

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Доброкачественные
эпилептиформные паттерны
детства и ассоциированные с ними
состояния*

*Эффективность и переносимость
бриварацетама в лечении
эпилепсии*

*Сравнительная характеристика
лабораторных показателей
при энцефалите, диссеминированном
энцефаломиелите и рассеянном
склерозе у детей*

*Синдром дефицита внимания
и гиперактивности:
сопутствующие заболевания,
акцент на сочетание
с эпилепсией*

ТОМ 13

№

3

2 0 1 8



<http://rjdn.abvpress.ru>

«Русский журнал детской неврологии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

С 2008 г. журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 г. журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2017 г. журнал включен в БД Scopus.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России, действительный член Международной ассоциации детских неврологов, Европейской академии эпилепсии (EUREPA), Королевского медицинского общества Великобритании (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мухин Константин Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель Клиники Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, действительный член и эксперт EUREPA (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Пылаева Ольга Анатольевна, невролог, эпилептолог, ассистент руководителя Клиники Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 13
№ 3
2 0 1 8

Учредители:
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

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

Статьи направлять *ответственному секретарю* О.А. Пылаевой
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Координатор по связям с общественностью, журналист
Е.К. Моисеева
Редактор **А.В. Лукина**

Корректор **Т.Н. Помилуйко**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.А. Прокофьева**

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (926) 469-29-89,
+7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
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.

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

Русский журнал детской неврологии.
2018. Том 13. № 3. 1–76.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов Алихан Амруллахович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Российская детская клиника» Минздрава России (Москва, Россия)

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный невролог Южного федерального округа, член научного совета по неврологии РАН и Минздрава России, заведующий кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, Россия)

Белоусова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Гузева Валентина Ивановна, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии естественных наук (РАЕН), главный детский невролог РФ, заведующая кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Зыков Валерий Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) Минздрава России (Москва, Россия)

Кравцов Юрий Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., заведующий отделением психоневрологии с центром реабилитации детей с двигательными нарушениями ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Маслова Ольга Ивановна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Прусаков Владимир Федорович, д.м.н., профессор, главный внештатный детский невролог Минздрава Республики Татарстан, заведующий кафедрой детской неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань, Россия)

Рудакова Ирина Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», врач высшей категории, заслуженный работник здравоохранения Московской области (Москва, Россия)

Холин Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Евтущенко Станислав Константинович, д.м.н., профессор, член Американской академии церебрального паралича, детский невролог, эпилептолог, клинический нейрориммунолог, заведующий кафедрой детской неврологии факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Донецк, Украина)

Калинина Лариса Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карлов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Котов Сергей Викторович, д.м.н., профессор, главный невролог Московской области, руководитель отделения неврологии, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Федин Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, первый проректор – проректор по учебной работе и заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Драве Шарлотта, психиатр, эпилептолог, президент французской Лиги по борьбе с эпилепсией и член Комиссии по классификации различных видов эпилепсий Международной антиэпилептической лиги (Марсель, Франция)

Дюлак Оливье, профессор, нейропедиатр, президент научного совета Французского фонда по исследованию эпилепсии (Париж, Франция)

Хольгхаузен Ханс, доктор медицины, профессор, член научно-экспертного совета Schön Klinik (отделения педиатрии, нейропедиатрии, эпилептологии) (Фохтеройд, Германия)

Клюгер Герхард, доктор медицины, профессор Зальцбургского Университета, старший консультант отделения нейропедиатрии и неврологической реабилитации центра эпилепсии для детей и подростков Schön Klinik (Фохтеройд, Германия)

“Russian journal of child neurology” is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor’s and candidate’s theses).

In 2008, the journal was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

In 2017, the journal was included in the Scopus database.

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Petrukhin Andrey S., MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Full Member of the International Association of Child Neurologists, European Academy of Epilepsy (EUREPA), Royal Medical Society of Great Britain (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Mukhin Konstantin Yu., MD, PhD, Professor, Head of Clinic of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Full Member and Expert of the EUREPA (Moscow, Russia)

SECRETARY IN CHARGE

Pylayeva Olga A., Neurologist, Epileptologist, Assistant to the Head of Clinic of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2006

Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye
Shosse, Moscow, 115478
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to Secretary
in Charge O.A. Pylayeva
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Coordinator of public relations, journalist
E.K. Moiseeva
Editor **A.V. Lukina**

Proofreader **T.N. Pomiluyko**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.A. Prokofieva**

Subscription & Distribution Service:
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
R.A. Kuznetsov, +7 (926) 469-29-89,
+7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,
Information Technologies and Mass
Media (PI No. FS 77-22926 dated
12 January 2006).

If materials are reprinted
in whole or in part, reference must
necessarily be made to the journal
“Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii”.

The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.

VOL. 13
N^o 3
2018

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii.
2018. Volume 13. №3. 1–76.

© PH “ABV-Press”, 2018

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Mediacolor LLC

2,000 copies

www.rjcn.ru

EDITORIAL BOARD

Alikhanov Alikhan A., MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiologic Diagnostics of the Russian Pediatric Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Belopasov Vladimir V., MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Member of the Scientific Board in Neurology of the Russian Academy of Sciences and Ministry of Health of Russia, Chief Neurologist of the Southern Federal District (Astrakhan, Russia)

Belousova Elena D., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epileptology and Psychoneurology Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vlasov Pavel N., MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guzeva Valentina I., MD, PhD, Professor, Chief Child Neurologist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Zykov Valeriy P., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Childhood Neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kravtsov Yury I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology of the Pediatric Faculty of Acad. E.A. Wagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Head of the Department of Psychic Neurology with the Center for Rehabilitation of Children with Motor Disorders of the Health Care Institution Central Pediatric Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

Maslova Olga I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychic and Emotional Relaxation, Cognitive Support, and Correction and Restoration Aid of the Research Institute of Preventive Pediatrics and Restorative Treatment of the National Medical Research Center of Children's Health (Moscow, Russia)

Prusakov Vladimir F., MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of child neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education "Kazan State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

Rudakova Irina G., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, High Level Certificate Physician, Honored Health Care Professional of Moscow Region (Moscow, Russia)

Kholin Alexey A., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Evtushenko Stanislav K., MD, PhD, Professor, Member of American Academy for Cerebral Palsy, Child Neurologist, Epileptologist, Clinical Neuroimmunologist, Head of the Department of Child Neurology of the Postgraduate Education Faculty of M. Gor'kiy Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)

Kalinina Larisa V., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Karlov Vladimir A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Therapeutic Faculty of the State Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Kotov Sergey V., MD, PhD, Professor, Chief Neurologist of the Moscow Region, Head of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Fedin Anatoliy I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for academic work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Dravet Charlotte, Psychiatrist, Epileptologist, President of the French League Against Epilepsy and Member of the Committee for Classification of Various Types of Epilepsy of International League Against Epilepsy (Marseilles, France)

Dulac Oliver, Professor, Neuropediatrician, President of the Scientific Council of the French Foundation for Epilepsy Research (Paris, France)

Holthausen Hans, MD, Professor, Member Scientific Board of Schön Klinik (Pediatrician, Neuropediatrics, Epileptology) (Vogtareuth, Germany)

Kluger Gerhard, MD, Professor of University of Salzburg, senior consultant of Neuropediatrics and Neurological Rehabilitation of the Epilepsy Center for Children and Adolescents Schön Klinik (Vogtareuth, Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- К.Ю. Мухин*
Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и ассоциированные с ними состояния. 7
- Е.Ю. Скрипченко, Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова*
Сравнительная характеристика лабораторных показателей при энцефалите, диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей 25
- А.В. Григорьева, М.Ю. Дорофеева, В.С. Перминов, Е.Д. Белоусова*
Анализ эффективности антиэпилептических препаратов в лечении инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом 36
- О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин*
Эффективность и переносимость бриварацетама в лечении эпилепсии: обзор литературы и собственные данные 45

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- О.А. Пылаева, А.А. Шатеништейн, К.Ю. Мухин*
Синдром дефицита внимания и гиперактивности: сопутствующие заболевания, акцент на сочетание с эпилепсией 57

КНИЖНОЕ ОБОЗРЕНИЕ

- «Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия». Руководство для врачей, 4-е издание. Москва, «Бином», 2018 г. 75

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 76

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- K.Yu. Mukhin*
Benign epileptiform discharges of childhood and associated conditions 7
- E.Y. Skripchenko, L.A. Alekseeva, N.V. Skripchenko, T.V. Bessonova*
Comparative characteristic of laboratory indicators for encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children 25
- A.V. Grigoryeva, M.Yu. Dorofeeva, V.S. Perminov, E.D. Belousova*
Analysis of the efficacy of antiepileptic drugs in the treatment of infantile spasms and focal epilepsy associated with tuberous sclerosis complex. 36
- O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin*
Efficacy and tolerability of brivaracetam in the treatment of epilepsy: literature review and own experience 45

REVIEWS AND LECTURES

- O.A. Pylaeva, A.A. Shatenshtein, K.Yu. Mukhin*
Attention deficit hyperactivity disorder: concomitant diseases with an emphasis on epilepsy 57

BOOK REVIEW

- “Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy”. Guide for doctors, 4th edition. Moscow, “Binom”, 2018 75**

- INFORMATION FOR AUTHORS 76**

Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и ассоциированные с ними состояния

К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;
ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Свт. Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

В статье рассмотрена детальная характеристика особого графоэлемента на электроэнцефалограмме у детей — доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД). Подчеркивается, что ДЭПД не являются специфичными для идиопатических (генетических) фокальных эпилепсий и для эпилепсии вообще, а встречаются при целом ряде заболеваний и состояний, а также у неврологически здоровых детей. Впервые представлена детальная классификация ДЭПД-ассоциированных состояний, которые разделены на 3 большие группы: неврологически здоровые дети, дети с различными формами эпилепсии и пациенты с различными неврологическими нарушениями при отсутствии у них эпилепсии. Показано, что в основе возникновения ДЭПД на электроэнцефалограмме лежат 2 основных фактора: генетическая предрасположенность и поражение белого вещества головного мозга, обычно в антенатальном или перинатальном периоде. ДЭПД следует считать не маркером эпилепсии, а проявлением «врожденного нарушения процессов созревания головного мозга». Обсуждаются вопросы необходимости терапии при ДЭПД-ассоциированных состояниях.

Ключевые слова: доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия, фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на электроэнцефалограмме, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция, лейкопатия, перивентрикулярная лейкомаляция

Для цитирования: Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и ассоциированные с ними состояния. Русский журнал детской неврологии 2018;13(3):7–24.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-7-24

BENIGN EPILEPTIFORM DISCHARGES OF CHILDHOOD AND ASSOCIATED CONDITIONS

K. Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108841, Russia;
Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology; 9 Akad. Anokhina St., 119579 Moscow, Russia

This article provides a detailed description of benign epileptiform discharges of childhood (BEDC) as one of electroencephalography patterns in children. We emphasize that BEDC are not specific for both idiopathic (genetic) focal epilepsy and epilepsy in general. BEDC can be observed in a number of various disorders and also in neurologically healthy children. We developed a detailed classification of BEDC-associated states that are divided into 3 groups: neurologically healthy children, children with various forms of epilepsy, and patients with various neurological disorders without epilepsy. We found that there are 2 main factors responsible for BEDC in electroencephalogram: genetic predisposition and white matter lesions, usually occurring during the antenatal or perinatal period. BEDC should be considered rather a manifestation of congenital abnormalities in brain maturation than a marker of epilepsy. We also discuss the need for therapy in patients with BEDC-associated states.

Key words: benign epileptiform discharges of childhood, idiopathic (genetic) focal epilepsy, focal childhood epilepsy with structural brain changes and BEDC in electroencephalogram, cognitive epileptiform disintegration, leukopathy, periventricular leukomalacia

For citation: Mukhin K. Yu. Benign epileptiform discharges of childhood and associated conditions. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(3):7–24.

Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) — характерные изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при различных формах идиопатической (генетической) фокальной эпилепсии (ИФЭ), которые сейчас называют возрастзависимыми или «самокупирующимися» эпилепсиями [48, 50]. ДЭПД не являются прерогативой ИФЭ и могут наблюдаться у детей без эпилепсии, а также при крайне тяжелых формах эпилепсии с выраженными когнитивными нарушениями, такими

как, например, энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна, и при ряде структурных эпилепсий, например у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) [21, 73, 85, 86].

