неврол 2006;1(1):6–17.
9. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М., 2004. 440 с.
10. Agathonikou A., Koutroumanidis M., Panayiotopoulos C.P. Fixation-off-sensitive epilepsy with absences and absence status: video-EEG documentation. Neurology 1997;48(1):231–4.
11. Appleton R.E., Panayiotopoulos C.P., Acomb B.A., Beirne M. Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56(12):1312–6.
12. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia 2010;51(4):676–85.
13. Bianchi A. Italian League Against Epilepsy. Studies of concordance of syndromes in families with absence epilepsies. In: Typical absence seizures and related epileptic syndromes. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: Churchill Livingstone, 1995. Pp. 328–37.
14. Dalla Bernardina B., Sgro V., Fontana E. et al. Eyelid myoclonia with absences. In: Reflex seizures and reflex epilepsies. A. Beaumanoir, H. Gastaut, R. Naquet (eds.). Geneve: Medecine & Hygiene, 1989. Pp. 193–200.
15. Dravet C., Bureau M., Guerrini R. et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. J. Roger, C. Dravet, M. Bureau et al. (eds.). 2nd edn. London: John Libbey, 1992. Pp. 75–88.
16. Dravet C., Guerrini R. Dravet syndrome. London: John Libbey, 2011. P. 30.
17. Duncan J.S., Panayiotopoulos C.P. Eyelid myoclonia with absences. London: John Libbey & Company Ltd, 1996.
18. Engel J. Jr.; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42(6):796–803.
19. Ferrie C.D., Agathonikou A., Parker A. et al. The spectrum of childhood epilepsies with eyelid myoclonia. In: Eyelid myoclonia with absences. J.S. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: John Libbey and Company Ltd, 1996. Pp. 39–48.
20. Ferrie C.D., Robinson R.O., Knott C., Panayiotopoulos C.P. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. Acta Neurol Scand 1995;91(3):200–2.
21. Giannakodimos S., Panayiotopoulos C.P. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. Epilepsia 1996;37(1):36–44.
22. Gigli G.L., Calia E., Luciani L. et al. Eye closure sensitivity without photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy: polysomnographic study of electroencephalographic epileptiform discharge rates. Epilepsia 1991;32(5):677–83.
23. Gobbi G., Bruno L., Mainetti S. et al. Eye closure seizures. In: Reflexseizures and reflex epilepsies. A. Beaumanoir, H. Gastaut, R. Naquet (eds.). Geneve: Medecine & Hygiene, 1989. Pp. 181–91.
24. Jeavons P.M. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. Dev Med Child Neurol 1977;19(1):3–8.
25. Kent L., Blake A., Whitehouse W. Eyelid myoclonia with absences: phenomenology in children. Seizure 1998;7(3):193–9.
26. Ming X., Kaplan P.W. Fixation-off and eyes closed catamenial generalized nonconvulsive status epilepticus with eyelid myoclonic jerks. Epilepsia 1998;39(6):664–8.
27. Panayiotopoulos C.P. Absence epilepsies. In: Epilepsy: a comprehensive textbook. J.J. Engel, T.A. Pedley (eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. Pp. 2327–46.
28. Panayiotopoulos C.P. Atlas of epilepsies. London: Springer, 2010.
29. Panayiotopoulos C.P. Conversion of photosensitive to scotosensitive epilepsy: report of a case. Neurology. 1979;29(11):1550–4.
30. Panayiotopoulos C.P., Agathonikou A., Koutroumanidis M. et al. Eyelid myoclonia with absences: the symptoms. In: Eyelid myoclonia with absences. J.S. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: John Libbey and Company Ltd, 1996. Pp. 17–26.
31. Panayiotopoulos C.P., Giannakodimos S., Agathonikou A., Koutroumanidis M. Eyelid myoclonia is not a manoeuvre for self-induced seizures in eyelid myoclonia with absences. In: Eyelid myoclonia with absences. J.S. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: John Libbey and Company Ltd, 1996. Pp. 93–106.
32. Parker A., Gardiner R.M., Panayiotopoulos C.P. et al. Observations on families of patients with eyelid myoclonia with absences. In: Eyelid myoclonia with absences. J.S. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: John Libbey and Company Ltd, 1996. Pp. 107–14.
33. Scuderi C., Musumeci S.A., Ferri R. et al. Eyelid myoclonia with absences in three subjects with mental retardation. Neurol Sci 2000;21(4):247–50.
34. Termine C., Rubboli G., Veggiotti P. Eye-closure-triggered paroxysmal activity and cognitive impairment: a case report. Epilepsia 2006;47 Suppl 2:115–8.
35. Veggiotti P., Viri M., Lanzi G. Electrical status epilepticus on eye closure: a case report. Neurophysiol Clin 1992;22(4):281–6.
36. Wakamoto H., Nagao H., Manabe K. et al. Nonconvulsive status epilepticus in eyelid myoclonia with absences-evidence of provocation unrelated to photosensitivity. Neuropediatrics 1999;30(3):149–50.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ IX 2 2014

Эпилепсия у пациентов старшей возрастной группы (особенности диагностики)

С.А. Гуляев[1], И.В. Архипенко[2]

[1]ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток;
[2]ООО «Экстрамед», Москва

Контакты: *Сергей Александрович Гуляев sergruss@yandex.ru*

Нередко врачи считают, что эпилепсия – это болезнь детей и молодых взрослых; однако у пациентов старшей возрастной группы заболеваемость эпилепсией не ниже, а нередко и выше аналогичных показателей среди населения детского и молодого возраста. Среди причин эпилепсии у пожилых пациентов преобладают острые и хронические нарушения мозгового кровообращения (50 % всех случаев). Другие причины эпилепсии (нейродегенеративные процессы, опухоли и проч.) у пожилых встречаются редко. Однако истинной картины заболеваемости эпилепсией людей пожилого возраста фактически нет, поскольку многообразие и особенности клинических проявлений эпилепсии у них, а также трудности описания своего состояния чрезвычайно затрудняют диагностику заболевания у данной категории пациентов. Приступы без утраты сознания, особенно связанные с развитием преходящих нарушений мышечного тонуса и вегетативной дисфункции, нередко расцениваются как доброкачественные головокружения, вегетативные или психические нарушения.

Наше исследование показало, что развитие эпилепсии у пожилых пациентов, имеющее в своей основе цереброваскулярную и нейродегенеративную патологию, представляет собой не редкую, а одну из относительно частых неврологических патологий. Учитывая тенденцию к старению населения в экономически развитых странах, увеличение числа больных эпилепсией в пожилом возрасте – важная медицинская и экономическая проблема, нуждающаяся в углубленном исследовании, своевременной диагностике и лечении.

Ключевые слова: *эпилепсия, пожилой возраст, электроэнцефалография*

EPILEPSY IN ELDERLY PATIENTS (DIAGNOSTIC FEATURES)

S.A. Gulyaev[1], I.V. Arkhipenko[2]

[1]Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok
[2]Extramed, Moscow

Physicians frequently consider that epilepsy is a disease in children and young adults; however, its incidence in elderly patients is not lower and commonly higher than those among children and young people.

Among the causes of epilepsy in elderly patients, there is a predominance of acute and chronic cerebral circulatory disorders (50 % of all cases). Other causes of epilepsy (neurodegenerative processes, tumors, etc.) are rarely encountered in the elderly. However, there is actually no real pattern of incidence of epilepsy in the elderly since the diversity and features of its clinical manifestations in these patients, as well as difficulties in describing their status make the diagnosis of the disease very hard in this category of patients. Seizures without loss of consciousness, which are especially associated with the development of transient muscle tone disorders and autonomic dysfunction, are commonly regarded as benign vertigo, autonomic or mental disorders.

This study has indicated that the development of epilepsy in the elderly, which results from cerebrovascular and neurodegenerative pathology, is not a rare, but relatively common neurological disorder. By taking into account the aging tendency in economically developed countries, the increasing number of elderly patients with epilepsy is an important medical and economic problem that calls for in-depth investigation, timely diagnosis, and treatment.

Key words: *epilepsy, old age, electroencephalography*

Врачи нередко считают, что эпилепсия – болезнь детей и молодых взрослых, т. е. людей, имеющих активный медиаторный обмен. Тем не менее у пациентов старшей возрастной группы заболеваемость эпилепсией не ниже, а нередко и выше аналогичных показателей среди населения детского и молодого возраста [4]. Вместе с тем исследований, посвященных эпилепсии с дебютом после 60 лет, в современной литературе немного [3, 5, 9, 15]. Согласно данным литературы [1], для эпилепсии характерны пики заболеваемости в определенных возрастных группах. Так, первый пик отмечается в 5–6 лет, следующий – в 12–24 года, далее наблюдается общее снижение заболеваемости и ее подъем начиная с 45-летнего возраста, достигающий пика к 75 годам. При этом заболеваемость в группе пожилых зачастую превы-

шает таковые значения в группах детей и молодых взрослых [16]. Помимо этого частота встречаемости эпилептического статуса наиболее высока у пожилых пациентов [21].

Такое неравномерное распределение связано со многими причинами. В детском возрасте основной пик заболеваемости приходится на идиопатические (генуинные) формы, которые генетически детерминированы. У молодых взрослых пик заболеваемости смещается в сторону симптоматических форм. Эта трансформация связана с тем, что к 20 годам часть идиопатических форм эпилепсии, имеющих доброкачественное течение, переходит в стадию клинической ремиссии, уступая первенство синдромальным (симптоматическим) формам – последствия травм, опухолей, внутричерепных сосудистых поражений, интоксикаций и проч., которые в отличие от идиопатических форм чаще имеют прогредиентное течение. Все это приводит к так называемому накоплению патологии, и в пожилом возрасте в подавляющем большинстве случаев эпилепсия представлена симптоматическими фокальными формами. По данным литературы [6], случаи симптоматической эпилепсии у пациентов старше 60 лет составляют около 2/3 всех регистрируемых случаев данного заболевания. При этом в отличие от детей и молодых взрослых частота первично- и вторично-генерализованных приступов сравнительно невелика, что приводит к определенным трудностям диагностики, поскольку простые фокальные приступы часто интерпретируются как психические, интелектуально-мнестические, когнитивные расстройства, головокружение и проч., но не как эпилептические приступы [5, 10, 14]. В свою очередь, ошибочная диагностика приводит к неадекватному, а порой и принципиально неверному лечению, а в результате к еще большему ухудшению состояния пациента, так как повторяющиеся эпилептические приступы имеют не только клинические, но и психосоциальные, а также экономические последствия. Они часто приводят к инвалидизации и социальной дезадаптации больных, вызывая различные финансовые трудности, поскольку данная группа пациентов имеет меньшие социальные возможности в сравнении с молодыми [2, 4, 12].

Фармакологическая терапия у пациентов пожилого возраста должна не только уменьшать риск развития нарушения мозговой гемодинамики и улучшать обменные процессы мозговой ткани, но также и предотвращать развитие эпилепсии. Таким пациентам, особенно в случае долгого и неэффективного лечения, необходимо пересмотреть назначаемую специалистами терапию в плане включения в схему медикаментозного лечения препаратов антиконвульсантного действия и ограничения (а в некоторых случаях исключения из схемы лечения) препаратов, обладающих специфической нейрометаболической и ноотропной активностью [5, 8].

Некоторые АЭП имеют характерные побочные эффекты у пациентов пожилого возраста, в связи с чем их прием у таких больных часто затруднен. Например, применение барбитуратов – фенобарбитала и примидона (гексамидина) – у пожилых пациентов ограничено в связи с выраженным седативным эффектом и возможным отрицательным действием на когнитивные функции. У пациентов пожилого возраста отмечается повышенная чувствительность к препаратам, которые могут вызывать седативный эффект (вялость, сонливость), поэтому такие препараты (например, барбитураты) должны назначаться с осторожностью. С другой стороны, некоторые авторы считают возможным и целесообразным применение барбитуратов у пожилых, поскольку данные препараты обладают рядом преимуществ в этой возрастной группе: низкая стоимость, максимально выраженный эффект в отношении генерализованных приступов, отсутствие аллергических реакций, увеличение устойчивости нервной ткани к гипоксии. В некоторых ситуациях, нередко встречающихся в пожилом возрасте (ажитация, бессонница), умеренно выраженный седативный эффект может иметь положительное значение [21].

Фенитоин метаболизируется в печени, индуцирует ферменты печени и отличается нелинейной фармакокинетикой (т. е. концентрация этого препарата в крови не имеет прямой зависимости от его дозы). Карбамазепин активирует ферменты печени и вступает в многочисленные лекарственные взаимодействия с другими АЭП. Также карбамазепин и новый АЭП – лакосамид – могут нарушать сердечную проводимость у пациентов со склонностью к нарушению ритма. В пожилом возрасте препараты этих групп следует назначать с осторожностью.

Основные причины развития эпилепсии у пациентов пожилого возраста

Среди причин эпилепсии у пожилых пациентов преобладают острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и хронические нарушения мозгового кровообращения. Последствия нейродегенеративных процессов, опухолей и проч. как причины эпилепсии у пожилых относительно редки. Основная причина эпилепсии у данной категории пациентов – цереброваскулярная патология, составляющая 50 % всех случаев [5–7]. На развитие постинсультной эпилепсии оказывают влияние тип инсульта (ишемический или геморрагический), локализация зоны поражения (корковая или подкорковая) и тяжесть инсульта. В сравнении с общей популяцией, частота развития эпилепсии после инсульта в 2 раза выше, чем у представителей той же возрастной группы,

не перенесших инсульт [18]. В одном из исследований [24] было показано, что при развитии мозгового ишемического инсульта риск возникновения единичного эпилептического приступа увеличивается на 23 %, а риск дебюта эпилепсии на первом году после инсульта – на 17 %. Такое различие в приведенных коэффициентах обусловлено тем, что не все судорожные состояния, наблюдаемые в остром периоде мозгового инсульта, в дальнейшем переходят в эпилепсию. Так, например, ранние судороги, возникающие у 2–8 % пациентов, обычно в период от 24 до 48 ч после развития инсульта, как правило, обусловлены острой биохимической дисфункцией в зоне поражения, в частности повышенной концентрацией биологически активных веществ и особенно нейромедиатора глутамата. Поздние судороги, возникающие через 2 и более недели после развития инсульта, регистрируются у 3–9 % пациентов и обусловлены изменением нейропластических процессов формирования новых связей между головным мозгом и зоной поражения [25]. И только в половине случаев у этих пациентов в последующие 3 года возникают повторные приступы, которые можно квалифицировать как эпилепсию [10]. Помимо ОНМК причиной развития эпилепсий у пожилых могут быть хронические цереброваскулярные заболевания или нейродегенеративные процессы. В этом случае эпилептические приступы могут быть первыми и основными признаками поражения головного мозга. Например, в ряде работ указывается на ранние клинические связи между цереброваскулярными заболеваниями и эпилептическими приступами [2, 20]. В данных исследованиях участвовали пациенты старше 60 лет с эпилептическими приступами, но без предшествующих цереброваскулярной патологии, травм, деменции или алкоголизма. В группе обследованных отмечалось почти 3-кратное увеличение риска развития инсульта в течение последующих 5 лет в сравнении с данными, полученными в общей популяции. Кроме того, эпилепсия может быть первым признаком основной сосудистой патологии, которая еще не выявлена на момент развития судорог. Риск развития эпилепсии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в 5 раз выше, чем у тех, кто имеет нормальные показатели артериального давления. Вероятно, это обусловлено развитием у больных АГ патологии малых кровеносных сосудов, формирующих локальные очаги поражения центральной нервной системы [19].

Однако истинной картины заболеваемости эпилепсией у пожилых фактически нет, поскольку многообразие клинических проявлений эпилепсии чрезвычайно затрудняет диагностику в данной популяции пациентов. Отсутствие генерализованных тонико-клонических приступов и классической ауры у пожилых пациентов часто не соответствует общему представлению об эпилепсии у врача, особенно если оно сформировано на наблюдениях клинической картины эпилепсии у пациентов детского и молодого возраста. Этому немало способствует трудность описания своего состояния пациентом, поскольку часть приступов может быть амнезирована, а приступы, протекающие без утраты сознания, особенно связанные с развитием преходящих нарушений мышечного тонуса и вегетативных дисфункций, расцениваются как доброкачественное головокружение, вегетативные или психические расстройства.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты старше 60 лет, длительно наблюдающиеся и получающие лечение по поводу цереброваскулярных заболеваний, для выявления частоты встречаемости пароксизмальных состояний эпилептической природы.

В клиническую группу был включен 101 пациент в возрасте старше 60 лет, проходивший нейрофизиологическое обследование и лечение в условиях многопрофильной неврологической клиники в период с 2010 по 2011 г. Критериями исключения являлись: длительное применение психотропных фармакологически активных веществ, наличие декомпенсированных сердечно-сосудистых заболеваний с нарушением сердечного выброса, а также тяжелых эндокринологических и психических заболеваний.

Распределение пациентов по возрастным категориям (с интервалами в 5 лет) показано на рис. 1.

Ведущим клиническим диагнозом у обследованного контингента больных являлась дисциркуляторная энцефалопатия. У 47 пациентов не удалось выявить ведущего клинического синдрома (рис. 2). Пациенты предъявляли полиморфные жалобы на ухудшение общего состояния, снижение работоспособности, периодически возникающие нелокализованные головные боли и проч., указывающие на развитие общемозговой симптоматики. У остальных пациентов наиболее часто определялись такие пароксизмальные состояния,

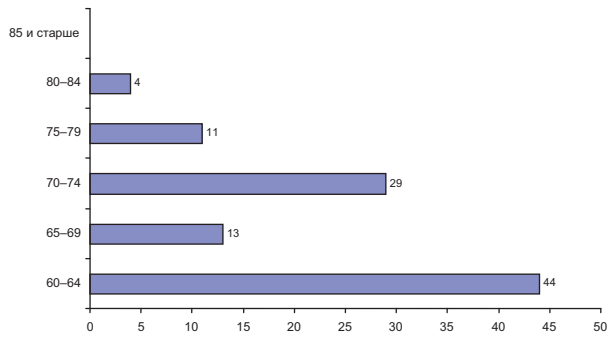


Рис. 1. *Распределение обследованных пациентов по возрастным группам*

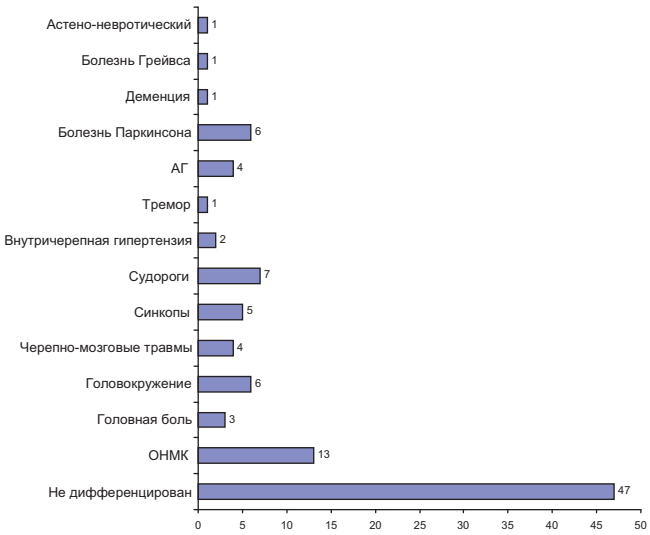


Рис. 2. *Распределение ведущих клинических синдромов у обследованных пациентов*

как судороги (без потери сознания), головокружение и различные синкопальные состояния, характеризующиеся неполной утратой сознания, потемнением в глазах, потерей ориентации и проч. У 13 % пациентов внезапное ухудшение состояния было интерпретировано как развитие ОНМК в вертебробазилярной системе, поскольку при нейровизуализации локальная зона инфаркта не выявлялась.

Всем пациентам было проведено электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование биоэлектрической активности (б.э.а.) головного мозга в состоянии спокойного расслабленного бодрствования по стандартной схеме расположения электродов «10–20» с использованием моно- и биполярных коммутационных монтажей. В ходе исследования оценивали фоновое состояние б.э.а. головного мозга в покое, а также изменения показателей в ответ на стандартные функциональные нагрузочные пробы с открыванием и закрыванием глаз, на ритмическую фотостимуляцию частотой 6–24 Гц и на гипервентиляционную нагрузку длительностью 3 мин с последующей записью ЭЭГ после прекращения пробы (на протяжении не менее 1 мин).

Результаты исследования

Нормальные значения ЭЭГ, соответствующие возрастным характеристикам, в группе обследованных пациентов были выявлены в 30,7 % всех случаев (рис. 3).

В 22,8 % случаев были выявлены диффузные изменения б.э.а. неэпилептиформного характера (диффузное замедление основного ритма). В остальных случаях на ЭЭГ выявляли различные эпилептиформные феномены, которые в подавляющем большинстве (36,6 %) случаев носили фокальный характер (рис. 4).