Характеристика ДЭПД

Ранее данный ЭЭГ-паттерн носил название «роландическая эпилептиформная активность». Впервые он был описан ЭЭГ-техником Иветт Гасто (женой

мультирегионально, латерализованно (по одной гемисфере), а также иметь тенденцию к диффузному распространению (характерно для ряда эпилептических энцефалопатий) [15]. Эпилептиформные комплексы, как правило, независимы в обоих полушариях, лишь в редких случаях наблюдается их билатерально-синхронное распространение с амплитудным преобладанием с одной стороны. ДЭПД могут сочетаться с другими формами эпилептиформной активности на ЭЭГ, например с генерализованной пик-волновой активностью 3 Гц или с короткими диффузными полипик-волновыми разрядами [13, 18, 53].

Характерной особенностью ДЭПД является нестойкость паттернов, их вариабельность от одной записи к другой («шифт» – перемещение). ДЭПД могут исчезать, а затем появляться вновь, менять сторону даже при последующих записях ЭЭГ через короткий промежуток времени. Н. Doose (2003) также отмечает возможное многократное изменение локализации и амплитуды ДЭПД в динамике, в процессе созревания мозга ребенка.

В случае центрально-височной локализации ДЭПД их принято называть роландической эпилептиформной активностью или роландическими комплексами, что характерно для РЭ. При синдроме псевдо-Леннокса указанные ЭЭГ-паттерны локализуются обычно в лобно-центральных отведениях с диффузным распространением, а при синдроме Ландау–Клеффнера – в средне-/задневисочных или теменно-височных отведениях [20, 44].

Важнейшая особенность ДЭПД, встречающаяся практически во всех случаях, – нарастание эпилептиформной активности во сне. Примерно у 30 % детей с ДЭПД на ЭЭГ они обнаруживаются только во время сна [50]. При записи во время медленноволнового сна (I–II стадии) характерно нарастание индекса возникновения ДЭПД, а также нередкий переход пик-волновых комплексов из региональных в мультирегиональные и билатеральные (рис. 3). В. Clemens и E. Majoros (1987) отмечали увеличение индекса ДЭПД в медленном сне на 400–500 % по сравнению с бодрствованием [36]. В дельта-сне ДЭПД не столь выражены, так как «теряются» среди диффузных медленных волн. По образному высказыванию Гасто, «эпилептиформная активность захлебывается в дельта-волнах» [5]. В REM-сне происходит уменьшение и нередко блокирование эпилептиформной активности ДЭПД. Наши исследования показывают, что если при РЭ эпилептиформная активность регистрируется на ЭЭГ в бодрствовании, то она всегда имеется и во сне. С другой стороны, если эпилептиформная активность ДЭПД регистрируется во сне, вовсе не обязательно, что мы увидим ее и в бодрствовании [13].

Таким образом, для ДЭПД на ЭЭГ характерны следующие особенности:



Рис. 3. Пациентка К.Е., 6 лет. Диагноз: синдром Ландау–Клеффнера. Электроэнцефалограмма, сон: продолженная диффузная эпилептиформная активность, состоящая из доброкачественных эпилептиформных паттернов детства, более выраженная по левой (доминантной по речи) гемисфере с амплитудным акцентом по лобно-центрально-височным отведениям

Fig. 3. Patient K.E., 6 y. o. Diagnosis: Landau–Kleffner syndrome. Electroencephalogram during sleep: continuous diffuse epileptiform activity consisting of benign epileptiform discharges of childhood primarily in the left (dominant for speech) hemisphere with an amplitude accent in the frontocentrotemporal leads

- наличие пятиточечного электрического диполя, состоящего из острой и медленной волн;
- максимум «позитивности» диполя в лобных отведениях, а «негативности» – в центрально-височных, что наиболее характерно для РЭ;
- морфология комплексов напоминает зубцы QRST на электрокардиограмме;
- повторяемость паттернов («кластерный» тип) в виде дуплетов, триплетов и т.д. – «псевдоритмичность» по Н. Doose (2003);
- обычно высокий индекс эпилептиформной активности на ЭЭГ (повторяемость на многих эпохах записи);
- региональный, мультирегиональный, латерализованный или диффузный низкосинхронизированный характер активности;
- нестойкость эпилептиформной активности с возможным перемещением («шифт») при последующих записях ЭЭГ;
- активация в период I–II стадий фазы медленного сна;
- появление на ЭЭГ исключительно в детском возрасте, обычно в интервале от 2 до 15 лет, и спонтанное исчезновение в пубертатном периоде;
- отсутствие четкой корреляции с клиникой эпилепсии и с эпилепсией вообще.

Критерием исключения для эпилептиформной активности ДЭПД служат следующие признаки:

- полиспайковый компонент в составе паттерна;

- возникновение активности в структуре постоянного продолженного замедления (исключение – синдром фокальной эпилепсии детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД));
- обнаружение ДЭПД в бодрствовании при отсутствии их во сне;
- сохранение эпилептиформной активности после завершения пубертатного периода.

Среди провоцирующих проб во время ЭЭГ-исследования гипервентиляция и ритмическая фотостимуляция не активируют ДЭПД. Фаза медленного сна является мощнейшим активатором ДЭПД. Открывание глаз обычно блокирует или уменьшает выраженность ДЭПД, особенно при их локализации в затылочных отведениях [70]. Блокирование ДЭПД при открывании глаз является одним из дифференциально-диагностических признаков, отличающих ДЭПД от эпилептиформной активности при структурных формах эпилепсии, которая обычно не претерпевает изменений при открывании глаз [77].

Существуют также методики «нейрофизиологического блокирования» ДЭПД на ЭЭГ. Они заключаются в выполнении определенных манипуляций с целью уменьшения выраженности или полного блокирования ДЭПД и их дифференцировки с другими ЭЭГ-паттернами, в частности при структурных формах эпилепсии. Ниже представлены наиболее значимые методики «нейрофизиологического блокирования» ДЭПД [51, 72]:

- любая мануальная активность контралатерально очагу (например, письмо или собирание пазлов);
- интенсивное или многократное сжатие пальцев в кулак контралатерально очагу;
- движение языком вперед-назад;
- открывание глаз.

Согласно исследованиям Н. Matsuoka и соавт. (2005), двигательная активность (особенно мануальная) вызывает блокирование эпилептиформной активности (в частности, ДЭПД) в контралатеральном полушарии, а мыслительная активность (особенно связанная с лингвистическими и пространственными задачами), наоборот, ее активирует.

Патогенез ДЭПД

Принципиально важно, что эпилептиформная активность ДЭПД не является специфичной не только для какой-либо конкретной формы эпилепсии, но и для эпилепсии вообще. Как будет указано далее, ДЭПД могут встречаться при многих формах эпилепсии (чаще при ИФЭ и эпилептических энцефалопатиях), при различных заболеваниях, не связанных с эпилепсией (например, тики, синдром гиперактивности с дефицитом внимания и др.), а также в популяции

неврологически здоровых детей [20]. Частота встречаемости ДЭПД в общей популяции детей достигает 5 % [44], причем лишь у 8–12 % детей, имеющих ДЭПД на ЭЭГ, развивается эпилепсия [22, 40, 41]. Этот факт не может носить случайный характер. Почему же ДЭПД во много раз чаще встречаются у детей, не имеющих эпилепсии, и что из себя представляют эти дети – полностью ли они здоровы с точки зрения нервно-психического развития? В большинстве случаев ответ отрицательный: мы не можем назвать их полностью здоровыми. С нашей точки зрения, появление ДЭПД на ЭЭГ у детей отражает «врожденное нарушение процессов созревания мозга» [21], а не взаимосвязь с эпилепсией. По мнению Н. Doose (Н. Doose и W.K. Baier, 1989; Н. Doose и соавт., 1996, 2000) [40–43], существует 3 основных диагностических критерия состояния, обозначенного им как «врожденное нарушение созревания мозга»:

- 1) наличие у больных «патологии нервно-психического развития»: глобальное нарушение когнитивных функций, задержка психического развития, дисфазия, дислексия, дискалькулия, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, аутистиподобное поведение и проч.;
- 2) сочетание данных нарушений с интериктальной эпилептиформной активностью, соответствующей по морфологии ДЭПД;
- 3) улучшение течения заболевания и полное исчезновение эпилептиформной активности при достижении пациентами пубертатного периода.

Специфическим маркером незрелости мозга выступает появление на ЭЭГ ДЭПД. В связи с этим нам представляется не совсем правильным говорить о «синдроме восприимчивости к приступам» («seizure susceptibility syndrome» по терминологии С. Panayiotopoulos и соавт., 2012). ДЭПД не являются признаком «предрасположенности к эпилепсии», а характеризуют незрелость мозга.

По мнению Н. Doose и соавт. (2000), в основе патогенеза возникновения ДЭПД лежат 2 основных фактора: генетическая предрасположенность и органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), возникшее в перинатальном периоде. В многочисленных публикациях показана высокая частота появления ДЭПД у сибсов пробандов с ИФЭ, а также высокая конкордантность близнецовых пар по наличию ДЭПД на ЭЭГ [31, 40, 41, 44, 61]. Предполагается «генетическая детерминированность» паттерна ДЭПД на ЭЭГ с возможным наследованием по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью в зависимости от возраста [42, 43]. L.J. Strug и соавт. (2009) при проведении генетического анализа обнаружили четкое сцепление ДЭПД на ЭЭГ с локусом 11p13 (NLOD 4.30). Данный

локус затрагивал удлинитель белкового комплекса 4 (elongator protein complex 4, ELP4). Примечательно, что данный белок вовлечен в процесс транскрипции транспортной РНК и имеет прямое отношение к процессам развития и созревания мозга [83].

В случае появления ДЭПД у детей с ранним органическим поражением ЦНС речь, скорее всего, идет о поражении именно белого вещества головного мозга (проводников), о чем свидетельствует высокая частота выявления ДЭПД у детей с ДЦП без эпилепсии [12, 21, 90, 91], а также при некоторых наследственно-дегенеративных заболеваниях с поражением белого вещества [24, 44, 66]. В литературе имеются данные о том, что у ряда пациентов с наличием структурных изменений в мозге наблюдаются фокальные моторные приступы, напоминающие таковые при ИФЭ, и они имеют благоприятный прогноз по течению эпилепсии с наличием ДЭПД на ЭЭГ [1, 29, 33, 37, 56, 57, 82]. Авторы называли данные случаи «идиопатической копией симптоматических фокальных эпилепсий», подчеркивая тем самым, что это все-таки симптоматические (структурные) формы эпилепсии [26]. «Роландические спайки» были описаны у детей со структурными изменениями в головном мозге: при окклюзионной гидроцефалии (В. Ven-Zeev и соавт., 2004), полимикрогирии (R. Guerrini и соавт., 1998), перисильвиарной дисплазии (R. Kuzniecky и соавт., 1996), перинатальных таламических инфарктах (F. Guzzetta и соавт., 2005), перивентрикулярной лейкомаляцией (К. Yu. Mukhin и соавт., 2015), ДЦП (Е.Д. Белоусова, 2004; К.Ю. Мухин и соавт., 2012; М. Wolff и соавт., 1998). В 2010 г. мы представили результаты собственных исследований по ФЭДСИМ-ДЭПД, подчеркнув, что это особая форма эпилепсии, которая не может быть отнесена ни к чисто структурным, ни к идиопатическим (генетическим) [4, 19].

О. Eeg-Olofsson и соавт. (2000) одними из первых показали высокую частоту выявления патологии белого вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных типичной РЭ (у 10 из 18 пациентов). Патология белого вещества проявлялась главным образом задержкой процесса миелинизации, которую авторы расценили как «нарушение созревания мозга». При этом именно у больных РЭ с патологией белого вещества наиболее часто выявлялись легкие когнитивные нарушения [47].

S. E. Kim и соавт. (2014) сравнивали результаты когнитивных тестов (включая детский вариант теста Векслера) у детей в возрасте 7–16 лет в 2 группах: больных РЭ и неврологически здоровых. Всем детям выполнялось высокоразрешающее МРТ-исследование, включая волюметрический анализ и применение режима DTI (диффузионная тензорная визуализация). В результате исследования был выявлен достоверно

более низкий показатель общего коэффициента интеллекта (IQ) у больных РЭ по сравнению с контрольной группой здоровых детей. Принципиально важно то, что более низкий показатель IQ (и особенно – вербального интеллекта) отмечался в группе больных РЭ, у которых на МРТ выявлялись нарушения структуры белого вещества головного мозга. Сделан вывод о том, что даже небольшие структурные изменения в белом веществе (более значимо – левого полушария) могут приводить к когнитивным нарушениям у больных РЭ [67].

Высокая частота возрастзависимых эпилептиформных паттернов на ЭЭГ (ДЭПД) была выявлена в группе детей с фармакорезистентной эпилепсией, возникшей в результате гипоксически-ишемического поражения головного мозга в перинатальном периоде [86]. Авторы констатировали высокую частоту ДЭПД в группе детей с фармакорезистентной эпилепсией, у которых дополнительно к поражению коры головного мозга (серого вещества, обуславливающего возникновение резистентной эпилепсии) наблюдалась патология белого вещества. В результате исследования был сделан вывод о том, что структурные изменения белого вещества головного мозга могут лежать в основе возникновения ДЭПД на ЭЭГ. В нашем исследовании также продемонстрирована высокая частота ДЭПД в группе недоношенных детей с перивентрикулярной лейкомаляцией, независимо от наличия или отсутствия у них эпилепсии [73].

В некоторых публикациях указывается на роль патологических изменений в таламусе, возникших в результате гипоксически-ишемических нарушений в перинатальном периоде [57]. Структурные нарушения в таламусе могут приводить к гиперсинхронизации нейронов, их «воспламенению» («firing»), способствуя поддержанию «повышенной судорожной готовности» вплоть до наступления пубертатного периода. F. Guzzetta и соавт. (2005) представили описание 32 пациентов с поражением таламуса в перинатальном периоде; при этом у 29 из них наблюдались клинико-электроэнцефалографические признаки эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна. Было высказано предположение о том, что вентролатеральные и ретикулярные ядра таламуса, а также дисбаланс медиаторной системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) ответственны за развитие постоянной продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна, по морфологии соответствующей ДЭПД [57].

Исследования последних лет показали, что специфический белок синаптофизин играет важную роль в процессах созревания головного мозга [81]. Синаптофизин представляет собой гликопротеид, находящийся в пресинаптических везикулах нейронов. По уровню данного белка в везикулах можно

достаточно точно судить о степени созревания нервной системы. Базовая реактивность синаптофизина повышена у недоношенных детей и отражает незрелость белого вещества головного мозга. Максимальна же она в длинных аксонах, семиовальном центре, мозолистом теле и мозжечке [81]. Интересно, что повышенная реактивность синаптофизина также регистрируется в областях потери аксональных связей, т. е. редукции белого вещества [80]. По мере созревания мозга реактивность данного белка снижается. Таким образом, очевидно, что синаптофизин играет существенную роль в процессах созревания мозга, особенно белого вещества, и может иметь прямое отношение к появлению ДЭПД на ЭЭГ. Исследования Н. В. Sarnat и L. Flores-Sarnat (2008) показали, что в результате поступательного созревания синаптических связей плода неокортекс не в состоянии генерировать эпилептиформную активность до 26-й недели гестации.

По мере созревания нервной системы наблюдаются постепенное исчезновение паттернов ДЭПД и самокупирование возрастзависимых (идиопатических фокальных) форм эпилепсии к наступлению пубертатного периода [33]. Важным звеном патогенеза ДЭПД является созревание половой системы. Известно, что ГАМК является основным «тормозным» медиатором в эпилептогенезе, в связи с чем весьма вероятно, что именно синтез половых гормонов в пубертате способствует блокированию эпилептиформной активности ДЭПД, стимулируя рецепторы ГАМК [46]. Половые гормоны играют важную роль в регулировании ГАМКергической системы [10, 11]. Так, тестостерон стимулирует ГАМКергическую активность в гипоталамусе и черной субстанции, а также повышает чувствительность рецепторов к некоторым антиэпилептическим препаратам (АЭП) [60].

Степень выраженности обоих факторов неодинакова в различных случаях: генетический фактор максимален при обнаружении ДЭПД у неврологически здоровых детей и при ИФЭ, а раннее органическое поражение головного мозга – при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД, а также при наличии ДЭПД у больных ДЦП при отсутствии эпилепсии. Наша гипотеза заключается в том, что при патологии именно белого вещества (проводников), а не коры головного мозга возможно полное исчезновение приступов по мере созревания нервной системы. Не исключено, что в процессе созревания нервной системы, который протекает в тесном взаимодействии с половым созреванием, наблюдается постепенное нарастание миелинизации и достигается «дозревание» проводящих путей у детей с патологией белого вещества головного мозга, которое в сочетании с усилением «ГАМКергической защиты» в пубертате приводит к купированию приступов.

Классификация ДЭПД-ассоциированных состояний

Как указывалось выше, ДЭПД встречаются на ЭЭГ не только при ИФЭ (как предполагалось в ранних публикациях – Р. Наугас и М. Веауссарт (1958)), но при целом ряде других форм эпилепсии, а также при заболеваниях и состояниях, абсолютно не связанных с эпилепсией [20]. В 2007 г. на III конференции Центра детской неврологии и эпилепсии нами была представлена классификация ДЭПД-ассоциированных состояний. Это именно состояния, а не синдромы, ассоциированные с паттерном ДЭПД на ЭЭГ, так как в некоторых случаях речь идет о клинически здоровых индивидуумах. Данная категория как раз включает детей с врожденным нарушением процессов созревания мозга. За последние годы мы уточнили и значительно дополнили данную классификацию, представив ее впервые на XXVIII конференции Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки в 2015 г. Согласно этой классификации ДЭПД-ассоциированные состояния разделяются на 3 группы:

- 1) неврологически здоровые дети;
- 2) пациенты с эпилептическими приступами:
 - А – при различных формах ИФЭ (включая ИФЭ с псевдогенерализованными приступами);
 - В – при некоторых эпилептических энцефалопатиях (синдромы псевдо-Леннокса, Ландау–Клеффнера, энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна);
 - С – при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД;
 - D – при некоторых других формах эпилепсии (детская абсансная эпилепсия, синдром Живонса, юношеская миоклоническая эпилепсия, структурная фокальная эпилепсия при полимикрогирии и др.);
- 3) пациенты с неврологическими нарушениями, но с возможным отсутствием эпилептических приступов:
 - А – при когнитивной эпилептиформной дезинтеграции (КЭД);
 - В – при неврологических заболеваниях у детей, связанных с «патологией созревания мозга» (тики, энурез, заикание, задержка речевого развития, синдром гиперактивности с дефицитом внимания);
 - С – при поражении белого вещества головного мозга в перинатальном и раннем детском возрасте (ДЦП без эпилепсии, окклюзионная гидроцефалия, ушиб головного мозга);
 - D – при некоторых пороках развития головного мозга и кортикальных дисплазиях, захватывающих периоландическую

Частота встречаемости «функциональных спайков» (ДЭПД) на электроэнцефалограмме у неврологически здоровых детей (% , среднее значение и диапазон) (по С. Panayiotopoulos и соавт., 2012)

Frequency of “functional spikes” (BEDC) on electroencephalogram of neurologically healthy children (% , mean and range) (according to С. Panayiotopoulos et al., 2012)

Возраст, лет Age, years	Локализация ДЭПД Location of BEDC			
	Центрально-височные Centrotemporal	Затылочные Occipital	Лобные Frontal	Диффузные Diffuse
1–5	0,40 (0,3–0,4)	0,90 (0,8–1,0)	0,05 (0–0,1)	0,20 (0,1–0,3)
6–12	2,25 (0,7–3,5)	0,15 (0–0,4)	0,10 (0,1–0,6)	1,00 (0,1–1,1)

Примечание. ДЭПД – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства.
Note. BEDC – benign epileptiform discharges of childhood.

область (полимикрогирия, перисильвиарный синдром);

- Е – при аутистикоподобном варианте нарушения развития и поведения;
- F – при некоторых наследственно-дегенеративных заболеваниях ЦНС и хромосомных синдромах, обычно протекающих с «патологией созревания мозга» или с поражением белого вещества мозга (синдромы трисомии X, ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, нейрональный цероидный липофусциноз, лейкоцистрофии и др.).

ДЭПД у неврологически здоровых детей. Согласно обобщенным данным, среди популяции детей частота выявления феномена ДЭПД на ЭЭГ составляет от 1,4 до 5 % [22, 31, 40, 44]. Преобладающей является центрально-темпоральная локализация ДЭПД (см. таблицу) [77].

В огромной популяционной работе G. V. Cavazzuti и соавт. (1980) изучили результаты ЭЭГ-исследования у неврологически здоровых детей. Среди 3726 детей у 3,74 % была обнаружена эпилептиформная активность, соответствующая по характеристикам ДЭПД. При наблюдении за данной группой никаких эпилептических приступов у детей обнаружено не было как на момент исследования, так и в анамнезе и катаннезе [34].

В исследовании В.Ю. Ноговицына и соавт. (2004) ДЭПД на ЭЭГ были выявлены у 1,63 % из 2320 здоровых (без эпилепсии) детей в возрасте от 2 до 16 лет. При катаннестическом наблюдении лишь в 8 % случаев у детей с ДЭПД на ЭЭГ развивались эпилептические приступы. В исследовании F. P. Vray и W. C. Wisner (1964) лишь у 12 % детей с обнаруженными ДЭПД на ЭЭГ в дальнейшем развивались эпилептические приступы, остальные были клинически здоровы.

Во многих публикациях указывается на высокую частоту обнаружения ДЭПД на ЭЭГ здоровых

(без эпилепсии) детей, у ближайших родственников которых диагностировались различные формы ИФЭ. Согласно обобщенным данным литературы, частота обнаружения ДЭПД у сибсов пробандов, больных РЭ, очень высока и составляет 25–36 % [44]. Однако лишь у малой части из них при наблюдении в катаннезе развиваются эпилептические приступы; остальные дети клинически здоровы или имеют минимальные неврологические нарушения [44]. J. Heijbel и соавт. (1975) провели клинко-электроэнцефалографическое исследование 19 пробандов, страдающих РЭ, 34 сибсов и 36 родителей пробандов. Эпилептиформная активность типа роландической была отмечена у 34 % сибсов пробандов, однако эпилептические приступы – лишь у 15 % из них. Среди родителей пробандов, наоборот, эпилептические приступы в детстве констатировались в 11 % случаев, а эпилептиформная активность присутствовала лишь у 3 %. Среди обследованных пробандов 13 (68 %) пациентов имели дальних родственников, у которых в детстве отмечались редкие эпилептические приступы. На основании проведенного исследования авторы предположили, что «...аутосомно-доминантный ген с возрастзависимой пенетрантностью ответствен за появление данного типа нарушений ЭЭГ». H. Doose и W. K. Baier (1989) также предположили, что ЭЭГ-паттерн ДЭПД контролируется аутосомно-доминантным геном с возрастзависимой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [41]. По данным В.А. Neubauer (2000), аутосомно-доминантная мутация в локусе 15q14 может быть ответственна за развитие ДЭПД на ЭЭГ [76].

Таким образом, очевидно, что ДЭПД – весьма распространенный ЭЭГ-паттерн у детей в возрасте от 2 до 14 лет. Важно, что в большинстве случаев у этих детей не наблюдается эпилептических приступов. Данные литературы свидетельствуют о высокой частоте ДЭПД у детей, ближайшие родственники которых

(особенно родные сибсы) болели различными формами ИФЭ.

ДЭПД у детей с различными формами эпилепсии.