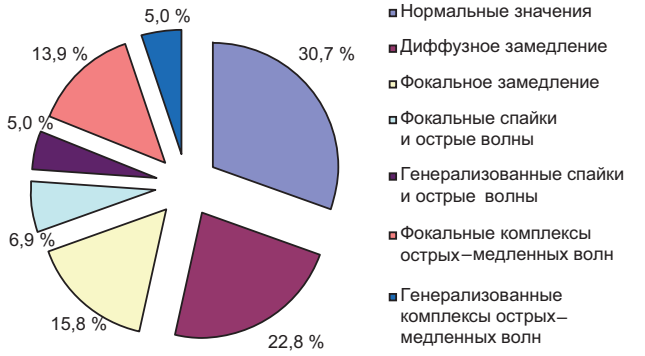


Рис. 3. *Выявление специфических ЭЭГ-феноменов в группе обследованных больных*

Анализ ЭЭГ в различных возрастных группах выявил, что удельный вес фокальных эпилептиформных ЭЭГ-феноменов увеличивался с возрастом, в то время как удельный вес генерализованных нарушений постепенно уменьшался. В группе пациентов старше 80 лет фокальные изменения б.э.а. головного мозга выявлялись в подавляющем большинстве случаев. В то же время повышение удельного веса ЭЭГ-феномена – диффузного замедления б.э.а. головного мозга – являлось следствием общих изменений, связанных с процессами общего снижения функциональной активности нервной ткани.

Применение функциональных нагрузочных проб

Для провокации и более точного выявления изменений б.э.а. головного мозга проводили стандартные функциональные нагрузочные пробы, применяемые в общей практике ЭЭГ.

Исследование показало низкую диагностическую значимость пробы с ритмической фотостимуляцией.

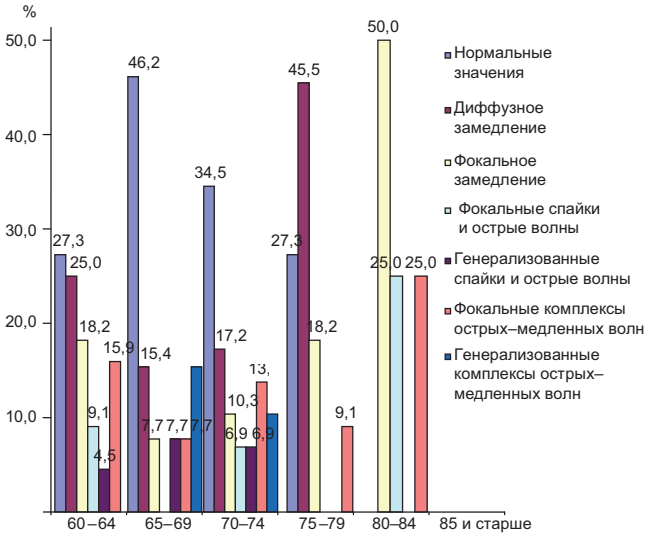


Рис. 4. *Распределение различных ЭЭГ-феноменов по возрастным группам*

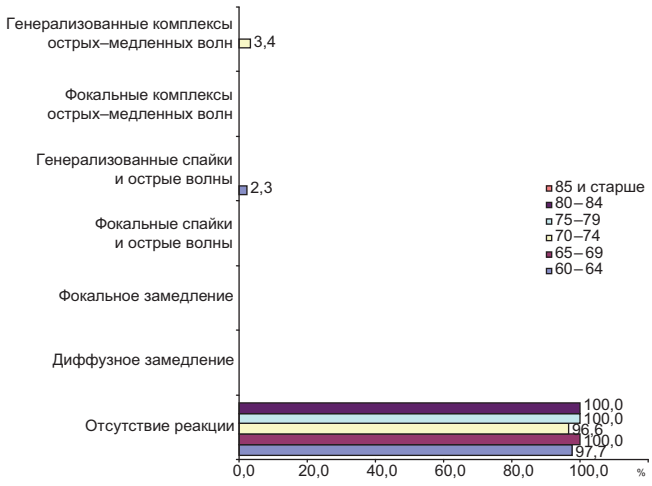


Рис. 5. *Изменение б.э.а. головного мозга при ритмической фотостимуляции*

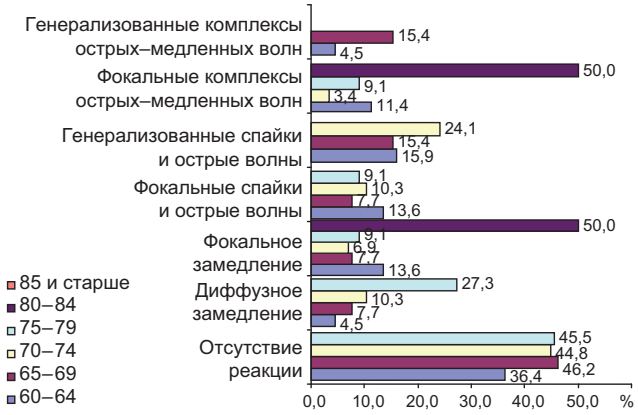


Рис. 6. *Изменение б.э.а. головного мозга при гипервентиляции*

При проведении пробы провокация условно-эпилептиформных феноменов была выявлена только в 5,7 % случаев (рис. 5).

Это характеризовало низкую чувствительность данной нагрузочной пробы у пациентов старше 70 лет. Однако функциональная проба с гипервентиляцией усиливала патологическую активность не менее чем в половине случаев (рис. 6).

Обсуждение

На основании вышеизложенного в случаях пароксизмальных нарушений с дебютом у пожилых необходимо предполагать эпилепсию, особенно если пациент не может четко сформулировать причину появления данных состояний [11]. Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах мира, подтверждают увеличение распространенности эпилепсии с возрастом (особенно после 60 лет). Это происходит, с одной стороны, из-за того, что в популяции накапливаются случаи эпилепсии с дебютом до 60 лет. С другой стороны, после 60 лет повышен риск цереброваскулярных заболеваний в обеих гендерных группах, что также приводит к увеличению заболеваемости эпилепсией. В результате, по данным некоторых авторов [23], заболеваемость эпилепсией после 60 лет возрастает практически вдвое в сравнении с более ранним возрастом, а после 80 лет увеличивается практически втрое [13, 17, 26]. Эти данные свидетельствуют о том, что пациент старше 60 лет должен быть отнесен в группу риска по развитию эпилептических приступов [9, 22].

При выборе схемы лечения у пожилых пациентов целесообразно учитывать тот факт, что социальные функции данной категории пациентов ниже, чем у молодых взрослых, что позволяет им более строго соблюдать режим дня и уделять больше времени отдыху. Также для таких пациентов менее важна ментальная активность, что позволяет использовать препараты, обладающие седативным эффектом. В то же время у пожилых пациентов финансовое положение может быть существенно хуже по сравнению с пациентами зрелого возраста, что заставляет производить поиск основного препарата среди так называемых средств бюджетного класса [24].

Особенностью пожилого возраста служит нередкое сочетание с эпилепсией соматических заболеваний, в том числе болезней сердца, почек, органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Это приводит к применению препаратов разных групп, нередко вступающих во взаимодействие с антиэпилептическими препаратами (АЭП).

Кроме того, у многих пациентов в пожилом возрасте имеются заболевания печени и почек, что приводит к нарушению метаболизма и выведения из организма АЭП. Поэтому у таких пациентов часто возникает необходимость в снижении дозы АЭП (по сравнению с дозировками, применяемыми у взрослых пациентов молодого возраста). В этой связи некоторые авторы высказывают опасения при назначении препаратов, метаболизирующихся в печени, пожилым пациентам из-за возможных побочных эффектов. На рис. 7 представлены результаты клинических наблюдений врачей за эффективностью АЭП у взрослых пациентов. Из представленных данных видно, что, несмотря на выраженную клиническую эффективность современных лекарственных средств и определенные критерии достижения клинической ремиссии заболевания, 17 % врачей отмечают достижение клинической ремиссии даже в том случае, если количество припадков уменьшилось более чем на 75 % от исходного уровня. Тем не менее, даже такое снижение частоты припадков все же не является полной клинической ремиссией, поскольку риск развития приступа все равно сохраняется, что может ограничивать повседневную деятельность пациента, снижая качество его жизни [22, 25]. Однако значительный прогресс в этом отношении был достигнут при введении в практику

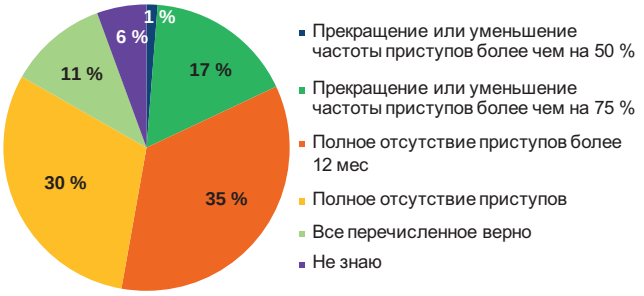


Рис. 7. *Определение ремиссии по результатам опроса неврологов, n = 161*

новой формы вальпроатов – депакин хроносфера. Данная форма выпуска позволяет уменьшить количество побочных эффектов, вызываемых пиком высвобождения дозы (препарат возможно принимать даже однократно в сутки, что очень удобно для пожилых пациентов и лиц, ухаживающих за ними), хорошо переносится пациентами, и, что особенно важно, этот препарат можно эффективно использовать у пациентов с нарушением акта глотания (что нередко встречается в пожилом возрасте).

Заключение

Проведенное исследование показало, что развитие эпилепсии и эпилептических приступов у пожилых пациентов, имеющих в своей основе цереброваскулярную и нейродегенеративную патологию, представляет собой одну из общих и относительно частых неврологических патологий. Учитывая тенденцию к старению населения в экономически развитых странах, увеличение числа больных эпилепсией в пожилом возрасте составляет важную медицинскую и экономическую проблему, нуждающуюся в углубленном исследовании, своевременной диагностике и лечении, поэтому в целях улучшения диагностики и раннего выявления подобных состояний в клинике нервных болезней необходимо включить в стандарт неврологического обследования пациентов старше 60 лет метод рутинной ЭЭГ и проводить это исследование не реже 1 раза в год.

Современное лечение пациентов данной категории должно проводиться не только с учетом общих изменений, характерных для пожилого возраста, но и с учетом индивидуальных особенностей клинико-ЭЭГ-характеристик в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипенко И.В., Гуляев С.А., Могильницкая И.К. Эпидемиология эпилепсии. Тихоокеанский мед журн 2005;1:94–6.
2. Котов С.В., Рудакова И.Г., Котов А.С. Эпилепсия у взрослых. М.: Пульс, 2008. 331 с.
3. Лебедева А.В., Гехт А.Б., Талапшокова Л.Б. Постинсультная эпилепсия. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2000;9:67–70.
4. Незнанов Н.Г., Громов С.А., Михайлов В.А. Эпилепсия, качество жизни, лечение. СПб.: Изд-во ВМА, 2005. С. 294.
5. Рудакова И.Г., Котов А.С. Опыт лечения парциальных эпилепсий у взрослых. Альманах клин мед 2006;13:42–3.
6. Asconape J.J., Penry J.K. Poststroke seizures in the elderly. Clin Geriatr Med 1991;7(3):483–92.
7. Baran M., Stecker M.M. Epilepsy in a rural elderly population. Epileptic Disord 2007;9(3):256–70.
8. Battino D., Croci D., Rossini A. et al. Serum carbamazepine concentrations in elderly patients: a casematched pharmacokinetic evaluation based on therapeutic drug monitoring data. Epilepsia 2003;44(7):923–9.
9. Bernus I., Dickinson R.G., Hooper W.D., Eadie M.J. Anticonvulsant therapy in aged patients. Clinical pharmacokinetic considerations. Drugs Aging 1997;10(4):278–89.
10. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A. et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. Arch Neurol 2000;57(11):1617–22.
11. Bottaro F.J., Martinez O.A., Pardal M.M. et al. Nonconvulsive status epilepticus in the elderly: a case-control study. Epilepsia 2007;48(5):966–72.
12. Devinsky O. Quality of life with epilepsy. In: Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 2nd ed. Baltimore: Elanie Wyllie, 1996.
13. Hauser W.A. Seizure disorders: the changes with age. Epilepsia 1992;33 Suppl 4:S6–14.
14. Haut S.R., Katz M., Masur J., Lipton R.B. Seizures in the elderly: impact on mental status, mood and sleep. Epilepsy Behav 2009;14(3):540–4.
15. Kotov A.S., Rudakova I.G., Belova Yu.A., Kotov S.V. Treatment efficacy in patients with post-stroke epilepsy Int J Stroke 2008; 3 Suppl 1:163.
16. Leppik I.E. Epilepsy in the elderly. Epilepsia 2006;47 Suppl 1:65–70.
17. Loiseau J., Loiseau P., Duche B. et al. A survey of epileptic disorders in elderly patients. Ann Neurol 1990;27(3):232–7.
18. Lossius M.I., Rønning O.M., Slapo G.D. et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors – a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). Epilepsia 2005;46(8):1246–51.
19. Ng S.K., Hauser W.A., Brust J.C., Susser M. Hypertension and risk of new-onset unprovoked seizures. Neurology 1993;43(2):425–8.
20. Olafsson E., Ludvigsson P., Gudmundsson G. et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. Lancet Neurol 2005;4(10):627–34.
21. Pryor F.M., Ramsay R.E., Rowan A.J. Epilepsy in older adults: update from VA Cooperative Study #428. Epilepsia 2002; 43 Suppl 7:165–6.
22. Ramsay R.E., Rowan A.J., Pryor F.M. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. Neurology 2004; 62(5 Suppl 2):S24–9.
23. Sander J.W., Shoevon S.D. Epidemiology of the epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61(5):433–43.
24. So E.L., Annegers J.F., Hauser W.A. et al. Populationbased study of seizure disorders after cerebral infarction. Neurology 1996;46(2):350–5.
25. Stroemer R.P., Kent T.A., Hulsebosch C.E. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. Stroke 1995;26(11):2135–44.
26. Tallis R., Hall G., Craig I., Dean A. How common are epileptic disorders in old age? Age Ageing 1991;20(6): 442–8.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ IX 2 2014

К проблеме аггравации эпилептических приступов на фоне терапии антиэпилептическими препаратами

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва

Контакты: *Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru*

В статье представлен краткий обзор литературы, привлекающий внимание практических врачей к проблеме аггравации при эпилепсии. Несмотря на то, что цель применения антиэпилептических препаратов – прекращение приступов и подавление эпилептической активности на электроэнцефалограмме, в некоторых случаях их применение может вызывать ухудшение течения эпилепсии – учащение и утяжеление приступов (аггравация). Эпилептический статус – наиболее тяжелое проявление аггравации. Препараты отличаются по риску аггравации, который также зависит от типа приступов и возраста пациента.

Ключевые слова: *эпилепсия, антиэпилептические препараты, аггравация*

THE PROBLEM OF AGGRAVATION OF EPILEPTIC SEIZURES DURING THERAPY WITH ANTIEPILEPTIC DRUGS

K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva

Saint Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

The paper gives a brief literature review coming to the attention of practitioners to the problem of aggravation in epilepsy. Despite the fact that the purpose of use of antiepileptic drugs is to stop seizures and to suppress epileptic activity on electroencephalogram; in some cases their administration may worsen epilepsy, namely may make seizures more frequent and severer (may cause aggravation). Status epilepticus is the severest manifestation of aggravation. The drugs differ in the risk of aggravation, which also depends on the type of seizures and patient age.

Key words: *epilepsy, antiepileptic drugs, aggravation*

Несмотря на то что основной целью применения антиэпилептических препаратов (АЭП) служит подавление эпилептической активности мозга и стабилизация мембран нейронов, в некоторых случаях они могут вызывать учащение и утяжеление приступов, а также появление новых видов приступов вплоть до развития эпилептического статуса (судорожного, бессудорожного, электрического эпилептического статуса сна) [1, 2, 6, 8]. Такое явление называют аггравацией. Аггравация на фоне приема АЭП – одна из важных причин, препятствующих достижению контроля над приступами, и наиболее тяжелое ее проявление – развитие эпилептического статуса (таблица).

Аггравация встречается при различных формах эпилепсии во всех возрастных группах, однако чаще

Риск аггравации на фоне применения АЭП

Типы приступов и синдромы	Карбамазепин/окскарбазепин	Фенитоин	Ламотриджин	Бензодиазепины	Леветирацетам	Вальпроат
Абсансы	+++	++	*	*	+	*
Миоклонус	+++	++	++	*	*	*
Юношеская миоклоническая эпилепсия	++	+	++	*	*	*
Синдром Леннокса–Гасто	++	+	+	++	*	*
Синдром Ландау–Клеффнера/электрический эпилептический статус в фазе медленного сна	+++	+	*	*	+	*

Примечание. *+++ – высокий риск аггравации, ++ – умеренный риск аггравации, + – есть риск аггравации приступов, * – аггравация не зарегистрирована.*

при идиопатических генерализованных эпилепсиях (ИГЭ), у пациентов детского возраста, а также при сочетании приступов нескольких типов [9].

Подтверждением аггравации эпилептических приступов под влиянием АЭП служат учащение (от незначительного превышения исходной частоты приступов до развития эпилептического статуса) или видоизменение и появление новых типов приступов после введения или повышения суточной дозы АЭП. Характерно, что эти явления носят обратимый характер при отмене или снижении суточной дозы данного АЭП [9].

Отдельные АЭП отличаются по риску аггравации. Некоторые из них могут вызывать только определенный вид аггравации или аггравацию определенных типов приступов, для других АЭП она практически не характерна (например, вальпроаты). В целом АЭП, у которых преобладает один из двух механизмов действия (препараты, действующие через ГАМКергические механизмы или вызывающие блокаду натриевых каналов), могут наиболее часто приводить к учащению приступов.

Риск аггравации для АЭП, применявшихся в течение многих лет, к настоящему времени хорошо изучен. Карбамазепин относят к препаратам с наиболее высоким риском аггравации (особенно при ИГЭ). При применении фенитоина также характерен достаточно высокий риск аггравации, а для вальпроатов – низкий [1, 2, 6, 8, 9]. Карбамазепин может вызвать учащение или появление абсансов, миоклонических (в том числе негативного миоклонуса) и фокальных (моторных) приступов при лобной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации (особенно при расположении очага на медиальной поверхности лобной доли). При приеме фенитоина возможно учащение или появление абсансов и миоклонических приступов.

Применение фенобарбитала способствовало учащению абсансов. Ламотриджин может вызвать учащение миоклонических приступов при тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества и некоторых других формах миоклонических эпилепсий. Клоназепам в редких случаях аггравирует тонические приступы до развития статуса тонических приступов (особенно при синдроме Леннокса–Гасто) [6, 8, 9].

В отношении новых АЭП, которые стали применяться относительно недавно, информация об аггравации постоянно обновляется и дополняется. В частности, к настоящему времени получен целый ряд сообщений о возможности аггравации при приеме леветирацетама [3, 5, 7].

В недавно опубликованном исследовании A. Bertsche et al. (2014) представлены данные по эффективности инициальной монотерапии у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 5 месяцев до 16,9 года) [4]. Цель данного 5-летнего ретроспективного исследования заключалась в анализе причин неудач монотерапии. В целом неудача лечения была отмечена у 29/61 (48 %) пациентов, получавших леветирацетам, и у 18/49 (37 %) больных, принимавших вальпроат (для лечения фокальных или генерализованных эпилепсий). Проанализировав результаты этих терапевтических неудач, авторы пришли к выводу о том, что начальная монотерапия леветирацетамом не удавалась по причине недостаточной эффективности чаще, чем стартовая монотерапия вальпроатом: у 25 (41 %) пациентов, получавших леветирацетам, и только у 11 (22 %) больных, принимавших вальпроат ($p \leq 0,05$). Кроме того, было обнаружено, что вальпроат и окскарбазепин отменялись по причине нежелательных лекарственных реакций не чаще, чем леветирацетам.

В завершение краткого анализа зарубежного опыта применения леветирацетама у детей и подростков необходимо особо подчеркнуть, что на территории нашей страны данный препарат зарегистрирован для применения в монотерапии у пациентов только с 16 лет. Данное ограничение по возрасту имеет определенные клинические обоснования. В частности, представленный анализ аггравации, чаще встречающейся у детей, указывает на то, что к данному возрастному ограничению следует относиться с должным вниманием.

Таким образом, практическим врачам необходимо иметь в виду возможность аггравации эпилептических приступов разных типов (вплоть до развития эпилептического статуса) на фоне терапии различными АЭП. При некоторых эпилептических синдромах следует исключить необоснованное назначение ряда АЭП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 717 с.
2. Карлов В.А., Овнатанов Б.С. Медиобазальные эпилептические очаги и абасансная активность на ЭЭГ. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 1987;87(6):805–12.
3. Холин А.А., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М. и др. Проблема аггравации эпилепсии при терапии леветирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактика. Рус журн дет неврол 2014;8–9(1–4):5–22.
4. Bertsche A., Neininger M.P., Dahse A.J. et al. Initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. Eur J Pediatr 2014;173(1):87–92.
5. Gayatri N.A., Livingston J.H. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. Dev Med Child Neurol 2006;48(5):394–8.
6. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. Brain Dev 2000;22(2):75–80.
7. Giroux P.C., Salas-Prato M., Théorêt Y., Carmant L. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: lack of correlation between plasma concentration and efficacy. Seizure 2009;18(8):559–63.
8. Hirsch E., Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? CNS Drugs 2003;17(9):633–40.
9. Perucca E., Gram L., Avanzini G., Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia 1998:39(1):5–17.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ IX 2 2014

Миоклонус у детей: дефиниции и классификации, дифференциальный диагноз, принципы терапии (лекция)

М.Ю. Бобылова[1], И.В. Некрасова[2], Е.С. Ильина[3], Н.В. Кваскова[4]

[1]ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва;
[2]ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва;
[3]кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;
[4]ФГБУ «Поликлиника № 4» Управления делами Президента РФ, Москва

Контакты: *Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru*

Миоклонус является проявлением многих неврологических заболеваний, отличаясь при этом по этиологии и патогенезу. Высокая распространенность миоклонуса у детей при кардинально различных в отношении прогноза заболеваниях не только нервной системы, но и других органов и систем заставляет возвращаться к изучению миоклонуса как синдрома, уточнять его терминологию и классификацию, совершенствовать диагностические критерии и оптимизировать схемы дополнительной диагностики.