Традиционно считалось, что ДЭПД весьма специфичны для ИФЭ [49, 74]. Данный ЭЭГ-паттерн практически обязательно встречается при всех формах ИФЭ. J. Maher и соавт. (1995) провели ЭЭГ-исследование большой популяции детей ($n = 5291$) и у 31 (0,6 %) из них обнаружили на ЭЭГ высокоамплитудную пик-волновую активность в затылочных отведениях, блокирующуюся при открывании глаз, при сохранной основной активности фона («затылочный» вариант ДЭПД). Из 31 пациента, имевшего на ЭЭГ активность по типу «затылочных» ДЭПД, у 17 была диагностирована РЭ, у 6 — идиопатическая затылочная эпилепсия, у 5 — симптоматическая фокальная эпилепсия, у 1 — единичный приступ, остальные 2 (6 %) были клинически здоровы. Каких-либо отличий ЭЭГ-паттернов в различных группах больных эпилепсией и здоровых детей выявлено не было. R. M. Pressler (1997) представил истории болезни 2 сибсов, страдающих эпилепсией и имеющих ДЭПД на ЭЭГ; у одного из них была диагностирована РЭ, а у другого — идиопатическая затылочная эпилепсия. Таким образом, очевидно, что локализация ДЭПД не может служить достоверным критерием формы ИФЭ без учета клинической картины заболевания [79].

P. Kellaway (2000) обследовал 638 детей, имевших на ЭЭГ эпилептиформную активность с преимущественной локализацией в центральных отведениях. Автор выявил «доброкачественную» группу детей с нормальным развитием, отсутствием очаговых неврологических симптомов и замедления фона на ЭЭГ ($n = 386$); другую группу ($n = 272$) он назвал «симптоматической». Она характеризовалась признаками «раннего органического поражения ЦНС», наличием очаговых неврологических расстройств и интеллектуально-мнестических нарушений, замедлением основной активности фона. Интересно, что в «доброкачественной» группе эпилептические приступы (преимущественно в рамках РЭ) имели 57,4 % детей (остальные были абсолютно здоровы), а в «симптоматической» — 41 % (остальные имели различные неврологические нарушения без эпилепсии) [64]. Из данной публикации следует, что ДЭПД встречаются не только при ИФЭ. L. C. Fonseca и соавт. (1996) описали ДЭПД с локализацией в затылочных отведениях при детской абсансной эпилепсии [51]. D. Talwar и соавт. (1992) при выборочном обследовании 30 детей и подростков с ДЭПД в затылочной области обнаружили, что 20 % из них вообще не имели неврологических заболеваний, а 80 % страдали различными формами эпилепсии: идиопатической и симптоматической затылочной эпилепсией, детской абсансной эпилепсией и мигрень-эпилепсией [84].

ДЭПД на ЭЭГ описаны при различных синдромах *идиопатической генерализованной эпилепсии*; чаще всего они встречаются при детской абсансной эпилепсии, реже — при юношеской миоклонической эпилепсии [15, 27, 32, 35]. ДЭПД и генерализованные пик-волновые паттерны нередко сосуществуют вместе при таких синдромах, как ИФЭ с псевдогенерализованными приступами и синдромом Дживонса [13, 18]. Данный факт не является казуистической редкостью и свидетельствует об общих патогенетических механизмах (включая генетическую предрасположенность) различных форм идиопатической фокальной и генерализованной эпилепсии.

ДЭПД являются облигатными ЭЭГ-паттернами при ряде форм *эпилептических энцефалопатий*, особенно сопровождающихся постоянной продолженной эпилептиформной активностью в фазу медленного сна. Это синдромы псевдо-Леннокса, Ландау–Клеффнера, энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна [14, 16, 28]. Общими признаками ДЭПД на ЭЭГ при всех данных синдромах являются крайне высокий индекс эпилептиформной активности с нарастанием в фазу медленного сна и тенденция к диффузному распространению ДЭПД. Данные синдромы характеризуются более или менее выраженными когнитивными, психическими и речевыми нарушениями; однако во всех случаях приступы купируются и ЭЭГ нормализуется в пубертатном периоде [39].

Особую форму представляет синдром *ФЭДСИМ-ДЭПД*, подробно описанный нами [19]. Речь идет о пациентах, имеющих тяжелые неврологические нарушения (в большинстве своем — ДЦП, нередко — умственную отсталость), обусловленные структурными изменениями в головном мозге, возникшими в антенатальном и перинатальном периодах. Это категория тяжелых больных, большинство из которых являются глубокими инвалидами. Парадоксально, но факт: эпилепсия, развивающаяся у данных пациентов, имеет черты идиопатической с обязательным наличием ДЭПД на ЭЭГ. Приступы купируются, а эпилептиформная активность блокируется при наступлении пубертатного периода [4, 19]. Данный синдром проявляется дебютом эпилепсии в младенческом или детском возрасте, наличием приступов, характерных для ИФЭ (роландической, затылочной), облигатным наличием ДЭПД на ЭЭГ, структурными изменениями преимущественно в белом веществе головного мозга (как локальными, так и диффузными), возникшими в антенатальном или перинатальном периодах, благоприятным прогнозом по эпилепсии с купированием приступов в подавляющем большинстве случаев, но с возможным наличием перманентных тяжелых двигательных (ДЦП) и/или когнитивных (интеллектуальная недостаточность) нарушений.

Ниже обобщены наши данные по отличию эпилептиформной активности ДЭПД при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД от других ДЭПД-ассоциированных форм эпилепсии:

- ДЭПД нередко локализуются в строго определенных отведениях при многократных записях ЭЭГ в течение многих лет (отсутствует «шифт» активности);
- ДЭПД обычно регистрируются в структуре регионального замедления (рис. 4);
- характерно появление ДЭПД более «медленной», «растянутой» формы, нежели классические паттерны;
- реверсия фазы при ФЭДСИМ-ДЭПД регистрируется существенно реже, чем при ИФЭ (вероятно, это обусловлено обширностью структурного дефекта мозга);
- высока частота локализации ДЭПД в затылочных отведениях;
- нередко сочетание ДЭПД с диффузной пиковолновой активностью, в том числе и в виде продолженных разрядов.

Согласно нашей гипотезе, эпилепсия и ДЭПД на ЭЭГ у данной категории пациентов могут быть обусловлены преимущественным поражением белого вещества головного мозга (длинные аксоны),



Рис. 4. Пациент Ч.Д., 6 лет. Диагноз: следствие перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии; детский церебральный паралич, преимущественно гемипаретическая форма слева; фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). ЭЭГ, сон: эпилептиформная активность в виде доброкачественных эпилептиформных паттернов детства в структуре продолженного регионального замедления преимущественно по правым лобным отведениям

Fig. 4. Patient Ch.D., 6 y. o. Diagnosis: consequences of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy; cerebral palsy (predominantly left-sided hemiparetic form); focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges of childhood in electroencephalogram (EEG). EEG during sleep: epileptiform activity consisting of benign epileptiform discharges of childhood within a continuous regional slowing primarily in the right frontal leads

а не серого (нейронов), как почти при всех формах эпилепсии. ФЭДСИМ-ДЭПД не простое сосуществование идиопатической и симптоматической фокальной эпилепсии, а особый синдром, имеющий «доброкачественный» прогноз по течению эпилепсии и тяжелый — по двигательным и когнитивным нарушениям. Ранее подобные случаи мы называли «двойной патологией», что неудачно характеризует суть данного синдрома.

Вместе с тем наблюдения последних лет показывают, что действительно возможно сосуществование 2 форм эпилепсии и 2 принципиально различных ЭЭГ-аномалий у одного пациента. Речь идет о наличии у одного пациента структурной фокальной эпилепсии, обусловленной локальным поражением головного мозга, и идиопатической эпилепсии. При этом, как правило, у больного наблюдаются 2 типа приступов: например, фокальные с автоматизмами и остановкой активности, характерные для структурной фокальной эпилепсии, и гемифациальные при пробуждении, типичные для ИФЭ. ЭЭГ-аномалии также 2 типов: как правило, в одном полушарии (на стороне структурного поражения) констатируются медленные комплексы «острая — медленная волна» (нередко в структуре регионального замедления), а в другом полушарии — ДЭПД. Такое сочетание нередко мы видим у больных с фокальными кортикальными дисплазиями, врожденными доброкачественными опухолями (типа DNET), глиозными изменениями в результате перинатальной энцефалопатии [37, 62, 86]. В отличие от синдрома ФЭДСИМ-ДЭПД, «идиопатические» приступы и ДЭПД исчезают с наступлением пубертата, а структурная эпилепсия продолжается; она обычно резистентна к терапии и нередко требует хирургического вмешательства. Важно, что карбамазепин и окскарбазепин, являющиеся АЭП первого выбора в лечении симптоматической фокальной эпилепсии, могут агgravировать «идиопатические» приступы и ДЭПД на ЭЭГ. Наличие «идиопатического компонента» при формах эпилепсии, обусловленных врожденными структурными изменениями головного мозга, может свидетельствовать, с одной стороны, о генетической предрасположенности, с другой — о поражении белого вещества.

ДЭПД у детей с различными неврологическими нарушениями при возможном отсутствии эпилепсии. Многочисленные публикации, представленные выше, свидетельствуют, что лишь у небольшой части детей, имеющих ДЭПД на ЭЭГ, развиваются эпилептические приступы. Таким образом, в большинстве случаев ДЭПД не связаны с эпилепсией, а являются признаком особого состояния — «врожденного нарушения созревания мозга» [43]. В нашей классификации ДЭПД-ассоциированных состояний и синдромов (см. выше) как раз представлена самая большая группа

неврологических заболеваний, которые ассоциированы с ДЭПД, но при этом могут не проявляться эпилептическими приступами.

Одним из основных синдромов в этой группе является **КЭД**. Данный термин был впервые предложен G. Gobbi (2002) на V Европейском эпилептологическом конгрессе в Мадриде в 2002 г. КЭД – симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов. При этом допускается возможность наличия единичных эпилептических приступов в анамнезе [20]. Этот термин отнюдь не идентичен понятию «эпилептическая энцефалопатия», так как в последнем случае когнитивные нарушения могут быть обусловлены как эпилептиформной активностью, так и частыми эпилептическими приступами, например, при синдромах Веста, Драве, Леннокса–Гастро и многих других.

Существуют, по нашему мнению, 2 основные причины развития КЭД: генетически детерминированное нарушение процессов созревания мозга и морфологические изменения в мозге, обусловленные патологией пренатального развития. В ряде публикаций указывается на роль «раннего» (в перинатальном периоде) поражения таламуса в развитии продолженной эпилептиформной активности, сопровождающейся когнитивными нарушениями [57].

Таким образом, КЭД может иметь «идиопатический» характер, т. е. возникать в результате генетически детерминированного процесса нарушения созревания головного мозга; при этом морфологические изменения в мозге отсутствуют. С другой стороны, наблюдается и «структурный» вариант, возникающий при дизонтогенетическом органическом поражении головного мозга в процессе внутриутробного развития. Патогенетическая сущность синдрома КЭД заключается в постоянном воздействии на мозг продолженной, обычно диффузной, эпилептиформной активности с нарушением нейрональных связей и возникновением когнитивных, поведенческих и речевых нарушений [20, 65]. Данная активность по морфологическим характеристикам соответствует ДЭПД, нередко возникающим мультирегионально и диффузно, высоким индексом с нарастанием во сне. Постоянная продолженная эпилептиформная активность приводит к нарушению нейрональных связей развивающегося мозга ребенка и появлению аномальных нейрональных сетей (аберрантный спрутинг), что, в свою очередь, обуславливает возникновение когнитивных нарушений [17, 23, 38, 58]. Немецкие неврологи образно сравнивают постоянную продолженную эпилептиформную активность по воздействию на мозг со швейной машиной «Зингер» («Nahmaschine Zinger»).

Причины повреждающего воздействия продолженной эпилептиформной активности на функциональное состояние детского мозга точно не определены. В настоящее время предполагается несколько механизмов такого воздействия [16, 25, 28, 46, 89]:

- постоянная электрическая «бомбардировка» эпилептиформной активностью корковых центров праксиса, гнозиса, речи и движений приводит к их «перевозбуждению», а затем к функциональному «блокированию»;
- функциональный разрыв нейрональных связей за счет длительно существующей эпилептиформной активности;
- дисбаланс нейромедиаторных систем.