Ключевые слова: *миоклонус физиологический, эссенциальный, эпилептический, симптоматический, эпилепсия, наследственные болезни обмена, опсоклонус-миоклонус*

MYOCLONUS IN CHILDREN: DEFINITIONS AND CLASSIFICATIONS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, APPROACHES TO THERAPY (A LECTURE)

M.Yu. Bobylova[1], I.V. Nekrasova[2], Ye.S. Ilyina[3], N.V. Kvaskova[4]

[1]Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow;
[2]Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow;
[3]Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
[4]Polyclinic Four, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

Myoclonus is a manifestation of many neurological diseases, by differing in etiology and pathogenesis. The high prevalence of myoclonus in children with cardinally different prognoses of diseases of not only the nervous system, but also other organs and systems causes to resume investigations into myoclonus as a syndrome, to specify its terminology and classification, to improve diagnostic criteria, and to optimize additional diagnostic schemes.

Key words: *physiological, essential, epileptic, and symptomatic myoclonus, epilepsy, inherited metabolic diseases, opsoclonus-myoclonus*

Введение

Миоклонус – кратковременные непроизвольные сокращения отдельных мышц или групп мышц туловища и конечностей [5]; единичный феномен. Серию миоклонусов называют *миоклонией* [25].

Негативный миоклонус – короткое отрывистое движение по типу вздрагивания вследствие внезапного прерывания мышечного тонуса. Термин «негативный миоклонус» употребляется в основном при обозначении отдельного типа эпилептических приступов. Согласно терминологии Международной антиэпилептической лиги (ILAE), негативный миоклонус – это прерывание тонической мышечной активности менее чем на 500 мс без признаков предшествующего миоклонуса [21], которое коррелирует с появлением эпилептиформной активности (диффузной или регионарной) на электроэнцефалографии (ЭЭГ).

По R.R. Young, B.T. Shahani (1986), *астериксис* – разновидность негативного миоклонуса неэпилептической природы. Он может вовлекать различные мышцы, такие как круговая мышца глаза, сгибатели шеи, сгибатели и разгибатели пальцев кисти или предплечья, разгибатели бедра. Данный вариант негативного миоклонуса наблюдается при синдроме Ангельмана, печеночных и почечных энцефалопатиях, легочной недостаточности, при некоторых синдромах, связанных с мальабсорбцией, и при токсических энцефалопатиях, часто сочетаясь со снижением уровня сознания, может возникать в период восстановления после общей анестезии, приема седативных препаратов [19].

Классификация

Будучи весьма распространенным у детей, миоклонус представляет собой один из самых загадочных

Таблица 1. *Клинические классификации миоклонуса*

Классификация	Типы миоклонуса
По этиологии	Физиологический Эссенциальный Эпилептический Симптоматический
По провокации	Спонтанный (без провокации) Рефлекторный (вспышка света, резкий звук, щипок) Кинетический (произвольное движение)
По распределению	Генерализованный Сегментарный Мультифокальный Фокальный
По локализации очага	Корковый Подкорковый Сегментарный (проприоспинальный) Периферический (фасцикуляции и фибрилляции)*
По ритму	Ритмичный Аритмичный

Примечание. ** – ряд исследователей относят фасцикуляции к миоклонусу, поскольку внешне они схожи. Однако следует помнить, что миоклонус возникает при очаге возбуждения в центральной нервной системе (коре, базальных ядрах или верхних сегментах спинного мозга), а фасцикуляции – вследствие поражения периферической нервной системы (корешков, сплетений, спинномозговых нервов). Фибрилляция – классический симптом денервации при периферическом параличе; представляет собой собственные сокращения отдельных мышечных волокон без связи с возбуждением нервной ткани. В англоязычной литературе фибрилляции называются не вполне корректным термином «полимиоклонус».*

синдромов в неврологии, поскольку его патогенез не вполне ясен. Изучение миоклонуса продолжается, в связи с чем происходит постоянный пересмотр классификаций. В настоящее время существует несколько десятков классификаций миоклонуса, некоторые из которых представлены в табл. 1.

Физиологический миоклонус

Физиологический миоклонус – непроизвольные вздрагивания, сопровождающие нормальную двигательную активность.

1. Миоклонус после физической нагрузки. Кратковременные сокращения мышц спинального происхождения, возникающие в результате повышенной возбудимости сегментарного двигательного аппарата.

2. Икота. Быстрое сокращение мышц диафрагмы и гортани, связанное с раздражением нижних отделов ствола, волокон блуждающего и диафрагмального нервов. Частая причина – переполнение желудка, но также возникает при поражении средостения, перикарда, интоксикациях, непосредственно при повреждениях нервов.

3. Миоклонус сна:

• при засыпании или пробуждении отмечаются короткие вздрагивания рук или ног, иногда всего туловища;

• доброкачественный миоклонус сна в младенчестве. Генерализованные или локализованные ритмические подергивания конечностей, которые могут возникать у детей с первого дня жизни и до 3 лет в виде коротких или более продолжительных вспышек, иногда с повторением в течение нескольких часов. Туловище и лицо не участвуют в движениях [1, 17].

4. Миоклонус при испуге. Легкий или массивный двусторонний миоклонус. Возникает как неожиданная реакция на внезапный сенсорный стимул (резкий окрик, вспышка света, неожиданное прикосновение). Является проявлением полисинаптического стартл-рефлекса, дуга которого замыкается на уровне четверохолмия. Чаще встречается у женщин, усиливается при волнении, депривации сна, эмоциональном напряжении. Сопровождается выраженными вегетативными симптомами – тахикардией, повышением артериального давления, кратковременным апноэ с последующей одышкой.

5. Доброкачественный неэпилептический миоклонус младенчества (синдром Феджермана). Обычно возникает у детей первого года жизни. Редкий тип пароксизмальных состояний неэпилептической природы, который проявляется типичной клинической картиной в виде кратковременных резких кивков или вздрагиваний. В неврологическом статусе важным признаком является отсутствие очаговой неврологической

симптоматики и нормальное психомоторное развитие у детей. Эпилептиформная активность на ЭЭГ в период пароксизма и в интериктальном периоде отсутствует [7]. Пароксизмы похожи на инфантильные спазмы при синдроме Веста. Характерно возникновение приступов в период бодрствования, чаще при волнении, страхе, иногда при дефекации и уринации, однако у 15 % пациентов они могут наблюдаться и во сне [18]. Пароксизмы обычно спонтанно прекращаются до 2 лет [13].

Эссенциальный миоклонус

1. Доброкачественная наследственная эссенциальная миоклония, или парамиоклония multiplex Фридрейха. Это редкое наследственное заболевание. Встречаются семейная форма с аутосомно-доминантным типом наследования, а также спорадические случаи. Заболевание дебютирует в возрасте от 2 до 64 лет. Проявляется неритмичными мультифокальными двусторонними миоклоническими подергиваниями, которые вовлекают мимические мышцы, мышцы шеи, верхних конечностей, туловища, иногда мышцы ног. Миоклонии в разных мышечных группах возникают асинхронно, усиливаются при движениях, волнении, могут быть подавлены волевым усилием, исчезают во сне. У некоторых больных наряду с миоклонией отмечаются умеренные проявления дистонии или эссенциального тремора. Других неврологических симптомов (в частности, атаксии, деменции, эпилептических приступов), а также изменений на ЭЭГ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга и при исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов не выявляется [2, 14, 23].

2. Эссенциальная миоклонус-дистония. Доброкачественное идиопатическое состояние; ген картирован на хромосоме 7q21–q31. Миоклонии наиболее часто затрагивают шею, туловище и верхние конечности, ноги поражаются реже. Примерно в 50 % случаев отмечается фокальная или сегментарная дистония (кривошея или писчий спазм). Часто могут отмечаться обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), депрессия, расстройства личности, панические атаки и алкоголизм. Появление симптомов, как правило, приходится на детский школьный и подростковый возраст, однако дебют возможен в интервале от 6 месяцев до 80 лет. Характерный признак – ослабление симптомов (особенно миоклонуса и, в меньшей степени, дистонии) в ответ на употребление алкоголя [20].

3. Семейный ночной миоклонус (описан C.P. Symonds в 1953 г., S. Lugaresi в 1965 г.). Повторные стереотипные движения возникают каждые 15–40 с в фазу non-REM сна. В 90 % случаях сочетается с синдромом беспокойных ног. Проявления уменьшаются на фоне приема бензодиазепиновых и дофаминергических препаратов.

4. Эссенциальный миоклонус мягкого неба. Ритмичные (частотой 2 раза в секунду) подергивания небной занавески и мышц глотки, сопровождающиеся характерным субъективным ощущением «щелчка» в ухе (одновременное сокращение *m. tensor veli palatini*).

Эпилептический миоклонус

1. Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества (впервые описана Ch. Dravet и M. Bureau в 1981 г.). Характеризуется короткими миоклоническими приступами у нормально развивающегося ребенка в возрасте от 4–6 месяцев до 3 лет. В ряде случаев провоцируется громкими звуками, прикосновениями, ритмической фотостимуляцией. Обычно приступы серийные, с учащением после пробуждения. На ЭЭГ – эпилептиформная активность в виде коротких разрядов генерализованной пик-волновой активности, которая регистрируется только в момент приступа, отсутствует в интериктальном периоде [16].

2. Ранняя миоклоническая энцефалопатия (синдром Айкарди). Дебют в первые 3 мес жизни ребенка, основной вид приступов – эпилептический миоклонус. Миоклонии короткие, одиночные или повторяющиеся, очень частые, почти непрерывные, носят хаотичный характер, переходят с одной части тела на другую. Возможно появление и генерализованного миоклонуса. Наряду с миоклониями могут отмечаться фокальные клонические приступы, а также тонические аксиальные спазмы. В неврологическом статусе – выраженная задержка психомоторного развития, мышечная гипотония. На ЭЭГ – паттерн вспышка–угнетение, возможны короткие диффузные разряды полиспайков. Наиболее распространенной причиной развития заболевания считаются наследственные болезни обмена (некетоновая гиперглицинемия, пропионовая ацидурия, метилмалоновая ацидемия, дефицит биотинидазы и т.д.). Структурные нарушения мозга встречаются редко [8].

3. Синдром Веста. Возрастзависимая эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста с дебютом на первом году жизни. Характеризуется приступами по типу инфантильных спазмов, гипсаритмией на ЭЭГ, задержкой психомоторного развития. Инфантильные спазмы часто представлены массивными миоклоническими и/или тоническими приступами [15].

4. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве). Связана с мутациями в генах натриевых каналов: 2q23 (*SCN1A*) и 5q34 (*GABRG2*). Дебют до 3 лет (чаще на первом году жизни). Первыми появляются альтернирующие гемиконвульсии или генерализованные приступы, которые в начале заболевания провоцируются лихорадкой. В последующем приступы приобретают афебрильный характер. Затем присо-

единяются миоклонические приступы (облигатный симптом заболевания), атипичные абсансы, сложные фокальные приступы. На ЭЭГ – замедление фоновой ритмики с частыми генерализованными комплексами полиспайк – медленная волна и 2-Гц спайк – медленная волна, а также мультирегионарная пик-волновая активность. В неврологическом статусе – до заболевания без особенностей, в развернутой стадии болезни – атаксия, гипотония, задержка речевого и интеллектуального развития [8].

5. Синдром Леннокса–Гасто. Детская эпилептическая энцефалопатия, дебют от 2 до 8 лет. Представляет собой комбинацию симптомов, включающую тонические судороги, миатонические падения, атипичные абсансы, моторные приступы, миоклонические, генерализованные судорожные приступы. В неврологическом статусе – двигательные, когнитивные и поведенческие нарушения отмечаются примерно у 60 % пациентов еще до начала приступов. На ЭЭГ – диффузные медленные комплексы пик–волна с частотой 2,5 Гц и менее, пробеги быстроволновой активности, замедление основного фона [22].

6. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе). Дебют эпилепсии от 1 до 5 лет. В начале заболевания – генерализованные тонико-клонические судороги, затем после 3–4 лет присоединяются миоклонические и миоклонически-астатические приступы, часто возникающие в проксимальных отделах конечностей, типичные абсансы. Характерна высокая частота приступов в течение суток. На ЭЭГ – короткие генерализованные разряды пик-полипик-волновой активности.

7. Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца). Идиопатическая генерализованная форма эпилепсии, дебют варьирует от 7 до 21 года. Манифестирует миоклониями, главным образом в плечевом поясе и руках при пробуждении. Миоклонии локализуются в конечностях, в частности характерны вздрагивания пальцев. Также бывают редкие генерализованные тонико-клонические судорожные приступы. Неврологический статус в норме. На ЭЭГ – короткие генерализованные разряды полиспайков и полипик-волновых комплексов.

8. Эпилепсия с миоклоническими абсансами (синдром Тассинари). Эпилепсия с типичными сложными абсансами, с массивным миоклоническим компонентом в мышцах плечевого пояса и рук. Характерна высокая частота приступов в течение суток. У части больных отмечаются легкие неврологические нарушения в виде когнитивных расстройств, анизорефлексии, атаксии. На ЭЭГ – высоко синхронизированные разряды комплексов пик–полипик–волна частотой 3 Гц [9].

9. Миоклония век с абсансами (синдром Дживонса). Абсансная форма эпилепсии, проявляющаяся кратковременным выключением сознания с заведением глазных яблок вверх и миоклонусом (трепетанием) век в сочетании с выраженной фотосенситивностью. Иногда могут возникать миоклонии в конечностях. Дебют от 2 до 6 лет. На ЭЭГ – генерализованная полипик-волновая активность частотой 3–5 Гц, выявляемая при ритмической фотостимуляции и при закрывании глаз.

10. Прогрессирующие формы эпилепсии с миоклонусом. Наследственно-дегенеративные заболевания центральной нервной системы. К ним относятся лизосомальные болезни накопления, нейрональный цероид-липофусциноз, сиалидозы, митохондриальные болезни (MERFF), болезнь Лафоры, болезнь Унферрихта–Лундборга, прогрессирующая миоклонус-эпилепсия с целиакией. При данных формах часто имеет место сочетание эпилептического и неэпилептического миоклонусов.

11. Epilepsia partialis continua, или эпилепсия Кожевникова. Особый вариант фокальной эпилепсии, характеризующийся сочетанием частых постоянных моторных джексоновских пароксизмов с фокальными миоклоническими подергиваниями. В неврологическом статусе больных наиболее часто наблюдаются гемипарезы. Чаще встречается у людей, переболевших клещевым энцефалитом, а также при энцефалите Кожевникова–Расмуссена, но может быть обусловлена и другими инфекционными заболеваниями головного мозга, а также опухолями, сосудистыми поражениями, фокальными кортикальными дисплазиями.

Симптоматический (вторичный) незпилептический миоклонус

1. При нейродегенерациях: спиноцеребеллярные атаксии, системные атрофии, дентаторубропаллидолюисова атрофия, кортикобазальные дегенерации, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви.

2. При болезнях накопления: лизосомные болезни (болезнь Гоше 2-го и 3-го типа, болезнь Тея–Сакса 4-го типа, болезнь Сандхоффа, болезнь Ниманна–Пика, тип С), сиалидоз 2-го типа, липидоз, нейрональный цероид-липофусциноз, целиакия, болезнь Галлервордена–Шпатца, болезнь Вильсона–Коновалова, болезнь Лафоры, дефицит биотинидазы.

3. При аутоиммунных заболеваниях:

• рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит;

• опсоклонус-миоклонус-синдром (ОМС) (синдром Кинсбурна – синдром «танцующих глаз», или миоклоническая энцефалопатия младенчества). Для него характерны саккадные движения глаз (непроизвольные, нерегулярные, конъюгированные, во всех направлениях, с нарушением фиксации), миоклонус действия с вовлечением лица, конечностей, пальцев,

туловища. Различают паранеопластический и параинфекционный ОМС. Паранеопластический ОМС у детей ассоциируется с нейробластомой или ганглионейробластомой, у взрослых он преимущественно связан с мелкоклеточным раком легких, опухолями молочной железы, матки, яичников, кожи и средостения. Параинфекционный ОМС появляется через 7–10 дней после перенесенной вирусной инфекции. Имеются сообщения о роли разных вирусов в этиологии ОМС: вируса Эпштейна–Барр, вируса полиомиелита [4, 18].

4. При инфекционных/параинфекционных заболеваниях: энцефалиты, подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь Крейтцфельдта–Якоба, стрептококковая инфекция.

5. При эндокринных нарушениях: гипертиреоз, сахарный диабет (гипогликемия), надпочечниковая недостаточность (электролитные нарушения), несахарный диабет (гипонатриемия).

6. При структурных поражениях головного мозга: инсульт, нейрохирургические операции, опухоли, черепно-мозговые травмы.

7. При энцефалопатиях:

• *метаболических:* почечная и печеночная недостаточность, поражения легких;

• *токсических:* отравления газами, металлами, органическими растворителями, пестицидами;

• *вызванных воздействием физических факторов:* постгипоксический синдром Ланса–Адамса, тепловой удар, электрошок, декомпрессия.

8. При приеме лекарств: антиконвульсанты (вальпроаты, карбамазепин, фенитоин, ламотриджин, вигабатрин), антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, блокаторы обратного захвата серотонина), антиастматические препараты, психостимуляторы (амфетамины, метилфенидат, кофеин), гепатотоксичные препараты, лекарства, угнетающие дыхательный центр, кортикостероиды, амиодарон, ацикловир, висмут, таллий, анестетики, опиаты, противоопухолевые средства, контрастные вещества, агонисты (леводопа) и антагонисты (нейролептики) дофамина.

9. При повреждениях спинного мозга: воспалительная миелопатия, цервикальный спондилез, опухоли, травма, ишемическая миелопатия.

Эпидемиология

Точно оценить распространенность миоклонуса трудно, поскольку он с разной частотой встречается в разных популяциях. Наиболее часто встречается вторичный, или симптоматический, миоклонус (72 % всех случаев), большая часть случаев приходится в основном на болезнь Альцгеймера [12].

Патогенез и патофизиология миоклонуса у детей

Механизм миоклонуса изучен недостаточно. Предполагается дисбаланс нейромедиаторов и их рецепторов (серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – 2, опиаты, глицин, дофамин), что приводит к снижению активности сенсомоторной коры, повышению чувствительности сенсорных систем, растормаживанию ствола мозга и дисфункции мозжечка.

Корковый миоклонус возникает, вероятно, при нарушении ингибирующего влияния сенсорной (постцентральной извилины) или моторной (прецентральной извилины) областей коры. Частое сочетание миоклонуса с эпилепсией предполагает, что у них есть общая причина. При патоморфологическом исследовании пациентов с корковым миоклонусом обнаружена грубая симметричная дегенерация клеток Пуркинье во всех дольках мозжечка [24]; объяснения этому факту пока нет.

Механизм *подкоркового миоклонуса* неизвестен. Очаг его находится в стволе или верхнем четверохолмии. Предположительно, нарушаются взаимодействия между сенсомоторной корой и подкорковыми структурами. Так называемые стартл-синдромы проявляются повышенной активностью нормальных стволовых связей, что снижает тормозные процессы в спинном мозге. Механизм стартл-синдромов связывают с мутацией рецептора нейромедиатора глицина.

Спинальный миоклонус возникает в верхних (шейных) сегментах спинного мозга в результате дисфункции сегментарных спинальных связей и дефицита тормозящего действия глицинергических связей. Дефицит витамина В12 приводит к распаду миелина с образованием вакуолей в грудном отделе спинного мозга. В результате происходит дегенерация нисходящих пирамидных ГАМКергических и восходящих сенсорных путей. Почти у 16 % пациентов с сирингомиелией (по данным МРТ) отмечается спинальный миоклонус и увеличение Н-рефлекса.

Периферический миоклонус развивается при поражении периферических нервов в результате уменьшения роли центрального торможения, которое приводит к патологически усиленной восприимчивости сенсорных спинальных центров.

Диагностика миоклонуса

При любой форме миоклонуса необходимо определить причину его возникновения и локализацию очага поражения, что важно для правильного подхода к лечению. Первый этап диагностики включает сбор анамнеза, оценку общего состояния, определение неврологического статуса:

• неврологический статус, наличие других гиперкинезов (дистония, тремор, атетоз, хорея) и неврологических симптомов (спастичность, атаксия);

• локализация миоклонуса (конечность, шея, спина, лицо, тело в целом);

• частота возникновения: миоклонии носят пароксизмальный или постоянный, стойкий характер;

• уменьшение или увеличение миоклонуса при движении;

• наличие миоклонуса во сне;

• провокация миоклонуса внезапным звуком, прикосновением;

• для исключения негативного миоклонуса ребенка просят поднять руки и подержать их на весу. Внезапное расслабление мышц приводит к падению рук;

• наличие опсоклонуса («танцующих» движений глаз);

• наличие эпилептических приступов в анамнезе и при осмотре.

На втором этапе диагностики необходимо установить характер миоклонуса с помощью дополнительных методов исследования. Электромиография (ЭМГ) – основной метод диагностики миоклонуса. Он выявляет продолжительность и частоту миоклоний, характер распределения по другим частям тела (как при проприоспинальном миоклонусе).

Полисомнография с одновременной записью ЭЭГ и ЭМГ увеличивает достоверность исследования для определения локализации поражения.

Вызванные потенциалы (ВП) – моторные и сенсорные – также характеризуют миоклонус. Моторные ВП локализуют поражение, сенсорные ВП идентифицируют кортикальный миоклонус с типичным замедлением волн.

Еще один метод – видео-ЭЭГ-мониторинг с одновременной записью электрокардиограммы (ЭКГ) и ЭМГ. На наш взгляд, важно проводить одновременную регистрацию ЭЭГ, ЭМГ и ЭКГ. Причем эта регистрация должна быть длительной по времени, чтобы зафиксировать миоклонус, и сопровождаться такими провокационными пробами, как фотостимуляция, гипервентиляция, произвольное движение и резкие звуковые раздражители, проведение пробы Барре.

Третий этап диагностики – установление этиологии миоклонуса. При этом необходимо:

• исключить отравления химическими и токсическими веществами, определить уровень электролитов и глюкозы в крови, оценить функции печени и почек;

• исследовать гормональный профиль;

• исключить болезни обмена (скрининг на наследственные болезни обмена), митохондриальные заболевания (анализ крови на лактат);

• исключить дегенеративные заболевания, для которых разработано специфическое лечение: болезнь Вильсона–Коновалова (анализ крови на церулоплазмин, секреция меди с мочой);

• исключить аутоиммунный процесс, вызванный стрептококковой инфекцией (кровь на антистрептолизин О), паранеопластический процесс (кровь на альфа-фетопротеин, неспецифическая энолаза);

• провести офтальмоскопию (кольцо Кайзера–Флейшера, частичная атрофия зрительных нервов, дегенерация сетчатки по типу «вишневой косточки», застойные диски зрительных нервов).

МРТ головного мозга позволяет выявить опухоли, кровоизлияния, мальформации и другие структурные поражения большого мозга, мозжечка и ствола. Особенно это важно при наличии очаговой симптоматики и подозрении на *epilepsia partialis continua* у ребенка.

Исключить инфекционный и параинфекционный миоклонус поможет люмбальная пункция с проведением макро- и микроскопического, цитологического и микробиологического исследования, а также определение уровня олигоклональных антител.

Часто выраженность симптомов эссенциального миоклонуса или миоклонус-дистонии снижается при приеме малых доз алкоголя. Этот факт полезен для диагностики, но неприемлем для лечения детей.

Четвертый этап диагностики – генетические исследования. Генетические анализы при миоклонусе могут диагностировать такие состояния, как миоклонус-дистония, болезнь Гентингтона, спиноцеребеллярная и дентаторубропаллидолюисова атрофии, миоклонус-эпилепсии.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при миоклонусе необходимо проводить с другими гиперкинезами: тремором, тиками, хореей.

• Акционное, постуральное или интенционное дрожание может ошибочно трактоваться как миоклонус. Синдромальный дифференциальный диагноз тремора и миоклонуса вызывает большие затруднения, например при дистонии (последняя часто сочетается с дрожанием или миоклонусом), миоритмии, сегментарном миоклонусе, некоторых вариантах коркового рефлекторного миоклонуса [3].

• При тиках в отличие от миоклоний больной может волевым усилием на несколько минут подавить гиперкинезы, обычно ценой быстро возрастающего внутреннего напряжения, которое, прорываясь, вызывает кратковременную «бурю» тиков. Тикам может предшествовать ощущение непреодолимого желания совершить движение, создающее впечатление произвольности тика. Как правило, тики стереотипны и возникают в строго определенных у данного больного частях тела. Каждый больной имеет свой индивидуальный «набор» тиков, который меняется во времени [6]. У больных с тиками нередко наблюдаются кратковременные или несколько более продолжительные отведения глаз в стороны или вверх. Они более стереотипны, чем хаотичные движения глаз, наблюдающиеся при опсоклонусе. Важно отличать тикоидные движения глазных яблок от ритмичных колебаний глазных яблок в вертикальной плоскости, сопровождающих тремор («миоклонии») мягкого неба [11].

• Хорея характеризуется непрерывным потоком быстрых хаотичных, нерегулярных во времени

и по амплитуде мультифокальных движений. Гиперкинез чаще всего вовлекает дистальные отделы конечностей, мимические мышцы, иногда мышцы глотки, гортани, туловища. Насильственные движения напоминают гримасничанье, кривляние, нарочитые ужимки, танцевальные движения [10].

• Фасцикуляции – от истиных миоклоний их поможет отличить ЭМГ. На ЭМГ фасцикуляции выглядят как широкие двухфазные или мультифазные потенциалы действия. Одновременное или последовательное сокращение множества двигательных единиц вызывает волнообразное сокращение мышц, известное как миокимия.

Лечение

Лечение неэпилептического миоклонуса проводят только в том случае, если он влияет на качество жизни, ограничивая дневную активность. Широкое признание для лекарственной терапии миоклонуса получили бензодиазепины и вальпроаты. Однако неоднократные двойные слепые рандомизированные исследования показали, что эти препараты не оказывают выраженного эффекта. Желательна монотерапия и постепенное титрование дозы. Выбор препарата зависит от результатов диагностического поиска, также необходимо учитывать побочные эффекты. Препараты выбора для лечения миоклонуса представлены в табл. 2.

Таблица 2. *Лечение миоклонуса*

Препарат	Вид миоклонуса	Механизм действия	Побочные реакции	Эффективная доза
Леветирацетам	Любой миоклонус (паранеопластический, негативный, спинальный), особенно корковый миоклонус постгипоксической этиологии: синдром Ланса–Адамса; постэнцефалитический миоклонус, прогрессирующие миоклонические эпилепсии, болезнь Крейтцфельдта–Якоба	Неизвестен	Астения, головная боль, сомнолентность, головокружение. Противопоказан при снижении функции почек, у пожилых	20–40 мг/сут. Титрование производят 1 раз в неделю
Бензодиазепины (клоназепам, фризиум)	Эссенциальный миоклонус, синдром Ланса–Адамса, подкорковый миоклонус действия, спинальный миоклонус, ОМС, вторичный миоклонус при столбняке и терапии опиатами	Неизвестен, предполагается ГАМК- и серотонинергическое подавление активности фокуса коры, таламуса, лимбической системы	Седация, головокружение, поведенческие изменения, привыкание. Противопоказания: острая открытоугольная глаукома, печеночная недостаточность, у детей – парадоксальное возбуждение. Побочные эффекты часто перекрывают положительный эффект	Взрослые: начальная доза 0,5 мг/сут с медленным повышением; средняя эффективная доза 4–10 мг/сут. Дети: начальная доза 0,1–0,3 мг/кг/сут; средняя эффективная доза 0,5 мг/кг/сут
Вальпроевая кислота	Корковый миоклонус, подкорковый миоклонус, ОМС, юношеская миоклоническая эпилепсия, другие виды миоклонуса	Неизвестен, вероятно, ГАМКергическое влияние	Идиосинкратическая гепатотоксичность (редко), панкреатит (редко), тошнота, рвота, прибавка в весе, увеличение аппетита, седация, тремор, алопеция. Противопоказания: нарушение функции печени, с осторожностью у детей до 2 лет (гепатотоксичность), тератогенность	Взрослые: начальная доза 15 мг/кг/сут; максимальная доза 60 мг/кг/сут до 4500 мг/сут. Дети: начальная доза 15 мг/кг/сут; максимальная доза 60 мг/кг/сут
Пирацетам	Постгипоксический миоклонус, прогрессирующие миоклонические эпилепсии, корковый миоклонус	Стимулирует умственную активность; влияет на ГАМК и моноаминергическую активность, повышает метаболизм аденозина, модулирует уровень ацетилхолина	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, тромбоцитопения, эйфория, мания. Противопоказания: снижение функции печени и почек. Примечание: не применяют в США	Взрослые: начальная доза 7,2 г/сут; терапевтическая доза 16–24 г/сут. Дети: начальная доза 80–130 мг/кг/сут; терапевтическая доза 400 мг/кг*

Продолжение табл. 2

Препарат	Вид миоклонуса	Механизм действия	Побочные реакции	Эффективная доза
Примидон	Корковый и подкорковый миоклонусы	Неизвестен	Атаксия, головокружение, возбуждение, нарушения сознания	Взрослые: начальная доза 25 мг/сут, медленное повышение на 25–50 мг в неделю; терапевтическая доза 500–750 мг/сут. Дети: нет данных
Ацетазоламид	Корковый миоклонус	Ингибирует карбоангидразу	Одышка, судороги, головокружение, анорексия, рвота, головная боль. Предупреждение: отслеживать уровень калия	Взрослые: начальная доза 8–30 мг/кг; терапевтическая доза 375–1000 мг/сут. Дети: нет данных
Зонисамид	Болезнь Лафоры и болезнь Унферрихта–Лундборга	Стабилизирует ионные каналы, уменьшает вольтажзависимые потоки, стабилизирует нейрональные мембраны и подавляет нейрональную гиперсинхронизацию	Головная боль, головокружение, возбуждение, анорексия, лабильность настроения, атаксия, тремор, сомнолентность, снижение потоотделения, гипертермия. С осторожностью применять при болезнях печени и почек; оказывает тератогенное действие	Взрослые: начальная доза 100 мг/сут, увеличение на 100 мг/сут каждые 2 нед; терапевтическая доза 200–300 мг/сут и 400–600 мг/сут у пациентов с прогрессирующей миоклонус-эпилепсией
Фенобарбитал	Спинальный миоклонус и миоклонус мягкого неба	ГАМКергическое влияние на центральную нервную систему, уменьшение порога возбудимости; антагонист глутамата	Седация, атаксия, головная боль, депрессия, тошнота, рвота, толерантность	Взрослые: средняя доза 60–200 мг/сут. Дети: средняя доза 3–6 мг/кг/сут
Ламотриджин	Миоклонус мягкого неба	Блокирует натриевые каналы	Токсический некроз кожи у детей. Примечания: несовместим с фолиевой кислотой, иногда усиливает миоклонус, увеличение дозы должно быть медленным во избежание побочных эффектов	Средняя: 200–400 мг/сут в 1–2 приема
5-гидрокситриптофан	Корковый, подкорковый, спинальный, постгипоксический (синдром Ланса–Адамса) миоклонусы, прогрессирующие миоклонус-эпилепсии, миоклонус мягкого неба	Является предшественником серотонина – одного из нейромедиаторов, дефицит которых приводит к миоклонусу	Снижение аппетита, диарея, рвота, колебания настроения. В сочетании с антидепрессантами – серотониновый синдром (усиление миоклонуса). В сочетании с леводопой более эффективен при миоклонусе, но чаще вызывает диспепсию	50–100 мг/сут (под контролем серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в моче доза может быть увеличена до 500 мг/сут)
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Корковый (постаноксический) миоклонус, подкорковый миоклонус действия	Блокирует обратный захват серотонина	Головная боль, астения, рвота, диарея, инсомния, нервозность	Золофт (разрешен с 6 лет): 25–50 мг/сут; другие препараты – в зависимости от формы выпуска

Окончание табл. 2

Препарат	Вид миоклонуса	Механизм действия	Побочные реакции	Эффективная доза
Циклодол	Миоклонус мягкого неба	Антагонист ацетилхолинергических рецепторов, ингибирует парасимпатическую систему	Сухость во рту, нарушения зрения, запор, тахикардия	Начальная доза 1 мг/сут; терапевтическая доза 6–80 мг/сут, прием каждые 12 ч
Мелатонин	Миоклонус сна	Индуцирует сон путем торможения ретикулярной формации	Головная боль, сонливость, рвота, диарея	3–5 мг/сут
Адренокортикотропный гормон, кортикостероиды, азатиоприн	ОМС у детей	Подавляя активность лимфоцитов и антител, препараты нормализуют баланс нейромедиаторов	Синдром Кушинга, задержка жидкости, кардиоваскулярные осложнения, язва желудка, остеопороз, инфекции, сахарный диабет, раннее закрытие зон роста, лейкопения, тромбоцитопения, тошнота, рвота	Адренокортикотропный гормон назначается внутримышечно в течение 2 мес, начиная с 2 раз в сутки, затем постепенно доза снижается
Внутривенные иммуноглобулины	Паранеопластический и идиопатический ОМС	Заместительная терапия белков плазмы для повышения содержания антител в крови до физиологического уровня	Головная боль, тошнота, рвота, диспепсия, артериальная гипо- или гипертензия, тахикардия, цианоз, одышка, аллергические реакции; редко – тяжелая гипотония, коллапс, потеря сознания, гипертермия, озноб, повышенное потоотделение, миалгии	1–2 г/кг/сут в течение 1 мес и более
Хемоденервация ботулотоксином типа А	Фокальный миоклонус, особенно гемифациальный спазм и небный миоклонус, иногда спинальный миоклонус	Хемоденервация мышцы с блокадой выброса ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе	Локальные: гематомы, боль в месте инъекции, преходящие нарушения походки и движения в течение 10 дней. Системные (у детей крайне редки): общая мышечная слабость, утомляемость, диплегия, диспепсия, недержание мочи, гриппоподобные реакции	Диспорт (разрешен с 2 лет): 12,5–70 Ед (4–10 Ед при небном миоклонусе); через 2 года отмечается улучшение у 96 % пациентов

Примечание. ** – для лечения ОМС доза недостаточная. Хирургическое лечение миоклонуса: декомпрессия периферических поражений при периферических миоклонусах, спинальном миоклонусе, стимуляция таламуса при миоклонус-дистонии, резекция опухоли при ОМС.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. В 2 т. Под ред. А.А. Скоромца, пер. с англ. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. Т. 2. С. 767.
2. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2 т. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во «Медицина», 2005. Т. 2. С. 139.
3. Голубев В.Л. Тремор (клиника, синдромология и терапия). Укр неврол журн 2012;3:20–7.
4. Ильина Е.С., Бобылова М.Ю. Энцефалопатия Кинсбурна, или синдром опсоклонуса-миоклонуса в детском возрасте. Лечащий врач 2006;5:36–8.
5. Котов С.В. Основы клинической неврологии. Клиническая нейроанатомия, клиническая нейрофизиология, топическая диагностика заболеваний нервной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 414.
6. Левин О.С., Московцева Ж.М. Современные подходы к диагностике и лечению тиков. Диагностика и лечение экстрапирамидных заболеваний. Под ред. В.Н. Штока. М., 2000. С. 110–23.

7. Миронов М.Б., Ноговицын В.Ю., Абрамов М.О. и др. Синдром Феджермана (доброкачественный неэпилептический миоклонус младенчества). Клинические случаи. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2013;5(2):42–6.
8. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 111, 142–4.
9. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б, Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. М., 2008. С. 50, 101–10.
10. Петелин Л.С. Экстрапирамидные гиперкинезы. М.: Медицина, 1970. 260 с.
11. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства: Классификация, терминология, диагностика, лечение. Руководство для врачей. Москва.: Медицинское информационное агентство, 2002. С. 142–8.
12. Caviness J.N., Alving L.I., Maraganore D.M. et al. The incidence and prevalence of myoclonus in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc 1999;74(6):565–9.
13. Coulter D.L., Allen R.J. Benign neonatal sleep myoclonus. Arch Neurol 1982;39(3):191–2.
14. Deuschl G., Mischke G., Schenck E. et al. Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. Brain 1990;113 (Pt 6):1645–72.
15. Dulac O. Ballaban-Gil K.R., Moshe S.L. West syndrome. http://www.ilae.org/visitors/centre/ctf/west_syndrome.cfm.
16. Dravet C., Bureau M. Epileptic syndromes in infancy. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd ed. J. Roger, M. Bureau, C. Dravet et al. (eds.). London: John Libbey Ltd., 2002. Pp. 69–79.
17. Egger J., Grossmann G., Auchterlonie I.A. Benign sleep myoclonus in infancy mistaken for epilepsy BMJ 2003;326(7396):975–6.
18. Fejerman N., Caraballo R. Appendix to “Shuddering and benign myoclonus of early infancy” (Pachatz C., Fusco L., Vigevano F.). In: Epilepsy and movement disorders. R. Guerrini, S. Aicardi, F. Andermann, M. Hallet (eds.). Cambridge: University Press, 2002. Pp.343–51.
19. Fernandez-Alvarez E., Aicardi J. Movement disorders in children. ICNA, 2001. Pp. 171–5.
20. GeneReviews™ [Internet]. Myoclonus-Dystonia Deborah Raymond, MS and Laurie Ozelius, PhD. Initial Posting: May 21, 2003; Last Update: January 26, 2012. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1414/.
21. International League Against Epilepsy – ILAE. http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/glossary.cfm.
22. Lennox W.G., Davis J.P. Clinical correlates of the fast and the slow spikes-wave electroencephalogram. Pediatrics 1950;5(4): 626–44.
23. Quinn N.P. Essential myoclonus and myoclonic dystonia. Mov Disord 1996;11(2):119–24.
24. Tijssen M.A., Shiang R., van Deuteco J. et al. Molecular genetic reevaluation of the Dutch hyperekplexia family. Arch Neurol 1995;52(6):578–82.
25. We move. Myoclonus. http://www.wemove.org/myo/.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ IX 2 2014

Применение зонисамида (Зонегран) в лечении эпилепсии: акцент на монотерапию фокальных приступов (обзор зарубежной литературы)

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва

Контакты: *Ольга Анатольевна Пылаева olgapylaeva@yandex.ru*

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии. Представлен обзор современной литературы, посвященный эффективности и безопасности нового антиэпилептического препарата зонисамид (Зонегран®) в лечении эпилепсии. Описаны механизм действия, особенности фармакокинетики, эффективность и переносимость зонисамида при резистентной фокальной эпилепсии. Авторы акцентируют внимание на современных исследованиях применения зонисамида в монотерапии.

Ключевые слова: *эпилепсия, зонисамид, фокальные приступы, монотерапия, эффективность, переносимость*

USE OF ZONISAMIDE (ZONEGRAN) IN THE TREATMENT OF EPILEPSY: EMPHASIS ON MONOTHERAPY OF FOCAL SEIZURES (A REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin

Saint Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

Despite a considerable advance made in epileptology, resistant epilepsies are about 30 % among all epilepsy types. The paper reviews the current literature dealing with the efficacy and safety of the new antiepileptic drug zonisamide (Zonegran) in the treatment of epilepsy. It describes the mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of zonisamide in resistant epilepsy. The authors focus their attention on recent trials of zonisamide used in monotherapy.

Key words: *epilepsy, zonisamide, focal seizures, monotherapy, efficacy, tolerability*

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами [40]. По данным P. Kwan и M.J. Brodie (2000, 2006), не менее чем у 30 % пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии [28–30]. В этих случаях один из подходов – рациональные комбинации существующих антиэпилептических препаратов (АЭП) с супрааддитивным и синергичным эффектами [30]. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии [13]. Однако всегда сохраняется надежда как на успех нейрохирургического лечения, так и на синтез новых АЭП.

Зонисамид (Зонегран®, ООО «Эйсай») – новый АЭП широкого спектра терапевтического действия со множественным механизмом действия, хорошей переносимостью и более простым режимом дозирования по сравнению со многими другими АЭП. Зонисамид был синтезирован в 70-е годы прошлого века в научно-исследовательской лаборатории Dainippon Pharmaceutical Company (г. Осака, Япония) [38]. После того как в экспериментальных исследованиях были установлены противосудорожные свойства зонисамида, препарат впервые (с 1989 г.) стал применяться в Японии (лицензирован под торговым названием Excegran), где он зарегистрирован как препарат для дополнительной терапии или монотерапии фокальных и генерализованных приступов у взрослых и детей. В США зонисамид зарегистрирован в 2000 г., в Европе – в 2005 г. как препарат для дополнительной терапии фокальных приступов у взрослых пациентов с вторичной генерализацией или без нее.

Таким образом, к настоящему времени накоплен более чем 25-летний опыт широкого применения этого препарата у больных эпилепсией во всем мире (клинический опыт составляет > 2 млн пациенто-лет) [10, 44].

В настоящее время определены многочисленные преимущества зонисамида, создающие стабильный фундамент для его применения в монотерапии: длительный период полувыведения, возможность приема препарата 1 раз в день, отсутствие индуцирующего

влияния на ферменты печени и широкий спектр действия [2]. В настоящее время в странах Европы и Азии зонисамид разрешен к применению в монотерапии и добавочной терапии у детей и взрослых при фокальных и генерализованных формах эпилепсии. В России Зонегран® разрешен к применению как препарат для дополнительной терапии при фокальных эпилептических приступах с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 18 лет; а с марта 2014 г. разрешен и для применения в монотерапии фокальных приступов у пациентов с 18 лет.

В более раннем обзоре зарубежной литературы мы рассматривали преимущественно вопросы эффективности и переносимости зонисамида в качестве препарата для дополнительной терапии различных форм эпилепсии и других коморбидных состояний [1]. В рамках данного обзора сделан акцент на исследования, в которых зонисамид применялся в монотерапии фокальных приступов (у всех пациентов или в некоторых группах участвующих в исследовании пациентов).