Патогенетической основой нарушений когнитивных, коммуникативных, речевых функций и поведения при эпилептических энцефалопатиях является «разрушение» продолженной эпилептиформной активностью связей между нейронами в клеточных ансамблях развивающегося головного мозга, являющихся материальной основой высших психических функций [7–9]. Разумеется, это «разрушение» не является структурным, а носит функциональный характер по типу блокирования. Биоэлектрическая активность головного мозга отражает работу нейрональных популяций (нейрональных сетей), и нормальная ритмика ЭЭГ является важной для формирования клеточных ансамблей ЦНС. Эпилептиформная активность отражает неверное функционирование нейронов, а также является причинным фактором «разрыва связей» между нейронами, что приводит к стойкому дефициту высших психических функций [17].

До некоторой степени локализация эпилептиформных паттернов может определять клинику нейропсихологических нарушений. В зависимости от преимущественной локализации продолженной эпилептиформной активности в клинической картине могут преобладать те или иные виды нарушений высших психических функций. На основании данных литературы и собственных исследований мы обобщили возможные нарушения, возникающие в случае преобладания эпилептиформной активности в различных областях мозга:

- фронтальное преобладание – приобретенный эпилептический лобный синдром; психические нарушения в виде аутистического, психопатоподобного или шизофреноподобного поведения;
- темпоральное преобладание – приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау–Клеффнера); глобальное нарушение речевых функций (в случае раннего дебюта);
- центральное преобладание – моторные нарушения (перманентный парез, атаксия); наличие приступов в виде негативного миоклонуса

(вариант синдрома псевдо-Леннокса); глобальное нарушение когнитивных функций;

- парietальное преобладание – возникновение нарушений гнозиса и праксиса; дискалькулия, синдром Герстманна;
- окципитальное преобладание – аутистическоподобное поведение; корковые нарушения зрения (нередкий исход синдрома Веста).

ДЭПД нередко обнаруживаются при ЭЭГ-исследовании детей с различными *неврологическими нарушениями, обусловленными «патологией созревания»* (тики, энурез, заикание, задержка речевого и умственного развития, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, парасомнии и др.). Примечательно, что данные нарушения в большинстве своем исчезают без лечения при наступлении пубертатного периода, как и ДЭПД. Н. Doose и соавт. (1996) наблюдали у детей с ДЭПД на ЭЭГ снижение школьной успеваемости, проявления синдрома гиперактивности с дефицитом внимания, различные пограничные нервно-психические расстройства, нарушения поведения, заикание, дислексию, энурез, головные боли, преждевременное половое развитие [42].

В этом отношении весьма показательна фундаментальная работа В.Ю. Ноговицына и соавт. (2004). Авторы обследовали 2320 здоровых (без эпилепсии) детей в возрасте от 2 до 16 лет, проводя им ЭЭГ-исследования на предмет выявления ДЭПД, в результате ДЭПД на ЭЭГ были выявлены у 1,63 % детей. При катamnестическом наблюдении лишь в 8 % случаев у детей с ДЭПД на ЭЭГ развивались эпилептические приступы. Однако самым важным оказалось обследование группы здоровых детей ($n = 38$), имевших ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии эпилепсии, выявившее синдром гиперактивности с дефицитом внимания в 10 случаях, головные боли (включая мигрень) – в 9, задержку речевого развития – в 7, энурез – в 2, аффективно-респираторные приступы – в 2, тики – в 1, нетяжелый случай ДЦП – в 1 случае. Остальные 6 детей были клинически здоровы. Таким образом, лишь 6 из 38 детей с ДЭПД на ЭЭГ и без эпилепсии были, по-видимому, неврологически здоровы. При тщательном неврологическом осмотре и нейропсихологическом тестировании нарушений у них обнаружено не было [22].

ДЭПД могут возникать у детей без эпилепсии *при патологии белого вещества (проводников) головного мозга*. Клиническая практика свидетельствует, что поражения белого вещества в перинатальном периоде или раннем детском возрасте нередко ассоциируются с ДЭПД. Наиболее часто ЭЭГ-паттерны ДЭПД выявляются у детей, перенесших гипоксически-ишемическую перинатальную энцефалопатию с исходом в ДЦП. Практически у каждого 5-го ребенка (22 %), больного ДЦП, регистрируется эпилептиформная

активность ДЭПД на ЭЭГ [12]. Эта доля увеличивается еще больше при сочетании ДЦП с перивентрикулярной лейкомаляцией [21] (рис. 5). Однако при наблюдении в катamnезе лишь у 4,8 % детей, больных ДЦП и имеющих ДЭПД на ЭЭГ, развивается эпилепсия [12].

Поражение белого вещества головного мозга (преимущественно длинных аксонов) нередко возникает у детей с *ДЦП, при перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей, при врожденных порэнцефалических кистах, гидроцефалии* [44, 59]. Именно в этой группе пациентов наиболее часто констатируются ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии эпилепсии. При врожденной окклюзионной шунтированной

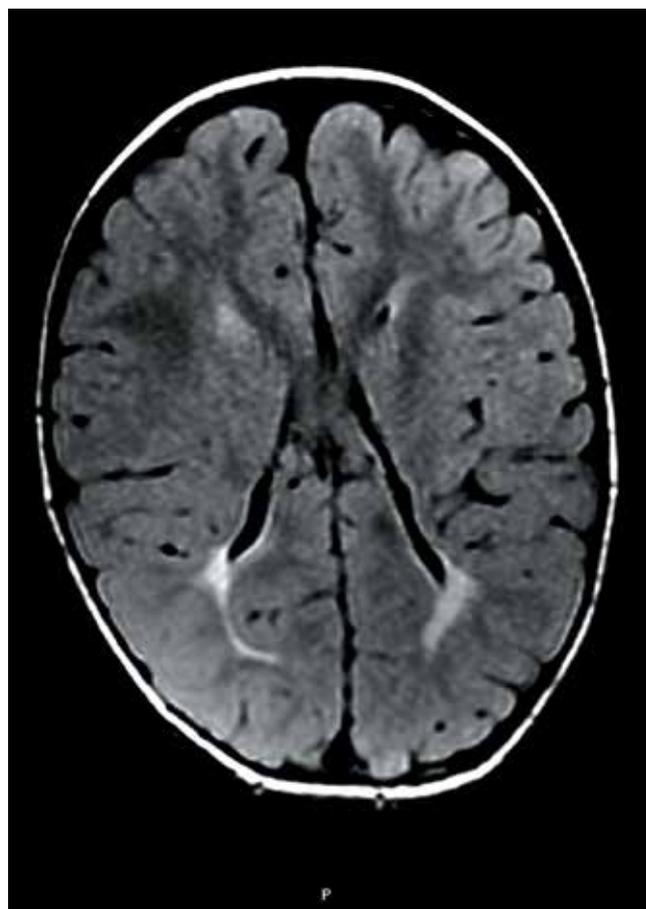


Рис. 5. Пациент Т.Т., 5 лет. Диагноз: *последствие перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии; детский церебральный паралич, преимущественно нижняя диплегия; фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме. Магнитно-резонансная томография: выраженная перивентрикулярная лейкомаляция, преимущественно вокруг задних рогов, с деформацией контуров тел боковых желудочков*

Fig. 5. Patient T.T., 5 y. o. *Diagnosis: consequences of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy; cerebral palsy (primarily lower-extremity diplegia); focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges of childhood on electroencephalogram. Magnetic resonance imaging: pronounced periventricular leukomalacia mainly around the posterior horns with a deformation in the shape of lateral ventricles*

гидроцефалии ДЭПД также являются нередкой находкой, причем подчеркивается высокий индекс эпилептиформной активности с возможностью развития электрического эпилептического статуса медленного сна [20, 29]. Также ДЭПД описаны у детей, перенесших *тяжелую черепно-мозговую травму* (обычно ушиб головного мозга) в раннем детском возрасте. U. Stephani & H. Doose (1999) описали случай тяжелой черепно-мозговой травмы у девочки в возрасте 9 дней, полученной при укусе собаки. При ЭЭГ-обследовании через несколько лет у нее были обнаружены типичные ДЭПД на ЭЭГ, а затем развилась эпилепсия. При наблюдении в катамнезе приступы имели характер роландических, а эпилепсия купировалась к 14 годам. Мы также наблюдали пациентку Т., 8 лет, получившую ушиб головного мозга в возрасте 1,5 года (на нее упал телевизор с высокой тумбы), у которой регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии приступов. По мнению H. Doose (2003), в данных случаях возникновения ДЭПД речь идет о сочетании раннего органического поражения головного мозга с «наследственной предрасположенностью» [44].

При *некоторых врожденных пороках развития и кортикальных дисплазиях, захватывающих перисильвиарную область*, также могут обнаруживаться ДЭПД на ЭЭГ. Наиболее распространенным вариантом является полимикрогирия, при которой во многих случаях констатируются ДЭПД на ЭЭГ, а также нередко — электрический эпилептический статус медленного сна [26, 56, 62]. В случае развития эпилепсии она носит черты роландической, нередко с купированием приступов, но с сохранением выраженных когнитивных нарушений. При врожденном перисильвиарном синдроме (вариант кортикальной дисплазии) также возможно появление ДЭПД [49].

При *аутизме и аутистикоподобном поведении* нередко констатируются ДЭПД на ЭЭГ. Аутизм относят к дезинтегративным психическим нарушениям детского возраста [63], что может иметь общие патогенетические механизмы с врожденным нарушением процессов созревания мозга. Неслучайно, что частота выявления ДЭПД на ЭЭГ у пациентов данной группы необычно высока [39, 65].

R. F. Tuchman и I. Rapin (1997), R. Nass и соавт. (1998), J. F. Mantovani (2000) представили описание синдрома, который они назвали «аутистический эпилептиформный регресс» (АЭР). Основа АЭР — развитие тяжелых коммуникативных нарушений у детей в результате постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [75]. J. F. Mantovani (2000) определил его как «аутистический ряд нарушений развития»: «поведенческие нарушения, которые характеризуются тяжелыми качественными расстройствами социальных взаимоотношений и коммуникации

и ассоциируются со стереотипным поведением и играми». Однако с нашей точки зрения, патогенез аутистического регресса более сложен. Главная причина данного заболевания — врожденное нарушение процессов созревания головного мозга, которое проявляется патологией развития (в том числе коммуникативных навыков) и наличием ДЭПД на ЭЭГ как проявлением незрелости мозга. Постоянная продолженная эпилептиформная активность, безусловно, оказывает негативное воздействие на высшие психические функции ребенка, однако их нарушение обусловлено прежде всего генетически детерминированным расстройством созревания. Именно поэтому терапия АЭП оказывает лишь частичный положительный эффект в отношении блокирования эпилептиформной активности и улучшения когнитивных функций, а стероидные гормоны, ускоряющие процессы созревания, обладают максимальным терапевтическим эффектом [6, 20]. В связи с этим интересен термин, который применил первооткрыватель синдрома R. F. Tuchman (2007): «дезинтегративный аутизм».

По данным Л. Р. Зенкова (2007), основанным на обзоре литературы и результатах собственных исследований, до 30 % больных аутизмом детей имеют в анамнезе эпилептические приступы и до 50 % — эпилептиформную активность на ЭЭГ, особенно при записи во сне. В работе R. F. Tuchman и I. Rapin (1997) отмечено, что в группе детей с аутистическим регрессом в 19 % случаев выявлялась эпилептиформная активность на ЭЭГ. Л. Р. Зенков (2007) выделяет 3 основных составляющих аутистикоподобного поведения («атипичный аутизм» по терминологии автора):

- нарушение социального общения;
- нарушение языка, речи, ролевых игр;
- нарушение диапазонов интереса и активности.