Механизм действия

В структурном отношении зонисамид (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) отличается от других АЭП. Зонисамид – синтетическое производное сульфонамида (бензисоксазола) с противосудорожными свойствами – имеет многокомпонентный механизм действия [4]. Первоначально предполагалось, что сульфомаиловая группа зонисамида подавляет возникновение эпилептических приступов при помощи того же механизма, который лежит в основе действия другого производного сульфонамида – ацетазоламида – посредством ингибирования карбоангидразы. Однако это, по-видимому, не основной механизм действия зонисамида, так как по сравнению с ацетазоламидом требуется применение значительно более высоких доз зонисамида для достижения эффекта ингибирования карбоангидразы *in vivo*. Зонисамид является достаточно слабым ингибитором карбоангидразы, и антиэпилептический эффект этого механизма действия препарата не доказан [7, 32].

Исследования в культурах нейронов показали, что зонисамид ингибирует ионные каналы нескольких типов: блокирует стойкие повторяющиеся высокочастотные разряды вольтаж-зависимых натриевых каналов (изменяя пороговое значение для быстрой инактивации каналов этого типа) и уменьшает ионные потоки через низкопороговые кальциевые каналы Т-типа (не оказывая влияния на кальциевые каналы L-типа), таким образом препятствуя распространению эпилептических разрядов в нейронах [3, 31, 32]. В связи с этим препарат обладает свойством блокирования как натриевых, так и кальциевых каналов. Этот двойной механизм воздействия на ионные каналы может объяснить его эффективность в некоторых резистентных к терапии случаях [15]. Исследования на животных позволяют предположить участие зонисамида в ГАМКергических и глутаматергических процессах (влияние зонисамида на переносчики гамма-аминомасляной кислоты и повышение ее концентрации на уровне синапсов) [42]; препарат усиливает высвобождение гамма-аминомасляной кислоты и подавляет высвобождение глутамата – одного из основных возбуждающих медиаторов. Зонисамид также влияет на нейротрансмиссию нейроаминов: изменяет метаболизм дофамина, серотонина и ацетилхолина; обладает серотонинергическим и дофаминергическим действием; свойством ингибирования моноаминоксидазы В [14]. Участие этих механизмов в антиэпилептическом действии зонисамида точно не доказано [7, 19], однако эти механизмы могут объяснять эффективность зонисамида при других заболеваниях нервной системы. Известно нейропротекторное действие зонисамида – препарат обладает защитными свойствами против воздействия свободных радикалов [7, 22, 27, 40]. Потенциальное нейропротекторное действие зонисамида может предотвращать гибель нейронов в результате рецидивирующих приступов в эксперименте[7].

По мнению V. Biton (2004, 2007) и других авторов, зонисамид обладает широкой комбинацией комплементарных механизмов действия, что дает ему преимущества перед другими АЭП [7, 8].

Фармакокинетика

По мнению многих авторов, зонисамид обладает линейной и благоприятной фармакокинетикой [4, 16]. Препарат быстро и полностью абсорбируется и имеет высокую биодоступность при пероральном приеме [40]. Зонисамид имеет длительный период полувыведения (63–69 ч у здоровых добровольцев), что позволяет принимать препарат 2 или даже 1 раз в день [4]; а возможность однократного приема в сутки удобна для пациентов, что позволяет существенно улучшить комплаентность терапии (правильное выполнение назначений врача). В подавляющем большинстве случаев возможен однократный прием зонисамида в поддерживающей дозе 200–400 мг. В режиме монотерапии Зонегран применяется один раз в сутки, при назначении его в качестве дополнительной терапии возможен переход на однократный режим после периода титрации.

Препарат связывается с белками плазмы на 40 % (этот показатель меньше, чем у многих других АЭП). Следовательно, он не оказывает влияния на концентрацию других АЭП, имеющих высокий процент связывания с белками плазмы (не вытесняет их из связей с белками) [16].

Хотя метаболизм зонисамида осуществляется с помощью ферментов цитохрома Р450, препарат не ин-

дуцирует собственный метаболизм и ферменты печени, что является важным преимуществом, так как снижает риск лекарственных взаимодействий при политерапии в отличие от старых АЭП, вступающих в многочисленные лекарственные взаимодействия [44].

Зонисамид выпускается в капсулах по 25, 50 и 100 мг. Средние дозы у взрослых составляют 200–400 мг/сут [1, 4].

Эффективность зонисамида в лечении эпилепсии в политерапии

Результаты клинических исследований демонстрируют эффективность зонисамида при широком спектре эпилептических приступов, прежде всего при фокальных приступах разных видов, в том числе резистентных к терапии [21, 33]. Эффективный контроль фокальных эпилептических приступов (снижение частоты приступов более чем на 50 %) достигается при применении зонисамида в дозах ≥ 300 мг в день [4], доля респондеров в 4 опорных клинических исследованиях у пациентов с резистентными фокальными эпилептическими приступами варьировала от 28 до 47 % для всех типов приступов [6].

D.W. Chadwick и A.G. Marson (2002) суммировали данные об эффективности зонисамида в дополнительной терапии резистентной фокальной эпилепсии. Авторы провели поиск в Кокрановских регистрах: Cochrane Epilepsy Group trial register (14/12/01) и Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library, 2001, Issue 4). Проанализированы данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований дополнительной терапии зонисамидом при резистентной фокальной эпилепсии. В обзор включено 3 исследования (499 пациентов). Общее отношение шансов (ОШ) для 50 % редукции частоты приступов по сравнению с плацебо составило 2,07 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,36–3,15) при приеме зонисамида в дозе 400 мг/сут. При длительности периода лечения 12 нед в 3 исследованиях ОШ по сравнению с плацебо составило 2,72 (95 % ДИ 1,74–4,25). Достоверная связь с приемом зонисамида (99 % ДИ) была обнаружена для следующих побочных эффектов: атаксия – 3,94 (1,23–12,57), сонливость – 2,11 (1,11–3,98), ажитация – 3,52 (1,26–9,68), ажитация и раздражительность – 2,43 (1,04–5,66), анорексия – 2,98 (1,38–6,42) [12].

По данным обзоров M.J. Brodie (2004, 2006), 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (продолжительностью ≤ 6 мес) в США и Европе (в целом включавшие 848 пациентов) продемонстрировали, что зонисамид в дозе ≥ 300 мг в день эффективен при лечении резистентных фокальных эпилептических приступов у взрослых. В опорном европейском исследовании зонисамид в дозе 500 мг в день имел достоверные преимущества перед плацебо по уменьшению частоты сложных фокальных эпилептических приступов (до 51 % и до 16 % соответственно), фокальных эпилептических приступов всех типов и всех типов эпилептических приступов в целом; выявлена зависимость терапевтического эффекта от дозы в спектре терапевтических доз 100–500 мг в день. Поддерживающие исследования подтвердили достоверное уменьшение средней частоты приступов (до 41 %) и увеличение доли респондеров (35–42 %) по сравнению с плацебо при приеме зонисамида в дозе 400–600 мг в день, что позволило 20–27 % пациентов достигнуть ≥ 75 % редукции частоты приступов.

Объединенный анализ данных 4 плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал отличную переносимость и профиль безопасности препарата; нежелательные явления были в целом легко или умеренно выражены и редко приводили к отмене терапии, а частота серьезных нежелательных явлений существенно не отличалась от плацебо [9–11].

Y. Lu et al. (2011) провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (продолжительность терапии составила > 16 нед) с участием пациентов (n = 104) с резистентными фокальными приступами, которые были рандомизированы для приема зонисамида или плацебо; исследование завершили 102 пациента. Эффективность зонисамида была достоверно выше по сравнению с плацебо (55,8 % против 36,0 %, $p < 0,05$), выраженный терапевтический эффект получен в 55,2 % (16 из 29 пациентов) случаев в группе, получавшей зонисамид в дозе 300 мг/сут, и 56,5 % (13 из 23 пациентов) в группе, получавшей 400 мг/сут. Зонисамид продемонстрировал сходную эффективность в дозе 300 и 400 мг/сут ($p > 0,05$). Кроме того, выявлена сходная эффективность зонисамида при сложных фокальных, простых фокальных и вторично-генерализованных приступах. Отмечена хорошая переносимость лечения; отсутствовали различия по частоте побочных эффектов в группах, получавших зонисамид и плацебо. Среди нежелательных явлений только частота пищеварительных нарушений была немного выше в группе зонисамида по сравнению с группой плацебо (32,5 % против 30,2 %, $p < 0,05$) [33].

В проспективном многоцентровом неинтервенционном наблюдательном исследовании C. Helmstaedter et al. (2011) у пациентов (n = 207) с фокальными приступами на фоне применения зонисамида в дозе 244,8 ± 108 мг/сут к концу исследования (через 4 мес после начала терапии зонисамидом) частота приступов снизилась с 8,8 ± 19,2 (в течение 8 нед до начала терапии) до 3,6 ± 9,1 (в течение 8 нед перед окончанием исследования). В целом у 79 % пациентов получен ответ на терапию с уменьшением частоты приступов

на 50 % и более; у 34 % пациентов была достигнута ремиссия [21].

Несмотря на то что первоначально зонисамид был зарегистрирован в странах Евросоюза для лечения резистентных к терапии фокальных приступов у взрослых пациентов, этот препарат прошел масштабные исследования и тщательную оценку в пре- и постмаркетинговых двойных слепых и открытых исследованиях, и показания к его применению значительно расширились, включая и монотерапию [23]. Зонисамид не изучался в США как препарат для монотерапии, однако в процессе исследований длительной терапии некоторые пациенты смогли отменить другие АЭП и с успехом перешли на монотерапию зонисамидом [15]. В Японии зонисамид может назначаться в качестве препарата первого выбора независимо от возраста пациента [22].

По данным S. Ohtahara (2004, 2006), при проведении анализа объединенных данных контролируемых и открытых исследований у пациентов с фокальными эпилептическими приступами терапевтический ответ на зонисамид получен в 51–57 % случаев (уменьшение частоты приступов на 50 % и более по сравнению с исходным уровнем); однако доля пациентов, ответивших на терапию, была еще выше, если зонисамид назначался в виде монотерапии [35, 36].

Данные постмаркетинговых исследований, проведенных в рамках фармаконадзора, и данные 10-летнего клинического наблюдения также подтвердили целесообразность применения, эффективность и безопасность зонисамида в монотерапии [38].

В литературе представлен целый ряд ретроспективных исследований историй болезни для оценки эффективности и безопасности терапии зонисамидом [24, 26, 34, 43]. S.P. Park et al. (2007) подтвердили, что монотерапия зонисамидом эффективна при широком спектре эпилептических приступов. Кроме того, за последние 25 лет проведено множество открытых проспективных исследований монотерапии зонисамидом [37].

Эффективность зонисамида в монотерапии фокальных приступов

Зонисамид эффективно уменьшает частоту фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее как в дополнительной терапии, так и в монотерапии [16].

В наиболее раннем открытом исследовании T. Fujii et al. (1989) участвовали взрослые пациенты (n = 25) с фокальными приступами (в рамках криптогенной фокальной эпилепсии), ранее не получавшие лечения. Зонегран применяли в дозе 8 мг/кг/сут, длительность лечения составила 12 мес, у 68 % пациентов была достигнута ремиссия фокальных приступов [17].

A.A. Wilfong (2005) провел анализ историй болезни для оценки эффективности и безопасности зонисамида в монотерапии пациентов, включая молодых взрослых, находящихся под наблюдением в Blue Bird Circle Clinic for Pediatric Neurology. Эффективность оценивали на основании дневников приступов и субъективной оценки пациентов. Безопасность и переносимость оценивали на основании нежелательных явлений. В исследование были включены пациенты (n = 131) в возрасте до 21,8 года с широким спектром эпилептических приступов. В целом у 101 (77,1 %) пациента была достигнута редукция частоты приступов на 50 % и более, включая пациентов (n = 39), у которых была достигнута ремиссия. Монотерапия зонисамидом хорошо переносилась, только у 3 (2,3 %) пациентов препарат был отменен в связи с появлением нежелательных явлений. Результаты этого исследования подтверждают данные открытых японских исследований, отмечающих эффективность и хорошую переносимость монотерапии зонисамидом [43].

Исследование T. Yamauchi и H. Aikawa (2004) основано на результатах длительного проспективного постмаркетингового опроса и данных о применении зонисамида в Saitama Medical College, Department of Neuropsychiatry. Данные были получены при опросе отдельных врачей и 23 исследуемых групп в Японии и включали информацию об эффективности зонисамида у 1631 пациента. Зонисамид был высокоэффективен в лечении фокальных эпилептических приступов, при этом у 70 % пациентов было отмечено значительное улучшение – на 50 % и более. Зонисамид применялся как в монотерапии, так и в комбинации с другими АЭП. Однако более высокие результаты лечения были достигнуты при монотерапии зонисамидом по сравнению с политерапией, включавшей данный препарат. Результаты исследования показали, что зонисамид высокоэффективен в лечении фокальных приступов, эффективность препарата не снижается при длительном применении [45].

Наибольшее значение имеет масштабное исследование, проведенное M. Baulac et al. (2012). В рандомизированном двойном слепом параллельногрупповом исследовании III фазы по установлению не меньшей эффективности M. Baulac et al. проводили сравнение эффективности и переносимости инициальной монотерапии зонисамидом (при приеме 1 раз в сутки) и карбамазепином пролонгированного действия (при приеме 2 раза в сутки) у пациентов в возрасте 18–75 лет с впервые диагностированной фокальной эпилепсией. Набор пациентов в исследование был проведен в 120 центрах по лечению эпилепсии в Европе, Азии и Австралии. Минимальная общая длительность терапии составила 1 год. В исследовании использовали гибкий режим дозирования препарата,

наиболее удобный и приемлемый в клинической практике [5].

Критерии включения определяли участие в исследовании взрослых пациентов с недавно диагностированными и непровоцируемыми эпилептическими приступами. В исследование были включены только те пациенты, у которых было зарегистрировано не менее 2 фокальных приступов (со вторичной генерализацией или без нее) или генерализованных тонико-клонических приступов без четкого фокального начала в предшествующие началу исследования 12 мес (и не менее 1 приступа – в предшествующие 3 мес). Включенные в исследование пациенты ранее не получали АЭП или могли получать лечение одним из АЭП не более 2 нед. У пациентов, ранее получавших АЭП, эти препараты были отменены до рандомизации или при необходимости (если более быстрая отмена снижала безопасность терапии) в первые 2 нед после рандомизации. Пациенты, получавшие АЭП (кроме Зонеграна) в другие периоды исследования, были исключены из анализа популяции пациентов, получающих лечение по протоколу. Всем пациентам проводилось электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование и магнитно-резонансная или компьютерная томография (за 12 мес до исследования) для исключения прогрессирующего поражения нервной системы. К критериям исключения относили признаки идиопатической генерализованной эпилепсии (на основании клинического анамнеза, характера приступов и результатов ЭЭГ), наличие в анамнезе клинически значимого или неконтролируемого в настоящее время медицинского состояния, которое могло бы повлиять на участие в исследовании (например, психическое заболевание, заболевания почек или печени, неконтролируемая гипертензия), и предшествующее лечение карбамазепином или зонисамидом. В исследование не были включены беременные и кормящие женщины, а также женщины, не использовавшие достаточно эффективную форму контрацепции. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Все пациенты (n = 583) были рандомизированы в группы монотерапии зонисамидом (n = 282) или карбамазепином (n = 301). Стартовая доза составила: для зонисамида – 100 мг/сут однократно, для карбамазепина – 200 мг/сут в 2 приема, с последующим титрованием до 300 мг/сут или 600 мг/сут соответственно. Далее пациенты переходили к 26–78-недельному периоду гибкого дозирования (200–500 мг/сут или 400–1200 мг/сут, в соответствии с ответом на лечение и переносимостью). При отсутствии приступов на протяжении 26 нед пациенты переходили к 26-недельной фазе поддерживающего лечения. Первичной конечной точкой была доля пациентов с достигнутой ремиссией на протяжении 26 нед или более.

Вторичными конечными точками были доля пациентов с отсутствием приступов в течение по меньшей мере 52 нед, время до начала 26-недельного и 52-недельного периодов отсутствия приступов, а также время до отмены препарата из-за отсутствия эффективности или из-за нежелательного явления.

Безопасность и переносимость оценивали по частоте возникновения на фоне лечения нежелательных явлений, включая серьезные побочные эффекты, изменениям клинико-лабораторных, физикальных показателей и данных неврологических обследований; показателям жизненно важных функций (например, артериального давления, частоты пульса, температуры тела), а также электрокардиограммы.

Популяция всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat (ITT)) и популяция «оценка безопасности» включали всех больных, получивших после рандомизации по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата. Популяция пациентов, получивших лечение согласно протоколу, включала больных с высокой комплаентностью терапии, завершивших исследование без отклонения от протокола и включенных в анализ эффективности.

У 456 (78,2 %) из 583 пациентов, включенных в исследование, был проведен анализ первичной конечной точки (популяция больных, получивших лечение согласно протоколу: в группе зонисамида – 223, в группе карбамазепина – 233). У 177 (79,4 %) из 223 пациентов в группе зонисамида и у 195 (83,7 %) из 233 пациентов в группе карбамазепина была достигнута ремиссия на протяжении 26 нед и более. Относительное различие между препаратами составило 5,4 % (от –14,7 до 3,7 %). Нижний предел 95 % ДИ (–14,7 %) был выше относительного предела (–20 %), указанного в руководстве ILAE для исследований монотерапии при эпилепсии.

Таким образом, относительная разница между 2 видами терапии составляет 14,7 %, что ниже 20 % порога, установленного ILAE для исследований не меньшей эффективности. Несмотря на кажущиеся различия между показателями эффективности зонисамида и карбамазепина (79,4 % и 83,7 %), по относительным различиям, установленным ILAE, эти 2 режима терапии одинаково эффективны.

Доля пациентов с отсутствием приступов на протяжении 52 нед составила 67,6 % (146 из 216 пациентов) в группе зонисамида в сравнении с 74,7 % (171 из 229 пациентов) в группе карбамазепина. Абсолютное скорригированное различие между препаратами составило –7,9 % (95 % ДИ от –17,2 до 1,5). Результаты в ITT-популяции подтверждают результаты, полученные в популяции пациентов, принимавших лечение согласно протоколу. Доля пациентов без приступов на протяжении 52 нед составила 55,9 % (157 из 281 пациентов) в группе зонисамида в сравне-

нии с 62,3 % (187 из 300 пациентов) в группе карбамазепина, а абсолютное различие между группами составило –7,7 % (95 % ДИ от –16,1 до 0,7).

В популяции пациентов, получивших лечение согласно протоколу, медиана времени до ремиссии приступов длительностью 26 нед составила 204 дня в обеих группах лечения (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,75–1,14). Медиана времени до ремиссии приступов длительностью 52 нед составила 381 день в обеих группах (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,70–1,11). Результаты в ITT-популяции существенно не различались. Медиана времени до наступления отсутствия приступов длительностью 26 нед составила 205 дней в группе зонисамида и 204 дня в группе карбамазепина (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,75–1,11), медиана времени до наступления ремиссии длительностью 52 нед составила 382 и 381 день соответственно (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,67–1,04). Логарифмический ранговый тест не выявил значимых различий между группами.

Частота нежелательных явлений составила 60 % в группе зонисамида и 62 % в группе карбамазепина. Частота серьезных нежелательных явлений: 5 % и 6 % соответственно (статистически недостоверно). Частота нежелательных явлений, которые привели к преждевременной отмене терапии: 11 % и 12 % соответственно (статистически недостоверно).

Результаты исследования показали, что зонисамид не менее эффективен по сравнению с карбамазепином с контролируемым высвобождением (с учетом того, что карбамазепин является наиболее общепризнанным препаратом сравнения монотерапии у пациентов с впервые диагностированными фокальными приступами) и может применяться в качестве инициальной монотерапии у пациентов с впервые диагностированной фокальной эпилепсией [5].

Важно отметить, что в рекомендациях ILAE (2013) зонисамид (наряду с леветирацетамом, карбамазепином и фенитоином) в настоящее время отнесен к уровню доказательности А по эффективности в монотерапии фокальных приступов [20].

Оценка эффективности в исследованиях длительной монотерапии зонисамидом

Результаты исследований показывают сохранение эффективности и хорошую переносимость длительной монотерапии зонисамидом [25].

W.A. Tosches, J. Tisdell (2006) изучали эффективность и безопасность длительной терапии зонисамидом в качестве монотерапии или дополнительной терапии при эпилепсии. Проведен ретроспективный анализ данных, полученных при исследовании 112 взрослых пациентов, получавших зонисамид; 90 пациентов ($n = 45$ – монотерапия, $n = 45$ – дополнительная терапия) получали зонисамид как минимум на протяжении 3 мес. Эти 90 пациентов были включены в анализ эффективности, и все 112 пациентов были включены в анализ безопасности. Средняя продолжительность лечения составила 24,3 мес (3–46 мес), средняя доза зонисамида – 324 мг в день. У 38 (42 %) из 90 пациентов ($n = 25$ – монотерапия, $n = 13$ – дополнительная терапия) была достигнута ремиссия, и еще у 26 (29 %) пациентов ($n = 9$ – монотерапия, $n = 17$ – дополнительная терапия) достигнута 50 % редукция частоты приступов при последнем катамнестическом визите. У 30 (27 %) из 112 пациентов отмечены легкие или умеренно выраженные нежелательные явления, такие как снижение веса (5,4 %), усталость (4,5 %) и седативный эффект (2,7 %). Таким образом, исследование показало безопасность и хорошую переносимость длительной терапии зонисамидом в качестве монотерапии или дополнительной терапии [41].

G. Zaccara, L.M. Specchio (2009) представили обзор эффективности и переносимости длительной терапии зонисамидом. В анализ включены данные, полученные в 9 открытых исследованиях применения зонисамида в качестве дополнительной терапии или монотерапии эпилепсии продолжительностью не менее 6 мес. Доля пациентов, продолжавших терапию зонисамидом после 1 года лечения, варьировала от 45 до 65 %. Доля пациентов, достигших редукции приступов на 50 % и более по сравнению с исходным уровнем, варьировала от 37 до 65 %. При фармакорезистентной эпилепсии доля пациентов, достигших 6-месячной ремиссии, составила 9 %. Доля пациентов, отменивших препарат в связи с развитием нежелательных явлений, варьировала от 4 до 24 %. Сонливость и головокружение были наиболее распространенными нежелательными явлениями. Таким образом, анализ исследований длительной терапии продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость зонисамида при длительном применении [46].

K. Fukushima и M. Seino (2006) анализировали истории болезни пациентов ($n = 77$), получающих зонисамид в монотерапии на протяжении 6–180 мес (май 1985 г. – декабрь 2003 г.). У 49 (64 %) пациентов была достигнута редукция частоты приступов на 50 % и более, у 38 (49 %) частота приступов уменьшилась на 75 % и более, у 18 (24 %) пациентов достигнута ремиссия – длительность катамнестического наблюдения составила от 6 до 180 (в среднем – 80,6 ± 43,6) мес, 38 (49 %) пациентов продолжали получать зонисамид в монотерапии в декабре 2003 г. Доля пациентов с редукцией приступов на 75 % и более составила: 56 % – у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией и 48 % – у пациентов, которые перешли на монотерапию зонисамидом в связи с неэффективностью или плохой переносимостью предшествующих АЭП; в том числе 60 % у пациентов с фокальной эпилепсией и 50 % у взрослых пациентов. Авторами

был сделан вывод, что эффективность зонисамида в процессе длительного применения (до 180 мес) не снижается [18].

S.P. Park et al. (2007) провели ретроспективное исследование эффективности и переносимости зонисамида при длительной монотерапии (не менее 6 мес) на основании данных историй болезни пациентов. В анализ включены пациенты (n = 60), получавшие зонисамид в среднем в течение 19,8 мес (6–37 мес); средняя доза зонисамида составила 255 мг в день (100–500 мг в день). У 27 (45 %) пациентов достигнута ремиссия и еще у 20 (33 %) – уменьшение частоты приступов на 50 % и более на момент последнего наблюдения. Получен хороший эффект в отношении фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее, в то время как сложные фокальные приступы хуже поддавались лечению. Побочные явления были легко или умеренно выражены и включали нарушение памяти, дефицит внимания и снижение веса [37].

Безопасность и переносимость зонисамида в лечении эпилепсии

Многие авторы указывают, что по сравнению с другими АЭП зонисамид отличается относительной безопасностью и хорошей переносимостью [6, 40, 48]. При правильной тактике ведения нежелательные явления могут быть сведены к минимуму [4]. Как правило, нежелательные явления при приеме зонисамида легко или умеренно выражены; нередко транзиторны [6]. Профиль побочных эффектов зонисамида хорошо изучен.

При проведении анализа объединенных данных контролируемых и открытых исследований у пациентов с фокальными эпилептическими приступами отмечена хорошая переносимость зонисамида и низкая частота побочных эффектов, которые, как правило, встречаются со стороны центральной нервной системы легкой степени выраженности [35, 36]. Нежелательные явления чаще всего включают сонливость, головокружение и анорексию [15]. По данным J. Janszky, наиболее распространенные нежелательные явления зонисамида связаны с центральной нервной системой и встречаются в 19 % случаев, включая сонливость, головокружение и усталость [22].

Камни в почках и олигогидроз – специфические нежелательные явления зонисамида [22], однако частота развития нефролитиаза очень низкая [3]. В США зарегистрировано 12 случаев развития камней в почках, в Японии за более чем 20-летний период применения зонисамида частота этого побочного эффекта остается крайне низкой [15]. Риск образования камней в почках снижается при увеличении объема употребляемой жидкости; при этом следует также избегать сопутствующего применения топирамата и/или кетогенной диеты; олигогидроз можно предотвратить, увеличивая объем употребляемой жидкости и избегая перегревания [47].

Риск осложнений со стороны почек и развития нефролитиаза многократно повышается при комбинации препаратов, ингибирующих карбоангидразу, и кетогенной диеты [47].

Кожные аллергические реакции встречаются очень редко [3], однако у больных с аллергическими реакциями на сульфонамидсодержащие препараты повышен риск появления кожной сыпи при приеме зонисамида [39, 47].

В качестве одного из побочных эффектов в клинических исследованиях зонисамида было отмечено снижение веса. Снижение аппетита и веса может рассматриваться как желательный побочный эффект у взрослых пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, проводились исследования, доказывающие эффективность зонисамида в лечении избыточного веса [19, 22].

Переносимость зонисамида улучшается при более медленном титровании дозы препарата [6].

По оценке экспертов, полученные клинические данные показали, что зонисамид – перспективный препарат не только как добавочный при фокальных формах эпилепсии у взрослых, но и в качестве препарата первого выбора в монотерапии, он характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью, в том числе при длительном приеме [25, 26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение нового антиэпилептического препарата – зонегран (зонисамид) – в лечении эпилепсии (обзор литературы). Рус журн дет неврол 2012;7(2):13–34.
2. Afra P., Adamolekun B. Update on once-daily zonisamide monotherapy in partial seizures. Neuropsychiatr Dis Treat 2014;10:493–8.
3. Arzimanoglou A., Rahbani A. Zonisamide for the treatment of epilepsy. Expert Rev Neurother 2006;6(9):1283–92.
4. Baulac M. Introduction to zonisamide. Epilepsy Res 2006;68 Suppl 2:S3–9.
5. Baulac M., Brodie M.J., Patten A. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Neurol 2012;11(7):579–88.
6. Baulac M., Leppik I.E. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures. Epilepsy Res 2007;75(2–3):75–83.
7. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. Clin Neuropharmacol 2007;30(4):230–40.
8. Biton V. Zonisamide: newer antiepileptic agent with multiple mechanisms of action. Expert Rev Neurother 2004;4(6):935–43.
9. Brodie M.J. Zonisamide as adjunctive therapy for refractory partial seizures. Epilepsy Res 2006;68 Suppl 2:S11–6.
10. Brodie M.J. Zonisamide clinical trials: European experience. Seizure 2004;13 Suppl 1: S66–70.

11. Brodie M.J., Duncan R., Vespignani H. et al. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. Epilepsia 2005;46(1):31–41.
12. Chadwick D.W., Marson A.G. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD001416.
13. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. Epilepsy Behavior 2008;12(4):501–39.
14. Farooq M.U., Moore P.W., Bhatt A. et al. Therapeutic role of zonisamide in neuropsychiatric disorders. Mini Rev Med Chem 2008;8(10):968–75.
15. Faught E. Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures. Seizure 2004;13 Suppl 1:S59–65.
16. Frampton J.E., Scott L.J. Zonisamide: a review of its use in the management of partial seizures in epilepsy. CNS Drugs 2005;19(4):347–67.
17. Fujii T., Furukama H., Matsumoto K. et al. Dainippon Pharmaceutical Co, Ltd, Developmental Laboratories. Data on file, 1989. Japanese.
18. Fukushima K., Seino M. A long-term follow-up of zonisamide monotherapy. Epilepsia 2006;47(11):1860–4.
19. Gadde K.M., Franciscy D.M., Wagner H.R. 2nd, Krishnan K.R. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289(14):1820–5.
20. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2013;54(3):551–63.
21. Helmstaedter C., Stefan H., Witt J.A. Quality of life in patients with partial-onset seizures under adjunctive therapy with zonisamide: results from a prospective non-interventional surveillance study. Epileptic Disord 2011;13(3)263–76.
22. Janszky J. Role of zonisamide in treating epilepsy, Parkinson disorders and other neurological diseases. Ideggyogy Sz 2009;62(11–12):383–9.
23. Kelemen A., Rasonyl G., Neuwirth M. et al. Our clinical experience with zonisamide in resistant generalized epilepsy syndromes. Ideggyogy Sz 2011;64(5–6):187–92.
24. Kim H.L., Aldridge J., Rho J.M. Clinical experience with zonisamide monotherapy and adjunctive therapy in children with epilepsy at a tertiary care referral center. J Child Neurol 2005;20(3):212–19.
25. Kothare S.V., Kaleyias J. Zonisamide: review of pharmacology, clinical efficacy, tolerability, and safety. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;4(4):493–506.
26. Kothare S.V., Kaleyias J., Mostofi N. et al. Efficacy and safety of zonisamide monotherapy in a cohort of children with epilepsy. Pediatric Neurol 2006;34(5):351–4.
27. Kwak S.E., Kim J.E., Kim D.S. et al. Differential effects of vigabatrin and zonisamide on the neuropeptide Y system in the hippocampus of seizure prone gerbil. Neuropeptides 2005;39(5):507–13.
28. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000;342(5):314–9.
29. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? Seizure 2000;9(7):464–8.
30. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. Expert Rev Neurother 2006;6(3):397–406.
31. Leppik I.E. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. Epilepsy Res 2006;68 Suppl 2:S17–24.
32. Leppik I.E. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. Seizure 2004;13 Suppl 1:S5–9.
33. Lu Y., Xiao Z., Yu W. et al. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Drug Investig 2011;31(4):221–9.
34. Newmark M.E., Dubinsky S. Zonisamide monotherapy in multi-group clinic. Seizure 2004;13(4):223–25.
35. Ohtahara S. Zonisamide in the management of epilepsy – Japanese experience. Epilepsy Res 2006;68 Suppl 2: S25–33.
36. Ohtahara S., Yamatogi Y. Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey. Seizure 2004;13 Suppl 1:S50–5.
37. Park S.P., Kim S.Y., Hwang Y.H. et al. Long term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. J Clin Neurol 2007;3(4):175–80.
38. Seino M. Review of zonisamide development in Japan. Seizure 2004;13 Suppl 1: S2–4.
39. Seki T., Kumagai N., Maezawa M. Effects of zonisamide monotherapy in children with epilepsy. Seizure 2004;13 Suppl 1:S26–32.
40. Sobieszek G., Borowicz K.K., Kimber-Trojnar Z. et al. Zonisamide: a new antiepileptic drug. Pol J Pharmacol 2003;55(5):683–9.
41. Tosches W.A., Tisdell J. Long-term efficacy and safety of monotherapy and adjunctive therapy with zonisamide. Epilepsy Behav 2006;8(3):522–6.
42. Ueda Y., Doi T., Tokumaru J., Willmore L.J. Effect of zonisamide on molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins during epileptogenesis in rats with hippocampal seizures. Brain Res Mol Brain Res 2003;116(1–2):1–6.
43. Wilfong A.A. Zonisamide monotherapy for epilepsy in children and young adults. Pediatr Neurol 2005;32(2):77–80.
44. Wilfong A.A., Willmore L.J. Zonisamide – a review of experience and use in partial seizures. Neuropsychiatr Dis Treat 2006;2(3):269–80.
45. Yamauchi T., Aikawa H. Efficacy of zonisamide: our experience. Seizure 2004; 13 Suppl 1:S41–8.
46. Zaccara G., Specchio L.M. Long-term safety and effectiveness of zonisamide in the treatment of epilepsy: a review of the literature. Neuropsychiatr Dis Treat 2009;5:249–59.
47. Zaccara G., Tramacere L., Cincotta M. Drug safety evaluation of zonisamide for the treatment of epilepsy. Expert Opin Drug Saf 2011;10(4):623–31.
48. Zareba G. Zonisamide: review of its use in epilepsy therapy. Drugs Today (Barc) 2005;41(9):589–97.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ IX 2 2014

Геластические приступы при туберозном склерозе

М.Б. Миронов[1], К.Ю. Мухин[1], М.Ю. Дорофеева[2], И.В. Иванова[1], Т.И. Журавлёва[1], А.А. Алиханов[3]

[1]ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва;
[2]Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;
[3]ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

***Контакты:** Михаил Борисович Миронов mironovmb@mail.ru*

Авторы рассматривают историю описания, нозологическую принадлежность, клинико-электроэнцефалографические проявления геластических приступов – редкого вида эпилептических приступов, проявляющихся внезапными эпизодами насильственного смеха. Представлено собственное наблюдение геластических приступов у ребенка с туберозным склерозом.

***Ключевые слова:** эпилепсия, геластические приступы, туберозный склероз*

GELASTIC SEIZURES IN TUBEROUS SCLEROSIS

M.B. Mironov[1], K.Yu. Mukhin[1], M.Yu. Dorofeeva[2], I.V. Ivanova[1], T.I. Zhuravlyova[1], A.A. Alikhanov[3]

[1]Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow;
[2]Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;
[3]Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow

The authors consider the historical description, nosological entity, clinical and electroencephalographic manifestations of gelastic seizures, a rare type of epileptic seizures manifesting as sudden attacks of spasmodic laughter. They describe their case of gelastic seizures in a child with tuberous sclerosis.

***Key words:** epilepsy, gelastic seizures, tuberous sclerosis*

Геластические (от греч. *gelos* – смех) приступы (ГП) – редкий вид эпилептических приступов. За период с 1873 по 1976 г. было зарегистрировано всего лишь 100 случаев ГП [24]. По данным ряда авторов, частота встречаемости ГП составляет около 1 % среди всех случаев эпилепсии [5, 7].

ГП – фокальные эпилептические приступы, проявляющиеся внезапными эпизодами насильственного смеха. Впервые приступы смеха описал в своей работе A. Trousseau [30]. Термин «геластические приступы» впервые предложили D.D. Daly и D.W. Mulder в 1957 г. [9].

В 1971 г. G.G. Gascon и C.T. Lombroso сформулировали критерии ГП: стереотипные эпизоды смеха при отсутствии внешнего стимула; сочетание с другими проявлениями эпилепсии; наличие иктальной и интериктальной эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ); отсутствие других состояний, при которых мог бы отмечаться патологический смех [12].

Приступы смеха могут дебютировать без других симптомов эпилепсии. При этом пароксизмы короткие, по продолжительности редко превышают 30 с. Особенностью приступов является насильственность, механичность смеха. Пациенты не испытывают чувства радости в иктальный период, смех описывается больными как «неестественный» во всех случаях. Пароксизмы долгое время могут расцениваться окружающими как естественное проявление эмоций и оставаться нераспознанными.

В мировой литературе ГП традиционно описываются в рамках эпилепсии, ассоциированной с гамартомой гипоталамуса. Связь эпилептических приступов смеха с гипоталамической гамартомой впервые была выявлена и описана C.F. List et al. в 1958 г. [19], хотя, возможно, первый случай, описанный как «астроцитома», был опубликован еще в 1938 г. [11]. G.G. Gascon и C.T. Lombroso в 1971 г. определили критерии геластической эпилепсии [12]. Они также предположили, что причиной ГП во многих случаях являются опухоли в области промежуточного мозга. Эта публикация французских авторов, посвященная случаям эпилептического смеха в сочетании с гипоталамической гамартомой, положила начало более детальному описанию данного эпилептического синдрома [10, 23].

При гипоталамической гамартоме характерен ранний дебют приступов смеха, которые длительное время могут быть единственным клиническим симптомом эпилепсии. Возможна высокая частота приступов, которые могут возникать ежедневно или даже

несколько раз в час. Приступы короткие, в структуре пароксизма на первом плане оказывается смех или хихиканье без отчетливого длительного снижения уровня сознания. Другие типы приступов, как правило, присоединяются позже. По нашему опыту, для ГП характерно сочетание с фокальными асимметричными тоническими и вторично-генерализованными судорожными приступами. Имея достаточно благоприятное течение в младенчестве, как правило, в школьном возрасте приступы становятся более выраженными, приобретают рефрактерный характер, к ним присоединяются другие типы приступов, а также когнитивные и выраженные поведенческие нарушения.

Одновременно с этим появляются публикации о случаях эпилептических приступов смеха, связанных с другими причинами и локализацией эпилептогенного очага – эпилепсией с локализацией в лобной и височной коре, черепно-мозговыми и родовыми травмами, а также в сочетании с эпилептическими спазмами [9, 14, 21]. C.A. Tassinari et al. (1997) провели анализ 120 случаев ГП, 60 из которых были связаны с гипоталамической гамартомой и 60 – с другой локализацией и этиологией [27].

ГП при височной и лобной эпилепсии имеют свои особенности. При этом дебют ГП отмечается чаще после 5 лет жизни, и, как правило, приступы смеха возникают позже других типов фокальных приступов – моторных или аутомоторных с автоматизмами. При вовлечении височной или лобной доли головного мозга приступы смеха являются одной из фаз более сложных по структуре фокальных приступов; характерно замирание, появление автоматизмов; иктальный смех возникает на фоне измененного сознания, часто в сочетании с вокализмами (крики, бормотание); возможен дальнейший переход во вторично-генерализованный судорожный приступ. Приступы более продолжительные, часто превышают 1 мин. На первый план выходит именно изменение уровня сознания. Геластический компонент также может наблюдаться в период окончания тонико-автоматического или вторично-генерализованного приступа, и смех при этом является частью других автоматизированных действий на фоне постприступной спутанности сознания.

ГП, исходящие из височной доли, как правило, сочетаются с аффективным переживанием «смешных» ощущений, нейровегетативными проявлениями, сопровождающими смех, а также автоматизмами [4, 12, 15, 18]. В случае иктальной зоны, находящейся в лобной доле, ГП не сопровождаются ощущением веселья, смех во всех случаях производит впечатление «неестественного». В этом случае приступы смеха могут наблюдаться наряду с приступами плача, которые регистрируются изолированно или вслед за приступом смеха [4, 17, 20, 25].

В отечественной литературе встречаются лишь единичные описания ГП [1–3].

В единичных публикациях показано, что причиной ГП также может быть туберозный склероз. Так S. Gunatilake и D.G. De Silva (1995) описали случай эпилептических приступов смеха у ребенка 7 лет с туберозным склерозом и гигантоклеточной астроцитомой, локализованной в области дна левого бокового желудочка возле отверстия Монро и распространяющейся в гипоталамическую область [13]. A. Panagariya et al. (2007) представили случай ГП у 3-летнего мальчика с туберами в правой теменной области [22]. S.H. Kim et al. (2002) наблюдали женщину 21 года с некупируемыми вигабатрином ГП и множественными корковыми туберами, в том числе в области левой поясной извилины [16]. S. Teraoka et al. (1998) описали историю болезни девочки 4 лет с туберозным склерозом и ГП, исходящими из правой лобной области [28]. G.O. Tohshin (1999) представил историю девочки с туберозным склерозом, ГП, исходящими из левой задневисочной области, другими видами приступов, которые удалось купировать при помощи адренокортикотропного гормона [29]. У одного из 9 пациентов с ГП, описанных S. Striano et al. (1999), был диагностирован туберозный склероз с корковым тубером в правой теменной доле [26]. Также ГП при туберозном склерозе описали T. Cook et al. (2011) [8], G. Brandberg, O. Eeg-Olofsson (2001) [6], N. Yamamoto et al. (1988) [31].

Туберозный склероз – генетически детерминированное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, варьирующей экспрессивностью и высокой частотой возникновения спонтанных мутаций *de novo*. В настоящее время признано, что развитие туберозного склероза возникает из-за мутаций в генах *TSC1* (с локализацией на длинном плече хромосомы 9 (9q34)) и *TSC2* (с локализацией на коротком плече хромосомы 16 (16p13.3)). Существование других генов, отвечающих за возникновение туберозного склероза, пока не имеет объективного подтверждения. Продукты указанных генов (туберин и гамартин) участвуют в процессах клеточного роста и деления. Изменения в структуре этих белков вследствие мутаций ведут к формированию атипичных размеров клеток и их избыточной пролиферации. Известно, что поражения, характерные для туберозного склероза, появляются еще в раннем эмбриональном периоде. Патоморфологические нарушения при этом заболевании складываются из мальформаций, возникающих уже на ранних этапах эмбриогенеза (13–17 нед внутриутробного развития), и опухолей, возникающих из незрелой эмбриональной ткани. Заболевание характеризуется тяжелым поражением центральной нервной системы (ЦНС), внутренних органов (сердечно-сосудистая система,

почки, легкие, желудочно-кишечный тракт), специфическим поражением кожи и глаз, костей скелета. Ведущим проявлением в клинической картине туберозного склероза являются симптомы поражения ЦНС.

Патоморфологические изменения в ЦНС представлены корковыми туберами (участки фокальной корковой дисплазии) и субэпендимальными узлами; гигантоклеточными астроцитомами, в которые нередко трансформируются субэпендимальные узлы, расположенные у отверстия Монро; аномалиями белого вещества головного мозга в виде островков гетеротопических кластерных клеток, располагающихся вдоль линий, соединяющих эпендиму стенок желудочков и туберы (соответствуют нормальным миграционным путям спонгиобластов во время эмбриогенеза). У 10 % больных при туберозном склерозе описаны поражения мозжечка.