Детский АЭР диагностируется в случае сочетания аутистического регресса с эпилептическими приступами или эпилептиформной активностью на ЭЭГ. В публикации T. Kagan-Kushnir и соавт. (2005), основанной на большом количестве собственных наблюдений больных аутизмом и данных литературы, приводятся следующие результаты относительно сочетания аутизма с эпилепсией: эпилептические приступы возникают у 20–30 % больных аутизмом; эпилептиформная активность на ЭЭГ констатируется у 40–60 % больных аутизмом с эпилептическими приступами и у 6–30 % — с аутизмом без приступов. H. L. Kim и соавт. (2006) установили, что чем позже дебютируют аутистические расстройства поведения, тем выше вероятность присоединения эпилептических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Особую группу среди наблюдаемых нами больных с АЭР составили пациенты с ранним (около 6 мес) дебютом эпилептических приступов по типу инфантильных спазмов и преобладанием регионально



Рис. 6. Пациентка Ш. Р., 2,5 года. Диагноз: последствие перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии. Синдром Веста в анамнезе (длительная медикаментозная клиническая ремиссия). Аутистический синдром на фоне задержки психоречевого развития. Электроэнцефалография, сон: продолженная высокоамплитудная активность по типу медленных доброкачественных эпилептиформных паттернов детства в структуре регионального замедления по задне-височно-затылочным отведениям слева

Fig. 6. Patient Sh. R., 2.5 y. o. Diagnosis: consequences of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. History of West syndrome (long-term clinical remission on pharmacotherapy). Autistic-like syndrome along with delayed psychospeech development. Electroencephalogram during sleep: continuous high-amplitude activity consisting of slow-wave benign epileptiform discharges of childhood within a regional slowing in the left posterior temporoparietal leads

акцентированной гипсаритмии в задних (затылочных) отделах. Для этой группы было характерно отсутствие локальных структурных нарушений в мозге (преобладали диффузные атрофические изменения, вызванные перинатальной гипоксией-ишемией) и благоприятный прогноз по течению эпилепсии: во всех случаях эпилептические приступы купировались при назначении базовых АЭП или стероидов. Однако после купирования приступов, как правило, в возрасте 14–18 мес у больных отчетливо проявлялись признаки аутистического регресса, который сочетался с двигательными нарушениями, расстройствами зрительной функции (нередко — элементами зрительной агнозии) и продолженной эпилептиформной активностью в затылочных отведениях по типу медленных ДЭПД (рис. 6). Прогноз у данной категории больных был благоприятным по эпилепсии (купирование приступов и постепенное исчезновение эпилептиформной активности), но крайне тяжелым в отношении высших психических функций. Сочетание АЭР с затылочными спайками на ЭЭГ впервые было описано группой исследователей из США — R. Nass и соавт. (1998) [75].

R. F. Tuchman (2007) указывал на отсутствие злокачественного течения эпилепсии у больных с аутистическим регрессом, с чем мы полностью согласны. По крайней мере, негативное влияние эпилепсии на качество жизни больных данной категории и их родителей несоизмеримо меньше, чем влияние аутистического расстройства поведения.

В большинстве случаев характер эпилептиформной активности при АЭР соответствует ДЭПД [6]. Данные паттерны могут иметь региональный или мультирегиональный характер, а также распространяться латерализованно на все полушарие (редко) или диффузно асинхронно на обе гемисферы (типично). Индекс эпилептиформной активности резко нарастает в фазу медленного сна. Однако формирование продолженной диффузной эпилептиформной активности (картина электрического статуса медленного сна) скорее исключение, чем правило [88]. Причем появление и нарастание эпилептиформной активности на ЭЭГ далеко не всегда совпадают с возникновением и усилением клинических проявлений аутистического регресса [20].

S. Duarte и соавт. (2007) отмечают преобладание эпилептиформной активности в лобно-височных и центрально-височных отведениях у детей с АЭР. R. Nass и соавт. (1998), обследовав 7 пациентов с АЭР, связали возникновение у них поведенческих нарушений с появлением на ЭЭГ продолженной эпилептиформной активности в затылочных отведениях. По своей морфологии данная активность соответствовала ДЭПД и была характерна для доброкачественной затылочной эпилепсии. Авторы предположили, что развитие когнитивных и коммуникативных расстройств связано с вовлечением в патологический процесс задних отделов головного мозга, прежде всего зрительной коры.

По мнению R. F. Tuchman (2007), наиболее типичной для больных с АЭР является битемпоральная локализация эпилептиформной активности высокого индекса [88]. Височный палео- и неокортекс, теменные и затылочные отделы коры головного мозга (особенно субдоминантного полушария) обеспечивают визуо- и аудиогностические функции, необходимые для идентификации знакомой личности, распознавания лиц и их эмоционального выражения, что является главным условием формирования коммуникативных навыков у детей [8]. Незрелость данных структур мозга, а также нарушение их функционального взаимодействия в результате продолженной эпилептиформной активности могут привести к развитию АЭР.

Исходя из собственной клинической практики, мы можем сделать 2 важных вывода:

- эпилептиформная активность ДЭПД чаще встречается при аутистическом синдроме («органическом» аутизме), чем при «классическом» аутизме;
- частота выявления ДЭПД у пациентов с аутистическим поведением высока, но вероятность развития у них эпилепсии низкая. В случае развития эпилепсии она не имеет «злокачественного» течения.

ДЭПД констатируются у пациентов, страдающих некоторыми *хромосомными и наследственно-де-*

генеративными заболеваниями. Обнаружение ДЭПД у больных с различными хромосомопатиями не является редкостью. Данные нарушения на ЭЭГ описаны при синдромах ломкой X-хромосомы, трисомии X, различных дупликациях и микроделециях, включая синдром дупликации 15q11–q13 [24, 44, 87]. Нами представлено наблюдение девочки, страдающей трисомией по X-хромосоме. Она имела эпилепсию (по характеру – роландическую), ДЭПД на ЭЭГ и умеренные когнитивные нарушения [24]. К наступлению пубертатного периода у пациентки купировались эпилептические приступы и блокировалась эпилептиформная активность на ЭЭГ. По нашему мнению, при ряде хромосомных синдромов возможно врожденное нарушение созревания мозга и как проявление его – ДЭПД на ЭЭГ.

В единичных публикациях возникновение ДЭПД на ЭЭГ описано у больных с синдромами Ретта, Ангельмана, Смит–Магенис, а также при комплексе туберозного склероза и нейрональном цероидном липофусцинозе 2-го типа [20, 44, 66, 87]. Интересно отметить, что при ряде генетических синдромов, проявляющихся аутистическими нарушениями поведения (туберозный склероз, синдромы Ретта, Ангельмана), вероятность развития эпилепсии достигает почти 100 %. Эти случаи объединяет механизм врожденного нарушения созревания мозга. При нейрональном цероидном липофусцинозе одним из механизмов появления ДЭПД на ЭЭГ может быть поражение белого вещества головного мозга.

Обобщая вышесказанное, необходимо отметить, что ДЭПД на самом деле далеко не всегда «доброкачественные», далеко не всегда «эпилептиформные», но всегда «детства». Одной из основных особенностей ДЭПД является их транзиторный возрастзависимый характер, со спонтанным исчезновением в пубертатном периоде.

Говоря о клиническом значении ДЭПД, необходимо выделить следующие моменты:

- ДЭПД являются возрастзависимыми ЭЭГ-паттернами и встречаются у детей от 2 до 15 лет;
- ДЭПД констатируются у 1,5–4,0 % здоровых детей в возрасте до 14 лет;
- ДЭПД ассоциируются с эпилепсией лишь примерно в 10 % случаев;
- ДЭПД могут быть причиной тяжелых когнитивных нарушений у детей даже при отсутствии эпилептических приступов;
- ДЭПД во всех случаях исчезают спонтанно в пубертатном периоде;
- ДЭПД – маркер незрелости мозга у детей и обусловлены «врожденным нарушением созревания мозга». Они могут иметь генетическое или структурное (поражение белого вещества) происхождение.

- ДЭПД являются маркером незрелости мозга, выраженной у каждого пациента в различной степени: от тяжелых больных с КЭД до случаев с минимальными клиническими симптомами или их полным отсутствием [20]. Обнаружение ДЭПД у неврологически здоровых детей свидетельствует, как правило, об их генетической детерминированности, и вероятность развития эпилепсии в этих случаях невелика [44]. Все эти данные, по нашему мнению, свидетельствуют об абсолютной неспецифичности паттерна ДЭПД. В случае развития эпилепсии с наличием ДЭПД на ЭЭГ течение собственно эпилепсии (т. е. приступов), как правило, не тяжелое. Однако у данных пациентов могут наблюдаться тяжелейшие когнитивные и двигательные нарушения, поэтому оценивать данную эпилепсию как доброкачественную ни в коем случае не следует.

Другими проявлениями (кроме ДЭПД) незрелости мозга на ЭЭГ, по нашему мнению, являются гипнагогическая гиперсинхронизация, островолновые компоненты в структуре физиологических паттернов сна («эпилептизированные» К-комплексы и пр.), короткие разряды диффузной низкосинхронизированной активности острая–медленная волна с преобладанием медленноволнового компонента.

Терапевтическая тактика

При обнаружении ДЭПД на ЭЭГ первый вопрос – связаны ли данные паттерны с эпилептическими приступами? Если да, лечение осуществляется в зависимости от типа приступов и формы эпилепсии. Наибольшие сложности возникают в случаях, когда ДЭПД не связаны с эпилептическими приступами. Такие случаи преобладают, и в большинстве из них терапия АЭП не назначается. Основное показание к назначению АЭП – КЭД, т. е. нарастающие когнитивные и поведенческие нарушения, обусловленные постоянной продолженной, обычно диффузной, эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Ранее мы сформулировали показания к назначению АЭП у больных с ДЭПД на ЭЭГ [20]:

- наличие эпилептических приступов;
- постоянная продолженная эпилептиформная активность на ЭЭГ в сочетании с выраженными нарушениями когнитивных функций, речи или поведения;
- нарастание индекса эпилептиформной активности в сочетании с углублением когнитивных нарушений в динамике.

При наличии выраженных расстройств высших психических функций с единичными эпилептиформными паттернами, а также у больных с минимальными нарушениями когнитивных функций и высоким

индексом эпилептиформной активности, как правило, рекомендуется воздержаться от назначения терапии АЭП. Во-первых, нарушения высших психических функций могут быть не связаны напрямую с эпилептиформной активностью, и в этом случае назначение АЭП бессмысленно. Во-вторых, встречаются пациенты, у которых констатируется высокий индекс эпилептиформной активности как случайная находка, но нейропсихологическое тестирование нарушений не выявляет (например, у некоторых больных РЭ). В этом случае также следует воздержаться от начала терапии. Однако при нарастании когнитивных нарушений в сочетании с увеличением индекса эпилептиформной активности при исследовании в динамике рекомендовано начинать лечение.

Целью терапии АЭП при КЭД является блокирование постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ и тем самым,

опосредованно, улучшение когнитивных функций [7, 9, 16, 45]. Назначение кортикостероидов улучшает когнитивные функции не только за счет уменьшения выраженности эпилептиформной активности, но и в результате «ускорения процессов созревания мозга» [44]. Своевременное назначение адекватной терапии АЭП или стероидными гормонами позволяет сократить период существования постоянной эпилептиформной активности и тем самым уменьшить выраженность когнитивного дефекта в исходе заболевания.