Для поражения нервной системы при туберозном склерозе наиболее характерны судорожные приступы, нарушения обучения и поведения в виде аутистических явлений, гиперактивности, агрессивности; изменения в цикле «сон–бодрствование».

Эпилептические приступы – один из наиболее значимых симптомов туберозного склероза – наблюдаются у подавляющего большинства больных и часто являются манифестным симптомом заболевания. Симптоматическая эпилепсия, как правило, резистентна к противосудорожной терапии, что приводит к нарушению интеллекта и поведения. Несмотря на разнообразие типов приступов при туберозном склерозе, в дебюте эпилепсии приступы чаще всего носят фокальный характер. Выявлена четкая зависимость клинической картины эпилептических приступов от возраста пациентов. Так, инфантильные спазмы характерны для детей первого года жизни, теменно-затылочные парциальные приступы возникают у детей до 2-летнего возраста и часто предшествуют инфантильным спазмам, а позднее возникают височные и лобные приступы. У большинства пациентов с генерализованными эпилептическими приступами данные ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга выявляют фокальное или мультифокальное начало приступов. У многих больных отмечена четкая корреляция ЭЭГ-очага с мальформациями коры, выявляемыми при нейровизуализации.

Представляем клинический случай пациента с туберозным склерозом с наличием в клинической картине ГП.

Пациент З., *2 года. Диагноз при поступлении: туберозный склероз. Симптоматическая мультифокальная эпилепсия, резистентная форма. Задержка психоречевого развития. Множественные рабдомиомы сердца в выходном отделе правого желудочка. Киста левой почки.*

Родители обратились с жалобами на задержку психоречевого развития и полиморфные эпилептические приступы, которые проявлялись в виде вторично-генерализованных тонико-клонических, серийных миатонических и атонических «кивков» длительностью до 2 мин. Также отмечались фокальные версивные, миоклонические приступы. Кроме этого родителей беспокоили эпизоды насильственного смеха длительностью до 1,5 мин.

Анамнез заболевания. *Диагноз «туберозный склероз» установлен в 2 месяца, к этому возрасту выявлен кожный синдром в виде пятен депигментации и множественные рабдомиомы сердца.*

Дебют приступов зафиксирован в период новорожденности с появления эпилептических спазмов, которые длительно расценивали как проявление кишечных колик. Диагноз «эпилепсия» установлен в возрасте около 6 месяцев, при этом экстензорные тонические спазмы уже приобрели серийный характер с частотой до 500 в сутки.

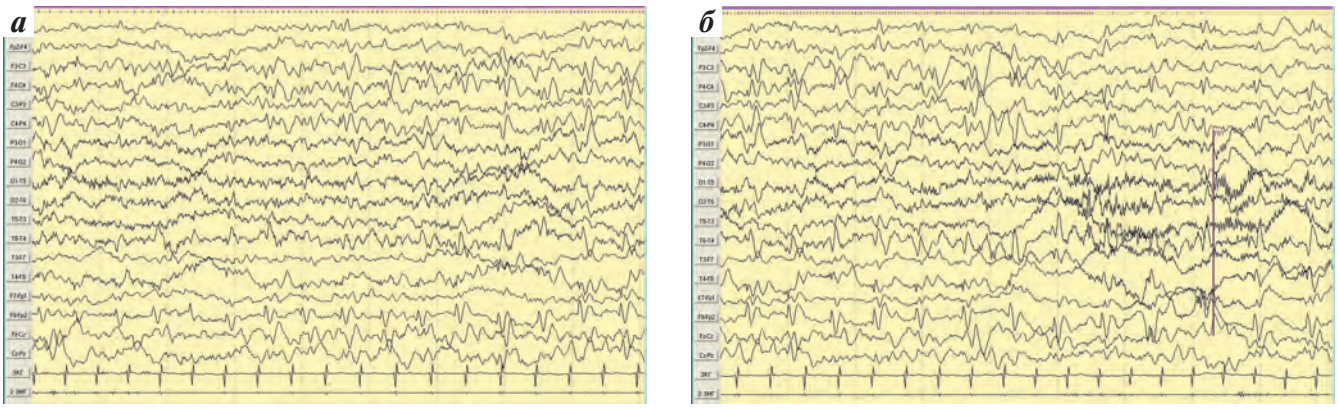
При обследовании в возрасте 6 месяцев магнитно-резонансная томография головного мозга продемонстрировала множественные корковые туберы; на ЭЭГ зарегистрирован модифицированный вариант гипсаритмии.

С момента установления диагноза «симптоматическая эпилепсия» пациент получал различные комбинации антиэпилептических препаратов. Применялись комбинации сабрила с депакином и фенобарбиталом, сабрила с депакином и тебантином (габапентин). При включении в лечение «новых» препаратов каждый раз отмечалась непродолжительная положительная динамика в виде урежения приступов без полной ремиссии с последующим повторным их учащением.

После замены фенобарбитала на тебантин в возрасте 1,5 года приступы сократились до 4 раз в сутки, отмечена положительная динамика в нервно-психическом развитии (ребенок стал ходить сам, говорить несколько слов). Но с начала февраля 2011 г. (в возрасте 1 года 10 месяцев) отмечается учащение приступов до 20 в сутки. Регистрировались приступы: вторично-генерализованные тонико-клонические, серийные миатонические и атонические кивки длительностью до 2 мин, фокальные версивные, миоклонические приступы. С момента учащения приступов появилась грубая атаксия при ходьбе, исчезла активная речь.

С февраля 2011 г. отмечены изменения терапии: постепенная отмена тебантина, снижение дозы депакина, введение суксилепа, также проведен курс синактена депо. В целом урежения приступов не наблюдалось, но исчезли миоклонические приступы. В марте 2011 г. мама самостоятельно отменила суксилеп. При введении ламиктала весной 2011 г. появилась сыпь, что было расценено как побочное действие препарата, поэтому он был отменен. При присоединении кеппры наблюдалось учащение приступов, препарат был сразу отменен.

С апреля 2011 г. в терапию введен клобазам. На момент обращения в Институт детской неврологии и эпи-



Пациент З., 2 года. Диагноз при поступлении: туберозный склероз. Симптоматическая мультифокальная эпилепсия, резистентная форма (а); продолжение приступа (б)

лепсии им. Святителя Луки ребенок получал политерапию: сабрил 2000 мг/сут, депакин хроносфера 300 мг 2 раза в сутки, клобазам 5 мг/сут.

Из анамнеза жизни известно, что во время беременности мать перенесла ОРВИ на сроке 11 нед, в 20 нед гестации диагностирована анемия. Ребенок от срочных родов, оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов. Дебют кожного синдрома в 2 недели. В настоящее время множественные пятна депигментации от точечных до 3 см. Рабдомиомы сердца выявлены в возрасте 1 месяца.

Наследственность не отягощена.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга в динамике от 11.08.11 в стандартных импульсных последовательностях SE, FSE и FLAIR в Т1- и Т2-взвешенном изображении в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях отмечаются динамически субтильные структурные элементы туберозного склероза – множественные разнокалиберные кортикальные туберы и субэпендимальные кальцинированные узлы. Геометрия желудочковой системы не нарушена. Ликвородинамических расстройств нет.

По результатам видео-ЭЭГ-мониторинга выявляется замедление основной активности, которая на отдельных эпохах приближается к возрастной норме.

В ходе ЭЭГ-мониторинга бодрствования регистрируются короткие эпизоды периодического замедления в правой лобной, височно-центрально-теменной областях.

В состоянии бодрствования регистрируется региональная эпилептиформная активность:

– в виде низкоамплитудных острых волн, спайков в правых лобном и височно-лобном отделах амплитудой в среднем 20 мкВ;

– значительно реже в левой центральной области в виде единичных комплексов спайк–волна амплитудой до 100 мкВ.

В ходе исследования сна регистрируется периодическое региональное замедление в правой височно-центрально-лобной области. Во сне, начиная с периода дремы, нарастает индекс представленности и амплитуды эпилептиформной активности. В ходе мониторинга сна регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность, наиболее устойчиво представленная:

– в правых височной, височно-лобной областях спайками амплитудой до 140 мкВ, комплексами острая–медленная волна, спайк–волна амплитудой спайкового компонента 100–160 мкВ, медленноволнового до 200–360 мкВ, сгруппированными региональными спайками амплитудой 40–160 мкВ, комплексами полиспайк–волна амплитудой медленноволнового компонента до 200 мкВ. На отдельных эпохах указанная активность носит продолженный ритмичный характер, не сопровождаясь при этом видимыми клиническими проявлениями;

– реже в правой лобной области независимо комплексами спайк–волна амплитудой 50–120 мкВ;

– в левой височно-лобной области (с реверсией обратных фаз под электродом Т3) комплексами спайк–волна амплитудой 160 мкВ;

– в правой центральной области комплексами дабл-спайк – медленная волна амплитудой до 60–200 мкВ, сгруппированными региональными спайками амплитудой 40–100 мкВ, комплексами полиспайк–волна амплитудой медленноволнового компонента 140–200 мкВ;

– в левой затылочной области спайками до 100 мкВ, комплексами спайк–волна амплитудой спайкового компонента до 20–40 мкВ, медленноволнового до 200 мкВ;

– в левой центральной области спайками амплитудой до 140 мкВ;

– билатерально-асинхронными разрядами – периодически разряды эпилептиформной активности из обоих полушарий, зарегистрированные во сне, совпадают по времени. В ряде случаев билатерально-асинхронные разряды полиспайков склонны к диффузному распространению.

На отдельных эпохах как в бодрствовании, так и во сне эпилептиформная активность в правой височно-лобной области носит продолженный ритмичный характер, не сопровождаясь при этом видимыми клиническими проявлениями.

В ходе исследования при проведении пробы с ритмической фотостимуляцией зарегистрирован эпизод замирания пациента с прерыванием предшествующей деятельности и появлением улыбки. На ЭЭГ непосредственно перед указанным событием регистрируется появление ритмичной пик-волновой активности в сочетании с региональным замедлением в правой височно-лобной области. Синхронно с обеднением мимики и прерыванием двигательной активности с последующей улыбкой на ЭЭГ отмечается распространение указанной активности и замедления на соседние отделы правого полушария и левые лобно-центральные отведения с формированием ритмичных, высокой степени синхронии разрядов частотой 0,5–1,0 Гц и амплитудой до 200 мкВ (без формирования классических диффузных разрядов). Таким образом, с учетом клинико-ЭЭГ-коррелятов указанный эпизод расценен как фокальный аутомоторный приступ с геластическим компонентом (фокальный диалептический приступ с переходом в ГП).

Таким образом, благодаря видео-ЭЭГ-мониторингу был доказан эпилептический характер эпизодов пароксизмального смеха у пациента с туберозным склерозом. Это позволило лечащим врачам и родителям более объективно понимать картину заболевания ребенка и интенсифицировать терапию (рисунок, *а*).

В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирован фокальный аутомоторный приступ с геластическим компонентом. На ЭЭГ регистрируется появление ритмичной пик-волновой активности в сочетании с региональным замедлением в правой лобно-височной области. Синхронно с обеднением мимики и прерыванием двигательной активности с последующей улыбкой на ЭЭГ отмечается распространение указанной активности и замедления на соседние отделы правого полушария и левые лобно-центральные отведения с формированием ритмичных, высокой степени синхронии разрядов (рисунок, *б*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А., Андреева О.В. Эпилептические припадки смеха и индуцируемые смехом. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2006;106(6):62–9.
2. Усачева Е.Л., Мухин К.Ю., Притыко А.Г. и др. Геластические припадки: этиология, семиология, терапевтические перспективы. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2003;103(1):10–6.
3. Alikchanov A.A,. Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Nikanorov A.Yu. Gelastic epilepsy, hypothalamic hamartoma, precocious puberty, and agenesis of the corpus callosum: a new association. Brain Dev 1998;20(4):239–41.
4. Arroyo S., Lesser R.P., Gordon B. et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. Brain 1993;116(Pt 4):757–80.
5. Assal G., Majdalani A., Gautier J.C. Gelastic epilepsy. Probable diencephalic hamartoma. Rev Neurol (Paris) 1993;149(4):291–3.
6. Brandberg G., Eeg-Olofsson O. Gelastic seizures. ILAE website. Date of submission: April 19, 2001.
7. Chen R.C., Forster F.M. Cursive epilepsy and gelastic epilepsy. Neurology 1973;23(10):1019–29.
8. Cook T., Joshi C. Gelastic seizures in tuberous sclerosis complex: case report and literature review. J Child Neurol 2011;26(1):83–6.
9. Daly D.D., Mulder D.W. Gelastic epilepsy. Neurology 1957;7:189–92.
10. Diebler C., Ponsot G. Hamartomas of the tuber cinereum. Neuroradiology 1983;25(2):93–101.
11. Dott N.M. Surgical aspects of the hypothalamus. In: Le Gros Clark W.E., Beatti J., Riddoch G., Dott N.M., eds. The hypothalamus. Morphological, functional, clinical and surgical aspect, Oliver and Boyd. London, 1938. Pp. 131–85.
12. Gascon G.G., Lombroso C.T. Epileptic (gelastic) laughter. Epilepsia 1971;12(1):63–76.
13. Gunatilake S., De Silva D.G. Laughing seizures due to a midline intraventricular neoplasm in tuberous sclerosis. Arch Dis Child 1995;72(5):443–4.
14. Ironside R. Disorders of laughter due to brain lesions. Brain 1956;79(4):589–609.
15. Jacome D.E., McLain L.W. Jr., Fitzgerald R. Postural reflex gelastic seizures. Arch Neurol 1980;37(4):249–51.
16. Kim S.H., Kim K., Min J.W. et al. Gelastic seizures in a patient with tuberous sclerosis. J Korean Epilepsy Soc 2002;6(2):150–3.
17. Kurle P.J., Sheth R.D. Gelastic seizures of neocortical origin confirmed by resective surgery. J Child Neurol 2000;15(12):835–8.
18. Lehtinen L., Kivalo A. Laughter epilepsy. Acta Neurol Scand 1965;41:255–61.
19. List C.F., Dowman C.E., Bagchi B.K., Bebin J. Posterior hypothalamic hamartomas and ganglioglomas causing precocious puberty. Neurology 1958;8(3):164–74.
20. Loiseau P., Cohadon F., Cohadon S. Gelastic epilepsy. A review and report of five cases. Epilepsia 1971;12(4):313–23.
21. Mills C.K. The cerebral mechanism of emotional expression. Trans Stud Coll Physicians Phila 1912;34:147–85.
22. Panagariya A., Sharma B., Tripathi G. et al. Gelastic epilepsy associated with lesions other than hypothalamic hamartoma. Ann Indian Acad Neurol 2007;10:105–8.
23. Plouin P., Ponsot G., Dulac O. et al. Hypothalamic hamartomas and laughing seizures. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin 1983;13(3):312–6.
24. Sher P.K., Brown S.B. Gelastic epilepsy. Onset in neonatal period. Am J Dis Child 1976;130(10):1126–31.
25. Striano S., Barbieri F., Bilo L. et al. Recurrent frontal status epilepticus with polymorphic clinical features. A case report. Acta Neurol (Napoli) 1990;12(3):193–9.
26. Striano S., Meo R., Bilo L. et al. Gelastic epilepsy: symptomatic and cryptogenic cases. Epilepsia 1999;40(3):294–302.
27. Tassinari C.A., Riguzzi P., Rizzi R. et al. Gelastic seizures. In: Tuxhorn I., Holthausen H., Boenigk H., eds. Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment. London, John Libbey, 1997. Pp. 429–46.
28. Teraoka S., Imai K., Mano T. et al. Magnetoencephalographic analysis of gelastic seizures in a patient with tuberous sclerosis. Epilepsia 1998;39:82.
29. Go T. ACTH treatment for gelastic seizures. Arch Dis Child 1999;81(3):278.
30. Trousseau A. De l'epilepsie. Clinique Medicale de L'Hotel-Dieu de Paris 1877:89–155.
31. Yamamoto N., Watanabe K., Negoro T. et al. Partial seizures evolving to infantile spasms. Epilepsia 1988;29(1):34–40.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ IX 2 2014

К вопросу диагностики и лечения синдрома Дживонса

В.Н. Кулагин, Н.В. Михайличенко
ООО «Медицинский центр «Неврон», Владивосток

Контакты: *Вячеслав Николаевич Кулагин hepard@mail.ru*

Авторы представляют собственное клиническое наблюдение пациентки с редкой формой рефлекторной идиопатической эпилепсии – синдромом Дживонса. На примере данных анамнеза, клинико-неврологических и нейрофункциональных исследований показаны сложность диагностического поиска, ошибки и трудности в выборе терапевтической тактики. Типичными клиническими проявлениями синдрома Дживонса являются миоклонус век с абсансами, приступы при закрытии глаз и фотосенситивность, обладающие высокой резистентностью к антиэпилептическим препаратам. Внедрение современных методов нейровизуализации повысило степень этиологической расшифровки синдрома Дживонса.

Ключевые слова: *эпилептический миоклонус век, абсансы, синдром Дживонса, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, нейровизуализация, антиэпилептическая терапия*

THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF JEAVONS SYNDROME

V.N. Kulagin, N.V. Mikhailichenko
Medical Center "Nevron", Vladivostok

The authors describe their clinical case of a female patient with Jeavons syndrome, a rare type of reflex idiopathic epilepsy. By using the data of her medical history, clinical, neurological and neurofunctional studies as an example, they show the complexity of a diagnostic search, errors and difficulties in the choice of therapeutic policy. The typical clinical manifestations of Jeavons syndrome are eyelid myoclonia with absences, eye-closure-induced seizures, and photosensitivity, which are highly resistant to antiepileptic drugs. The introduction of current neuroimaging methods has increased the degree of evaluation the etiology of Jeavons syndrome.

Key words: *epileptic eyelid myoclonia, absences, Jeavons syndrome, video electroencephalographic monitoring, neuroimaging, antiepileptic therapy*

Эпилептический миоклонус век (ЭМВ) с кратковременной утратой сознания (абсансы) относится к рефлекторной идиопатической эпилепсии. Впервые ЭМВ был описан M. Radovici в 1932 г. у 20-летней девушки, у которой с 10 лет наблюдались «частые, по типу спазмов, моргания век с ритмичным поворотом и приподниманием головы к солнцу» [25]. В 1977 г. ЭМВ как отдельный клинико-нейропатофизиологический синдром описал П.М. Дживонс (P.M. Jeavons) у фотосенситивных пациентов в виде заметного подергивания век с отклонением глазных яблок вверх, сопровождающегося генерализованным разрядом спайк-волн, возникающего при закрывании глаз. Средний возраст дебюта составил 6 лет [22].

В последние годы ЭМВ с абсансами активно изучается. В 1996 г. J.S. Duncan и в 2005 г. C.P. Panayiotopoulos предложили назвать указанный синдромокомплекс именем автора, подробно описавшего клинику с нейрофизиологическим обоснованием [2–8, 14, 16]. Однако комиссия Международной антиэпилептической лиги (ILAE) официально не признает синдром Дживонса в качестве отдельного синдрома, указывая, что ЭМВ не является нозологически специфическим типом приступов и может входить в структуру многих эпилептических синдромов [1, 2, 5, 11, 13, 19, 26]. Описаны даже 2 клинических случая трансформации роландической эпилепсии в синдром Дживонса (миоклонус век с абсансами и без) в пубертатном периоде [2]. Распространенность синдрома Дживонса среди всех эпилептических синдромов детского возраста составляет 2,7 % и около 5 % всех форм идиопатической генерализованной эпилепсии, а среди всех абсансных форм эпилепсии достигает до 15 %; девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков [4, 23].

Клиническая картина синдрома Дживонса представлена 3 основными критериями: собственно миоклонии век с абсансами или без; пароксизмы на электроэнцефалограмме (ЭЭГ); клинические приступы при закрытии глаз и фотосенситивность. ЭМВ характеризуется повторяющимися ритмичными подергиваниями разной силы, амплитуды и частоты сокращений век в виде серии быстрых вздрагиваний по типу тремора с сопутствующим тоническим напряжением век с вертикальным подергиванием и девиацией глазных яблок кверху. Иногда ЭМВ сопровождается подергиваниями в руках, а в редких случаях возникает тони-

ческий компонент, который переходит в развернутый генерализованный приступ.

Вслед за ЭМВ может следовать абсанс (но не всегда), который проявляется «мягким» нарушением сознания с кратковременной остановкой двигательной активности, повторением движений, ошибок или задержкой в подсчете без автоматизмов.

Провоцирующий фактор ЭМВ с абсансами – закрытие глаз при постоянном световом освещении. Приступы усиливаются при предъявлении ритмической фотостимуляции, которая может вызвать приступ и при открытых глазах. С возрастом фотосенситивность снижается, а провоцирующий фактор закрытых глаз сохраняется в течение всей жизни [18].

Интересной особенностью является то, что у некоторых пациентов приступы могут быть как фотосенситивными, так и возникать при условии зрительного «рассредоточения» (fixation-off sensitivity), т. е. при двух противоположных состояниях. Есть вероятность, что у пациентов с ЭМВ с абсансами имеются нарушения генераторов альфа-ритма, а также дисфункции магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной систем [23, 27].

Помимо клинико-неврологической картины приступов основным инструментальным методом, подтверждающим наличие ЭМВ как с абсансами, так и без них, является видео-ЭЭГ-мониторинг, который позволяет регистрировать частые кратковременные (до 2–3 с) высокоамплитудные генерализованные разряды спайк–волна, полиспайк–волна, комплексы острая–медленная волна частотой 3–6 Гц, сгруппированные острые волны, возникающие при закрытии глаз.