Наиболее эффективными АЭП в лечении КЭД признаны вальпроаты, сукцинимиды, сультам* и бензодиазепины [20, 49]. Препараты группы карбамазепина, окскарбазепин, барбитураты, фенитоин противопоказаны в большинстве случаев ввиду высокого риска аггравации приступов и диффузных эпилептиформных паттернов на ЭЭГ [9, 41, 78].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиханов А.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. и др. Роландическая эпилепсия и корковая дисплазия: “псевдоформа” или спорадическая ассоциация? Журнал невропатологии и психиатрии 2002;102(6):61–3. [Alikhanov A.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. et al. Rolandic epilepsy and cortical dysplasia: a pseudoform or a sporadic association? Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii = Journal of Neuropathology and Psychiatry 2002;102(6):61–3. (In Russ.)].
2. Белоусова Е.Д. Факторы риска, тактика лечения и прогноз судорожного синдрома и эпилепсии у детей с церебральным параличом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 43 с. [Belousova E.D. Risk factors, treatment strategy, and prognosis of convulsive syndrome and epilepsy in children with cerebral palsy. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2004. 43 p. (In Russ.)].
3. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. Наследственные заболевания и хромосомные аномалии, сопровождающиеся эпилепсией: общие черты и краткая семиология. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. М.: «Бином», 2018. [Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. Hereditary disorders and chromosomal abnormalities accompanied by epilepsy: general characteristics and brief semiology. In: Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Moscow: “Binom”, 2018. (In Russ.)].
4. Боровиков К.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. [Borovikov K.S. Focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges on EEG (FECSCB-EDC). Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2018. (In Russ.)].
5. Гасто А. Терминологический словарь по эпилепсии. Часть I. Определения. Женева: ВОЗ, 1975. С. 63. [Gastaut A. Dictionary of epilepsy. Part I. Definitions. Geneva: WHO, 1975. P. 63. (In Russ.)].
6. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс и его лечение. В кн.: Расстройства спектра аутизма: медикаментозная и психолого-педагогическая помощь. Львов: Издательство «Мс», 2014. С. 106–12. [Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu. Autistic epileptiform regression and its treatment. In: Autism spectrum disorders: medical and psychological assistance. Lviv: Ms Publishing, 2014. Pp. 106–12. (In Russ.)].
7. Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативными и поведенческими расстройствами. Вестник эпилептологии 2004;(2):7–11. [Zenkov L.R. Nonconvulsive epileptic encephalopathies with mental, communicative, and behavioral disorders. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2004;(2):7–11. (In Russ.)].
8. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 278 с. [Zenkov L.R. Non-paroxysmal epileptic disorders. Moscow: Medpress-Infom, 2007. 278 p. (In Russ.)].
9. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;106(2):4–12. [Karlov V.A. Epileptic encephalopathy. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2006;106(2):4–12. (In Russ.)].
10. Карлов В.А. Патопсихология эпилепсии. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. С. 37–71. Karlov V.A. Pathophysiology of epilepsy. In: Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 37–71. (In Russ.)].
11. Крыжановский Г.Н. Пластичность в патологии нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001;101(2):4–7. [Kryzhanovskiy G.N. Plasticity in disorders of the nervous system. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2001;101(2):4–7. (In Russ.)].

*Препарат не зарегистрирован в РФ и отсутствует в продаже.

12. Кузьмич Г.В. Клиническое и прогностическое значение эпилептиформной активности на ЭЭГ у детей с церебральными параличами при отсутствии эпилепсии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 25 с. [Kuzmich G.V. Clinical and prognostic value of epileptiform activity on EEG in children with cerebral palsy in the absence of epilepsy. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2014. 25 p. (In Russ.)].
13. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Трансформация роландической эпилепсии в синдром Живонса (два клинических случая). Русский журнал детской неврологии 2009;4(4):14–21. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Transformation of Rolandic epilepsy into Jeavons syndrome (two case reports). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2009;4(4):14–21. (In Russ.)].
14. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Петрухин А.С. и др. Диагностические критерии синдрома атипичной доброкачественной парциальной эпилепсии детского возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001;101(1):13–21. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Petrukhin A.S. et al. Diagnostic criteria for atypical benign partial epilepsy of childhood. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2001;101(1):13–21. (In Russ.)].
15. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность. В кн.: Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблшинг, 2004. С. 277–88. [Mukhin K.Yu. Benign epileptiform discharges of childhood and their specificity. In: *Epilepsy: atlas of electroclinical diagnosis*. Moscow: Alvares Publishing, 2004. Pp. 277–88. (In Russ.)].
16. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. и др. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна: диагностические критерии, дифференциальный диагноз и подходы к терапии. М., 2005. 32 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. et al. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep: diagnostic criteria, differential diagnosis and approaches to therapy. Moscow, 2005. 32 p. (In Russ.)].
17. Мухин К.Ю., Головтеев А.Л. Приобретенный эпилептический лобный синдром. Русский журнал детской неврологии 2008;3(1):21–9. [Mukhin K.Yu., Golovtsev A.L. Acquired epileptic frontal syndrome. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2008;3(1):21–9. (In Russ.)].
18. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2009;4(2):3–19. [Mukhin K.Yu. Idiopathic focal epilepsy with pseudogeneralized seizures: a special form of epilepsy in children. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2009;4(2):3–19. (In Russ.)].
19. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Петрухин А.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты). Русский журнал детской неврологии 2010;5(1):3–17. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Borovikov K.S., Petrukhin A.S. Focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges on EEG (FECSBC-BEDC) (preliminary results). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2010;5(1):3–17. (In Russ.)].
20. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 390–426. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration and similar syndromes. In: *Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children*. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 390–424. (In Russ.)].
21. Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В., Балканская С.В. и др. Особенности эпилептиформной активности на ЭЭГ у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией и детским церебральным параличом при отсутствии эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;7(2):71–6. [Mukhin K.Yu., Kuzmich G.V., Balkanskaya S.V. et al. Characteristics of epileptiform activity on EEG in children with periventricular leukomalacia and cerebral palsy in the absence of epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012;7(2):71–6. (In Russ.)].
22. Ноговицын В.Ю., Нестеровский Ю.Е., Осипова Г.Н. и др. Полиморфизм электроэнцефалографического паттерна доброкачественных эпилептиформных нарушений в детстве. Журнал неврологии и психиатрии. им. С.С. Корсакова 2004;104(10):48–56. [Nogovitsyn V.Yu., Nesterovskiy Yu.E., Osipova G.N. et al. Polymorphic electroencephalography patterns of benign epileptiform discharges of childhood. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2004;104(10):48–56. (In Russ.)].
23. Петрухин А.С. Биологическое развитие нервной системы. В кн.: Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. С. 32–70. [Petrukhin A.S. Development of the nervous system. In: *Pediatric neurology*. Moscow: Meditsina, 2004. Pp. 32–70. (In Russ.)].
24. Тысячина М.Д., Мухин К.Ю., Какаулина В.С. и др. Эпилептические приступы при синдроме трисомии X (описание случая). Русский журнал детской неврологии 2009;4(4):38–47. [Tsyachina M.D., Mukhin K.Yu., Kakaullina V.S. et al. Epileptic seizures in patients with triple X syndrome. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2009;4(4):38–47. (In Russ.)].
25. Aarts J.H.P., Binnie C.D., Smit A.M., Wilkins A.J. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984;107: 293–308.
26. Ambrosetto G. Unilateral opercular macrogyria and benign childhood epilepsy with centrotemporal (rolandic) spikes: report of a case. *Epilepsia* 1992;33(3):499–503.
27. Anyanwu C., Ghavami F., Schuelein M., Motamedi G.K. Ethosuximide-induced conversion of typical childhood absence to Rolandic spikes. *J Child Neurol* 2013;28(1):111–4.
28. Arhan E., Serdaroglu A., Aydin K. et al. Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus: an electroclinical study of 59 patients. *Seizure* 2015;26:86–93.
29. Ben-Zeev B., Kivity S., Pshitizki Y. et al. Congenital hydrocephalus and continuous spike wave in slow sleep – a common association? *J Child Neurol* 2004;19(2): 129–34.
30. Berroya A.M., Bleasel A.F., Stevermuer T.L. et al. Spike morphology, location and frequency in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *J Child Neurol* 2005;20(3):188–94.
31. Bray F.P., Wiser W.C. Evidence for a genetic aetiology of temporal central abnormalities in focal epilepsy. *N Engl J Med* 1964;271:926–33.
32. Camfield C.S., Berg A., Stephani U., Wirrell E.C. Transition issues for benign epilepsy with centrotemporal spikes, nonlesional focal epilepsy in otherwise normal children, childhood absence epilepsy, and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 3):16–20.
33. Caraballo R.H., Cersosimo R., Fejerman N. Symptomatic focal epilepsies imitating atypical evolutions of idiopathic focal epilepsies in childhood. In: *Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence*. UK: J.L., 2007. Pp. 221–242.

34. Cavazzuti G.B., Cappella L., Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21:43–55.
35. Cerminara C., Coniglio A., El-Malhany N. et al. Two epileptic syndromes, one brain: childhood absence epilepsy and benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure* 2012;21(1):70–4.
36. Clemens B., Majoros E. Sleep studies in benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes. II. Analysis of discharge frequency and its relation to sleep dynamics. *Epilepsia* 1987;28:24–7.
37. Degen R., Holthausen H., Pieper T. et al. Benign epileptic discharges in patients with lesional partial epilepsies. *Pediatr Neurol* 1999;20(5):354–9.
38. De Negri M. The maturational development of the child: developmental disorders and epilepsy. In: Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. Acquired epileptic aphasia and related conditions. London: John Libbey, 1995. Pp. 3–8.
39. Deonna T., Roulet-Perez E. Cognitive and behavioural disorders of epileptic origin in children. London: Mac Keith Press, 2005. Pp. 81–114.
40. Doose H. Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin. *Eur J Pediatr* 1989;149:210–5.
41. Doose H., Baier W.K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 1989;149:152–8.
42. Doose H., Neubauer B.A., Carlsson G. Children with benign focal sharp waves in the EEG – developmental disorders and epilepsy. *Neuropediatrics* 1996;27(5):227–41.
43. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disord* 2000;2(Suppl 1):45–9.
44. Doose H. EEG in childhood epilepsy. Hamburg: John Libbey, 2003. Pp. 191–243.
45. Duarte S., Duarte A., Monteiro J.P. et al. Epilepsy and epileptiform abnormalities in a population of children with autism spectrum disorders. Fifty years of Landau-Kleffner Syndrome, Alden Biesen, Belgium. November, 2–4, 2007.
46. Dulac O., Milh M., Holmes G.L. Brain maturation and epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2013;111:441–6.
47. Eeg-Olofsson O., Lundberg S., Raininko R. MRI in rolandic epilepsy. *Epileptic Disord* 2000;2(Suppl 1):51–3.
48. Engel J. *Seizures and Epilepsy*. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 2013. Pp. 3–32.
49. Fejerman N., Caraballo R.H. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. UK: J.L., 2007. 266 p.
50. Fejerman N. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In: Atlas of Epilepsies. London: Springer, 2010. Pp. 957–964.
51. Fonseca L.C., Tedrus G.M., Bastos A. et al. Reactivity of rolandic spikes. *Clin Electroencephalogr* 1996;27(3):116–20.
52. Gastaut Y. Un element deroutant de la semiologie electroencephalographique: les points prerolandique sans signification focale. *Rev Neurol (Paris)* 1952;87:488–90.
53. Gelisse P., Genton P., Bureau M. et al. Are there generalized spike waves and typical absences in benign rolandic epilepsy? *Brain Dev* 1999;21:390–6.
54. Gobbi G., Boni A., Filippini M. Rolandic epilepsy and related syndromes: a spectrum? *Epilepsia* 2002;43(Suppl 8):32.
55. Gregory D.L., Wong P.K. Topographical analysis of the centrotemporal discharges in benign rolandic epilepsy of childhood. *Epilepsia* 1984;25(6):705–11.
56. Guerrini R., Genton P., Bureau M. et al. Multilobar polymicrogiria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 1998;51:504–12.
57. Guzzetta F., Battaglia D., Vèredice Ch. et al. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike–wave during slow sleep. *Epilepsia* 2005;46(6):889–900.
58. Johnston M.V. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev* 2004;26(2):73–80.
59. Hadjipanayis A., Hadjichristoulou C., Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:659–63.
60. Heida J.G., Chudomel O., Galanopoulou A.S. et al. Sex influence on the maturation of endogenous systems involved in seizure control. In: Biology of seizure susceptibility in developing brain. UK: John Libbey Eurotext, 2008. Pp. 129–44.
61. Heijbel J., Blom S., Rasmuson M. Benign epilepsy of childhood with centro-temporal EEG foci: a genetic study. *Epilepsia* 1975;16:285–93.
62. Holthausen H., Pieper T., Winkler P. et al. Electro-clinical-pathological correlations in focal cortical dysplasia (FCD) at young ages. *Childs Nerv Syst* 2014;30:2015–26.
63. Kagan-Kushnir T., Roberts S.W., Snead O.C. Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline. *J Child Neurol* 2005;20(3):240.
64. Kellaway P. The electroencephalographic features of benign centrotemporal (rolandic) epilepsy of childhood. *Epilepsia* 2000;41(8):1053–6.
65. Kim H.L., Donnelly J.H., Tournay A.E. et al. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia* 2006;47(2):394–8.
66. Kim H.J., Kim S.H., Kim H.D. et al. Genetic and epileptic features in Rett syndrome. *Yonsei Med J* 2012;53(3):495–500.
67. Kim S.E., Lee J.H., Chung H.K. et al. Alterations in white matter microstructures and cognitive dysfunctions in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Eur J Neurol* 2014;21(5):708–17.
68. Kuzniecky R., Andermann F., Guerrini R. The congenital bilateral perisylvian syndrome. In: Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy. 1996. Pp. 271–277.
69. Luders H.-O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. 2000. 208 p.
70. Maher J., Ronen G.M., Ogunyemi A.O., Goulden K.J. Occipital paroxysmal discharges suppressed by eye opening: variability in clinical and seizure manifestations in childhood. *Epilepsia* 1995;36:52–7.
71. Mantovani J.F. Autistic regression and Landau-Kleffner syndrome: progress or confusion? *Devel Med Child Neurol* 2000;42:349–53.
72. Matsuoka H., Nakamura M., Ohno T. et al. The role of cognitive – motor function in precipitation and inhibition of epileptic seizures. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 1):17–20.
73. Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Borovikov K.S. et al. Unexpected favorable prognosis in children with focal epilepsy due to perinatal brain damage. *Epilepsia* 2015;56(Suppl 1):173.
74. Nayrac P., Beaussart M. Pre-rolandic spike-waves: a very peculiar EEG reading; electroclinical study of 21 cases. *Rev Neurol* 1958;99:201–6.
75. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Devel Med Child Neurol* 1998;40:453–8.
76. Neubauer B.A. The genetics of rolandic epilepsy. *Epileptic Disord* 2000;2(Suppl 1):67–8.
77. Panayiotopoulos C., Bureau M., Caraballo R. et al. In. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 217–54.
78. Pavlidis E., Rubboli G., Nikanorova M. et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES) induced by oxcarbazepine in idiopathic focal epilepsy in childhood. *Funct Neurol* 2015;8:1–3.
79. Pressler R.M. Entwicklung Eines Computerisierten EEG Getriggerten Testsystems zur Erkennung Kognitiver Leistungsstörungen Während Subklinischen Epileptiformen Entladungen im Kindesalter. Humboldt-Universität zu Berlin, 1997.
80. Sarnat H.B., Born D.E. Synaptophysin immunocytochemistry with thermal inten-