С учетом редкой встречаемости ЭМВ с абсансами в популяции, затруднений в диагностике таких состояний, которые ошибочно интерпретируются как лицевые тики, мы представляем клинический случай диагностического поиска при синдроме Дживонса.

Пациентка П., *12 лет. В октябре 2013 г. в возрасте 11 лет впервые обратилась в нашу клинику с жалобами на подергивания век частотой до сотен в сутки с кратковременной утратой сознания, склонные к серийному течению, а также редкие тонико-клонические приступы с дебютом в январе 2013 г.*

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания, роды в срок, обвитие пуповиной вокруг шеи, формирование спастической кривошеи. С первых дней жизни отмечалась повышенная возбудимость ребенка, беспокойный сон. Росла с легкой задержкой темпового и речевого развития. Самостоятельно пошла к 14 мес, фразовая речь появилась в 3 года. В возрасте 4 лет на глазах девочки погиб отец, и с этого времени, со слов матери, стали возникать еженедельные приступы по типу моргания и потирания рук в течение 3 мин, протекающие без потери сознания, частотой до нескольких десятков в сутки. Провокаторами приступов выступали фотовспышки и депривация сна.

По данным неврологического осмотра (на тот период течения болезни) отмечались: дистоническая установка кистей рук при диффузной гипотонии мышц, блефароклонус, оживление глубоких рефлексов. При проведении ЭЭГ регистрировался гиперсинхронный высокоамплитудный альфа-ритм со сглаженностью зональных различий и межполушарной асимметрией за счет регистрации патологических комплексов острая–медленная волна над правой височной областью. Функциональные пробы – фотостимуляция и гипервентиляция – вызывали разряды билатерально-синхронных пароксизмов комплексов острая–медленная волна.

Учитывая наличие миоклонических подергиваний век, пароксизмальных изменений на ЭЭГ, был выставлен диагноз: «детская доброкачественная миоклоническая эпилепсия». После применения депакина хроно 500мг/сут в течение 2 мес отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения частоты подергиваний век до 2–3 раз в неделю, но без положительной динамики на ЭЭГ, что поставило под сомнение данный диагноз.

Был предложен диагноз: «минимальная мозговая дисфункция с синдромом гиперактивности и дефицитом внимания, осложненная генерализованным тиком», и вслед за этим последовало назначение в сочетании с депакином таких препаратов, как сонапакс, витамины группы В и глицин. Однако после проведенного курса в течение 6 мес состояние больной ухудшилось: увеличилась частота приступов, пациентка стала более рассеянной, невнимательной, капризной, при этом отмечались редкие самопроизвольные периоды ремиссии до 1 мес в год. В таком состоянии девочка находилась около 8 лет, наблюдаясь у разных специалистов в поисках эффективного лечения. Применяли разные схемы антиконвульсантов, нейролептиков, транквилизаторов, но ни одна из них не принесла должного клинического успеха и улучшения ЭЭГ.

При поступлении пациентки в наш центр обращали на себя внимание выраженные поведенческие нарушения в виде эмоциональной лабильности, инфантильности, резкой смены настроения, снижение критики и чувства дистанции, мягкий когнитивный дефицит, позволяющий девочке обучаться в средней образовательной школе.

Учитывая давность заболевания (> 8 лет), частоту «малых» приступов до нескольких сотен в сутки в сочетании с генерализованными тонико-клоническими приступами, отсутствие ответа на антиконвульсантную терапию, было рекомендовано полное диагностическое обследование в партнерской клинике Tungs' Taichung Metro Harbor Hospital (Taiwan), включающее суточный видео-ЭЭГ-мониторинг, высокопольную магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, магнитно-

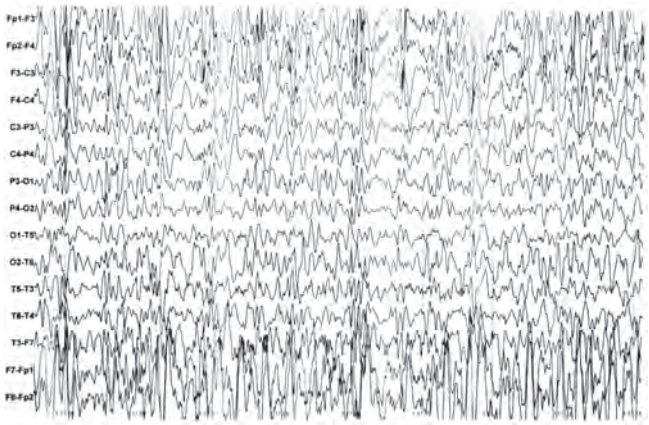


Рис. 1. *Больная П., 12 лет. Разряд эпилептиформной активности при синдроме Дживонса*

резонансную спектроскопию (МР-спектроскопию), совмещенную позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и компьютерную томографию (КТ).

Во время видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирована диффузная эпилептиформная активность с бифронтальным преобладанием (рис. 1), в этот момент с диагностической и лечебной целью была проведена внутривенная инъекция лоразепама 2мг – эпилептиформный разряд был сразу купирован.

МРТ головного мозга (3 Тл) патологических и структурных изменений не обнаружила.

МР-спектроскопия головного мозга выявила накопление липидов в базальных ганглиях с обеих сторон (рис. 2, 3).

При проведении ПЭТ-КТ обнаружены множественные очаги повышенного накопления фтордеоксиглюкозы (ФДГ) в лобно-теменных областях с обеих сторон (рис. 4).

Новая схема лечения включала комбинированный прием клоназепама 0,5мг/сут утром и ламиктала 50мг/сут вечером. Уже на 3-й день лечения видео-ЭЭГ-мониторинг показал четкую положительную динамику в виде отсутствия эпилептиформных разрядов как в фоновой записи при фотостимуляции, гипервентиляции, так и во время сна.

Дальнейшее наблюдение в течение 6 мес показало стойкий терапевтический эффект комбинированной терапии клоназепамом и ламикталом. Клинически приступы стали значительно реже, протекали в виде утренних коротких серий миоклоний век без утраты сознания, появились «светлые» периоды без приступов длительностью до 2 нед, полностью купировались тонико-клонические судороги.

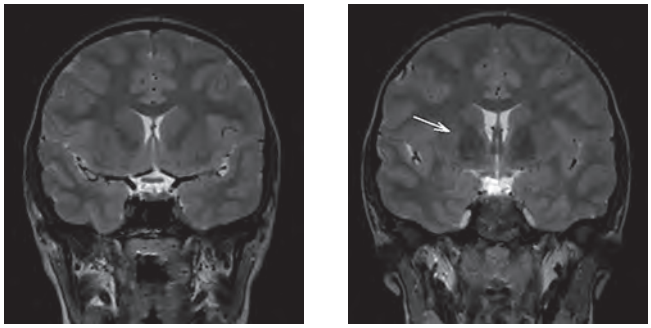


Рис. 2. *Больная П., 12 лет. МР-спектроскопия, корональная плоскость. Накопление липидов в базальных ганглиях*

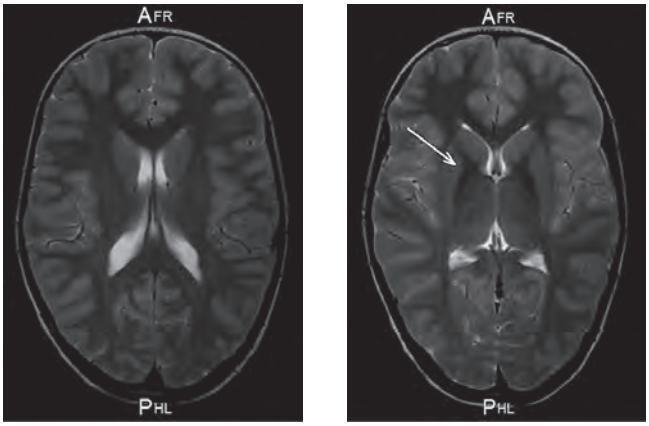


Рис. 3. *Больная П., 12 лет. МР-спектроскопия, аксиальная плоскость. Накопление липидов в базальных ганглиях*

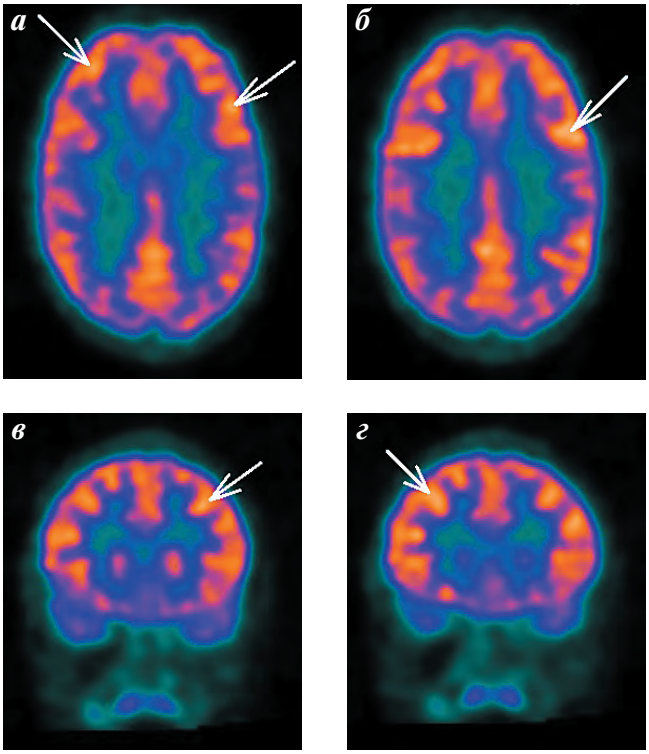


Рис. 4. *Больная П., 12 лет. ПЭТ-КТ. а, б – аксиальная плоскость; в, г – сагиттальная плоскость. Очаги накопления ФДГ*

Представленный нами клинический случай указывает на сложность дифференциального диагностического поиска. ЭМВ как эпилептический приступ может возникать при различных заболеваниях. Ряд авторов рассматривают ЭМВ с абсансами как генетически детерминированное гомогенное состояние, которое отличается от других идиопатических генерали-

зованных эпилепсий. В обширном генетическом исследовании идиопатических генерализованных эпилепсий была отмечена определенная закономерность возникновения синдрома в семьях пробандов, страдавших ЭМВ с абсансами [8, 24]. ЭМВ может встречаться при симптоматических или идиопатических генерализованных эпилепсиях с абсансами [12, 21]. Были описаны похожие пароксизмальные проявления, однако неэпилептического характера, у пациентов с генерализованной фотосенситивной эпилепсией. Неэпилептический миоклонус век может проявляться у здоровых лиц в повседневной жизни, так как глаза и веки являются наиболее сенситивной и выразительной частью нашего тела [9, 10, 20].

Следует отметить, что в литературе имеются примеры атипичных проявлений синдрома Дживонса у мужчины и женщины (оба в возрасте 21 года). Помимо характерной для ЭМВ с абсансами симптоматики, в указанных случаях был ряд особенностей: более поздний дебют заболевания, отсутствие изменений сознания во время приступа, полиморфность очаговой неврологической симптоматики, развитие синкопальных состояний во время записи ЭЭГ с гипервентиляционной пробой, отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ, хорошая реакция на адекватную антиэпилептическую терапию. Данные случаи интерпретируются авторами в аспекте возможного вовлечения в болезненный процесс разных мозговых структур [6].

В нашем клиническом случае выявление накопления липидов в базальных ганглиях при проведении МР-спектроскопии головного мозга и множественных очагов повышенного усвоения ФДГ в лобно-теменных областях при исследовании ПЭТ-КТ также указывает на многоуровневый процесс поражения головного мозга метаболического характера без структурных дефектов ткани, что, вероятно, влияет на более злокачественный и резистентный тип течения заболевания.

Основываясь на клиническом опыте отдельных специалистов, можно предположить, что наиболее эффективным лечением считается комбинация вальпроатов (натриевая соль) и этосуксимида. Существенный позитивный эффект могут оказать небольшие дозы ламотриджина в дополнение к вальпроату, вероятно, вследствие фармакодинамического взаимодействия [15, 17]. Монотерапия ламотриджином может усиливать миоклонии. Наиболее эффективным препаратом может оказаться леветирацетам, поскольку обладает антимиоклоническим и антифотосенситивным действием [23]. В нашем случае получен хороший эффект клоназепама – препарат высокоэффективен при миоклониях – в сочетании с небольшими дозами ламотриджина.

Противопоказаны карбамазепин, окскарбазепин, вигабатрин, тиагабин, возможно, фенитоин и прегабалин [23].

Таким образом, современная диагностика синдрома Дживонса требует наличия в арсенале инструментальной диагностики не только методики видео-ЭЭГ-мониторинга, современных МРТ-установок с индукцией магнитного поля не менее 3 Тл, но и МР-спектроскопии, ПЭТ-КТ, указывающих топическую локализацию патологического очага, для выбора адекватной антиконвульсантной терапии в целях снижения частоты и выраженности приступов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов М.Б. Эпилептический миоклонус век (лекция). Рус журн дет неврол 2010;5(4):29–38.
2. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Трансформация роландической эпилепсии в синдром Дживонса (два клинических случая). Рус журн дет неврол 2009;4(4): 14–21.
3. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. М.: Системные решения, 2014. 376 с.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 318 с.
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 195–7.
6. Федин А.И., Камзолова Н.В. Синдром Дживонса: описание двух атипичных случаев. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Эпилепсия 2006; 1:71–4.
7. Appleton R.E., Panayiotopoulos C.P., Acomb B.A., Beirne M. Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56(12):1312–6.
8. Bianchi A., Italian League Against Epilepsy. Studies of concordance of syndromes in families with absence epilepsies. In: Typical absence seizures and related epileptic syndromes. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: Churchill Livingstone, 1995. Pp. 328–37.
9. Bour L.J., Aramideh M., de Visser B.W. Neurophysiological aspects of eye and eyelid movements during blinking in humans. J Neurophysiol 2000;83(1):166–76.
10. Camfield C.S., Camfield P.R., Sadler M. et al. Paroxysmal eyelid movements: a confusing feature of generalized photosensitive epilepsy. Neurology 2004;63(1):40–2.
11. Dalla Bernardina B., Sgro V., Fontana E. et al. Eyelid myoclonia with absences. In: Reflex seizures and reflex epilepsies. A. Beaumanoir, H. Gastaut, R. Naquet (eds.). Geneve: Medecine & Hygiene, 1989. Pp. 193–200.
12. Duncan J.S., Panayiotopoulos C.P. Eyelid myoclonia with absences. London: John Libbey and Company Ltd, 1996.
13. Engel J. Jr.; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42(6):796–803.

14. Ferrie C.D. Eyelid myoclonia with absences. In: Epilepsy in children. 2nd ed. S.J. Wallace, K. Farrell (eds.). London: Edward Arnold Publishers Limited, 2004. Pp. 195–8.
15. Ferrie C.D., Agathonikou A., Parker A. et al. The spectrum of childhood epilepsies with eyelid myoclonia. In: Eyelid myoclonia with absences. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: John Libbey and Company Ltd, 1996. Pp. 39–48.
16. Ferrie C.D., Giannakodimos S., Robinson R.O., Panayiotopoulos C.P. Symptomatic typical absences. In: Typical absence seizures and related epileptic syndromes. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: Churchill Livingstone, 1994. Pp. 251–62.
17. Ferrie C.D., Robinson R.O., Knott C., Panayiotopoulos C.P. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. Acta Neurol Scand 1995;91(3): 200–2.
18. Giannakodimos S., Panayiotopoulos C.P. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. Epilepsia 1996;37(1):36–44.
19. Gobbi G., Bruno L., Mainetti S. et al. Eye closure seizures. In: Beaumanoir A., Gastaut H., Naquet R., eds. Reflex seizures and reflex epilepsies. Geneve: Medecine & Hygiene, 1989. Pp. 181–91.
20. Hall A. The origin and the purpose of blinking. Br J Ophthalmol 1945;29(9):445–67.
21. Incorpora G., Sofia V., Pavone P. et al. Clinical heterogeneity in eyelid myoclonia, with absences, and epilepsy. Eur J Pediatr 2002;161(3):175–7.
22. Jeavons P.M. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. Dev Med Child Neurol 1977;19(1):3–8.
23. Panayiotopoulos C.P. Jeavons syndrome (eyelid myoclonia with absences). In: The epilepsies: seizures, syndromes and management. C.P. Panayiotopoulos (ed.). Oxford: Bladon Medical Publishing, 2005. Pp. 475–80.
24. Parker A., Gardiner R.M., Panayiotopoulos C.P. et al. Observations on families of patients with eyelid myoclonia with absences. In: Eyelid myoclonia with absences. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: John Libbey and Company Ltd, 1996. Pp. 107–14.
25. Radovici M.M., Misirliou V.L., Gluckman M. Epilepsie reflexe provoquee par excitations optiques des rayons solaires. Revue Neurologique 1932;1:1305–8.
26. Striano S., Striano P., Nocerino C. et al. Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? Neurophysiol Clin 2002;32(5):287–96.
27. Wilkins A. Towards an understanding of reflex epilepsy and the absence. In: Typical absence seizures and related epileptic syndromes. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: Churchill Livingstone, 1995. Pp. 196–205.

Уважаемые коллеги!

Мы благодарим всех, кто прислал ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в предыдущем номере нашего журнала.

Правильные ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в «Русском журнале детской неврологии» № 4/2013–1/2014, с. 63–64:

1-й вопрос – ответ 1; **3-й вопрос** – ответ 2; **5-й вопрос** – ответ 5; **7-й вопрос** – ответ 4; **9-й вопрос** – ответ 5;
2-й вопрос – ответ 1; **4-й вопрос** – ответ 4; **6-й вопрос** – ответ 6; **8-й вопрос** – ответ 6; **10-й вопрос** – ответ 9.

Сегодня мы вновь предлагаем вам проверить свои знания и ответить на предложенные вопросы. Ответы присылайте в редакцию по почте или e-mail: rjcn@epileptologist.ru.

Правильные ответы будут опубликованы в следующем номере журнала.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите один правильный ответ

I. Какие изменения в головном мозге при гистологическом исследовании наиболее характерны для пациентов с болезнью Альцгеймера?

1. Гибель нейронов коры большого мозга.
2. Образование фибриллярных «клубочков».
3. Разрушение синапсов.
4. Образование амилоидных бляшек.
5. Демиелинизация на уровне коры большого мозга.
6. Дегенерация задних столбов спинного мозга.
7. Гибель нейронов коры мозжечка.
8. Пигментная дегенерация в гиппокампе.
9. Верны 1, 2, 3, 4.
10. Верны 5, 6, 7, 8.

II. В каких отделах мозга преимущественно выявляются перечисленные изменения (см. вопрос I):

1. В любом участке коры большого мозга, но наиболее выражены в гиппокампе.
2. В мозжечке.
3. В стволе мозга.
4. В спинном мозге.
5. В подкорковых ядрах.

III. Возможно ли расширение желудочков мозга при болезни Альцгеймера?

1. Возможно.
2. Никогда не встречается.
3. Встречается крайне редко.
4. Связано с окклюзионной гидроцефалией.
5. Связано с гиперпродукцией ликвора.
6. Связано с атрофией вещества мозга (hydrocephalia ex vacuo).
7. Сопровождается клиническим симптомокомплексом повышения внутричерепного давления.
8. Верны 1 и 6.
9. Все перечисленное.
10. Нет правильного ответа.

IV. У мужчины 57 лет появились нарушения памяти, дезориентация в окружающем и собственной личности. По мере прогрессирования заболевания присоединились миоклонус и левосторонний гемипарез. Выберите наиболее вероятный диагноз заболевания, характеризующийся деменцией и миоклонусом:

1. Болезнь Альцгеймера.
2. Болезнь Крейтцфельдта–Якоба.
3. Болезнь Паркинсона.
4. Болезнь Гентингтона.
5. Болезнь Пика.
6. Рассеянный склероз.

V. Какие патофизиологические процессы лежат в основе болезни Крейтцфельдта–Якоба?

1. Накопление амилоидного белка.
2. Демиелинизация.
3. Гипоксия.
4. Сосудистые нарушения.
5. Накопление прионового белка.

VI. Какие гиперкинезы наиболее характерны для болезни Гентингтона?

1. Хореические.
2. Моторные и голосовые тики.
3. Гемибаллизм.
4. Астериксис.
5. Миоклонии.

VII. Какие гиперкинезы наиболее характерны для болезни Туретта?

1. Хореические.
2. Моторные и голосовые тики.
3. Гемибаллизм.
4. Астериксис.
5. Миоклонии.

VIII. Какие гиперкинезы наиболее характерны для болезни Крейтцфельдта–Якоба?

1. Хореические.
2. Моторные и голосовые тики.
3. Гемибаллизм.
4. Астериксис.
5. Миоклонии.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в «Русский журнал детской неврологии», следует руководствоваться следующими правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме – на отдельных листах).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме – не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал:

• Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.

• Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

• Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.

• Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится **алфавитном в порядке**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

• При ссылке на ***статьи из журналов*** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на ***монографии*** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на ***авторефераты*** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на ***данные, полученные из Интернета***, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115211, Москва, ул. Борисовские пруды, д. 13, корп. 2 либо по электронной почте **rjcn@epileptologist.ru** научному редактору О.А. Пылаевой.