- sification: a marker of terminal axonal maturation in the human fetal nervous system. *Brain Dev* 1999;21:41–50.
81. Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. Fetal synaptogenesis and epilepsy of early infancy. In: *Biology of seizure susceptibility in developing brain*. UK: John Libbey Eurotext, 2008. Pp. 185–204.
 82. Stephani U., Doose H. Benign idiopathic partial epilepsy and brain lesion. *Epilepsia* 1999;40(3):373–6.
 83. Strug L.J., Clarke T., Chiang Th. et al. Centrottemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet* 2009;17:1171–81.
 84. Talwar D., Rask C.A., Torres F. Clinical manifestations in children with occipital spike-wave paroxysms. *Epilepsia* 1992;33(4):667–74.
 85. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau–Kleffner syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 255–75.
 86. Tarta-Arsene O., Pieper T., Hartlieb T., et al. Overrepresentation of age related epileptiform discharges in children with hemispheric epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2015;56(Suppl 1):249.
 87. Tuchman R.F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997;99:560–66.
 88. Tuchman R. Autistic regression and epilepsy. Fifty years of Landau–Kleffner syndrome. Alden Biesen, Belgium. November, 2–4, 2007.
 89. Veggianti P., Bova S., Granocchio E. et al. Acquired epileptic frontal syndrome as long-term outcome in two children with CSWS. *Neurophysiol Clin* 2001;31:387–97.
 90. Wanigasinghe J., Reid S.M., Mackay M. et al. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(11):1021–7.
 91. Wolff M., Reckert T., Niemann G. Congenital hemiplegia: correlations between lesion patterns and childhood epilepsies. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 2):92.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей при энцефалите, диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей

Е.Ю. Скрипченко^{1, 2}, Л.А. Алексеева¹, Н.В. Скрипченко^{1, 2}, Т.В. Бессонова¹

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России»;

Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Елена Юрьевна Скрипченко wwave@yandex.ru

Введение. Схожесть клинических проявлений энцефалита (Э), диссеминированного энцефаломиелита (ДЭМ) и рассеянного склероза (РС) у детей, сложность прогнозирования характера течения и исхода заболеваний обуславливают поиск дополнительных критериев диагностики и прогноза.

Цель работы – сравнительная характеристика лабораторных показателей при Э, ДЭМ и РС у детей для оценки их диагностического и прогностического значения.

Материалы и методы. Обследовано 56 детей (14 – с Э, 14 – с ДЭМ, 28 – с РС) и 16 детей контрольной группы (с острой респираторной вирусной инфекцией) в возрасте от 10 до 17 лет. Лабораторные методы включали стандартные исследования ликвора (белок, цитоз), определение концентраций альбумина и иммуноглобулина G (IgG) в ликворе и сыворотке крови с последующим расчетом белковых индексов (альбуминового, иммуноглобулинового, индекса интрацеребрального синтеза IgG).

Результаты. При всех нозологических формах в сыворотке крови не выявлено достоверных отличий уровней альбумина и IgG от таковых контрольной группы, тогда как в ликворе обнаружено превышение концентрации IgG при нормальном уровне альбумина. Увеличение альбуминового индекса выявлено только при Э, тогда как значение иммуноглобулинового индекса значительно превышало норму во всех группах пациентов. Выявлен значительный разброс значений индекса интрацеребрального синтеза IgG (от 0,1 до 11,9), что обусловило анализ клинико-лабораторных показателей по подгруппам в зависимости от его величины. Максимальная частота встречаемости увеличенного индекса интрацеребрального синтеза IgG выявлена у детей с РС (при обострении РС – 74 %, в стадии ремиссии – 67 %), тогда как при Э и ДЭМ увеличение наблюдалось примерно у 50 % обследованных и ассоциировалось с более благоприятным течением заболевания.

Заключение. Полученные данные позволяют утверждать, что, несмотря на общность некоторых патогенетических механизмов, имеются различия в степени нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, напряженности системного и интрацеребрального гуморального иммунного ответа при Э, ДЭМ и РС, что, возможно, определяет особенности их течения и исходы, в том числе трансформацию ДЭМ в РС.

Ключевые слова: энцефалит, диссеминированный энцефаломиелит, рассеянный склероз, интрацеребральный синтез иммуноглобулинов, ликвор, дети

Для цитирования: Скрипченко Е.Ю., Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. Сравнительная характеристика лабораторных показателей при энцефалите, диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей. Русский журнал детской неврологии 2018;13(3):25–35.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-25-35

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF LABORATORY INDICATORS FOR ENCEPHALITIS, DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS IN CHILDREN

E.Y. Skripchenko^{1, 2}, L.A. Alekseeva¹, N.V. Skripchenko^{1, 2}, T.V. Bessonova¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia;

9 Prof. Popova St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Background. The similarity of the clinical manifestations of encephalitis (E), disseminated encephalomyelitis (DEM) and multiple sclerosis (MS) in children, the complexity of predicting the nature of the course and outcome of diseases determines the search for additional diagnostic and prognosis criteria.

Objective: a comparative characteristic of laboratory indicators for E, DEM and RS in children to assess their diagnostic and prognostic value.

Materials and methods. Fifty six children (14 children with E, 14 – with DEM, 28 – with MS) and 16 children of the control group (with acute respiratory virus infection) at the age from 10 to 17 years were examined. Laboratory methods included standard studies of cerebrospinal

fluid (protein, cytosis), determination of concentrations of albumin and immunoglobulin G (IgG) in cerebrospinal fluid and serum with subsequent calculation of protein indices (albumin, immunoglobulin, intrathecal immunoglobulin G indexes).

Results. With all nosological forms in the serum there were no significant differences between albumin and IgG from the control group, whereas in the cerebrospinal fluid an excess of the concentration of IgG was detected at a normal level of albumin. An increase in the albumin index was found only in E, whereas the immunoglobulin index was significantly higher than the norm in all groups of patients. A significant spread of the intrathecal IgG index (from 0.1 to 11.9) was found, which determined the analysis of clinical and laboratory parameters by subgroups, depending on its magnitude. The maximum incidence of increased intrathecal IgG synthesis was detected in children with MS (with exacerbation of MS – 74 %, in remission – 67 %), whereas in E and DEM, an increase was observed in about half of the patients surveyed and associated with a more favorable course of the disease.

Conclusion. The data obtained make it possible to assert that, despite the commonness of some pathogenetic mechanisms, there are differences in the degree of impaired permeability of the blood brain barrier, the intensity of the systemic and intrathecal humoral immune response in E, DEM and RS, which may determine the features of their course and the outcome of the disease, including the transformation of the DEM in the RS.

Key words: encephalitis, disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, intrathecal synthesis of immunoglobulins, cerebrospinal fluid, children

For citation: Skripchenko E.Y., Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V. Comparative characteristic of laboratory indicators for encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(3):25–35.

Введение

Схожесть клинических проявлений энцефалита (Э), диссеминированного энцефаломиелита (ДЭМ) и рассеянного склероза (РС) у детей, различный характер течения, сложность прогнозирования характера течения и исхода заболеваний обуславливают поиск дополнительных критериев диагностики и прогноза. Проникновение возбудителя в ткань мозга приводит к запуску воспалительных, демиелинизирующих, аутоиммунных, нейродегенеративных процессов, изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), системной и интратекальной активации иммунологических реакций. Общеизвестна роль инфекционного и аутоиммунного факторов в развитии демиелинизирующих заболеваний, приводящих к воспалению и повреждению миелиновой оболочки, аксона и нейродегенерации. Лабораторные показатели позволяют оценить патогенетические процессы, что способствует своевременной коррекции терапии, успешному прогнозу характера течения заболевания и его исхода. В последние годы уделяется большое внимание исследованию в ликворе и сыворотке крови маркеров, специфичных для повреждения нейронов, глии, миелина, а также иммунологических показателей, непосредственно участвующих в регуляции и иммунопатогенезе заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [1–4, 11]. Для оценки нарушения проницаемости ГЭБ, системного и интратекального гуморального иммунного ответа используют определение в сыворотке крови и ликворе альбумина и иммуноглобулинов с последующим расчетом белковых индексов – альбуминового, иммуноглобулинового и индекса интратекального синтеза (ИИС) иммуноглобулина G (IgG). Увеличение ИИС IgG наряду с присутствием

олигоклональных полос иммуноглобулинов в ликворе и сыворотке крови является характерным для РС и других демиелинизирующих заболеваний ЦНС [1, 5–10, 12, 14, 15], однако не всегда их исследование является эффективным для диагностики и прогноза течения РС, а при Э и ДЭМ они изучены недостаточно.

Цель работы – сравнительная характеристика лабораторных показателей сыворотки крови и ликвора при Э, ДЭМ и РС у детей для оценки их диагностического и прогностического значения.

Материалы и методы

Обследовано 56 детей в возрасте от 10 до 17 лет. У 14 детей диагностирован Э (у 12 – в стадии обострения, у 2 – в стадии ремиссии), у 14 – ДЭМ (у 11 – в стадии обострения, у 3 – в стадии ремиссии), у 28 детей – РС (у 19 – в стадии обострения, у 9 – в стадии ремиссии). Лабораторные методы включали стандартные исследования ликвора (общий белок, цитоз), определение концентраций альбумина и IgG в ликворе и сыворотке крови с последующим расчетом белковых индексов (альбуминового, иммуноглобулинового, ИИС IgG). Общий белок ликвора определяли с использованием сульфосалициловой кислоты, цитоз – после окраски мазка реактивом Самсона («ЭКОлаб-Клиника-СМЖ», Россия). Концентрации IgG в ликворе и сыворотке крови, а также альбумина в ликворе определяли методом количественной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе CLIMA 15 (Испания) с использованием тест-систем фирмы Sentinel (Италия). Концентрацию альбумина в сыворотке крови определяли унифицированным методом с бромкрезоловым зеленым на биохимическом

автоматическом анализаторе Architect C8000 (Abbott, США) с использованием тест-систем того же производителя. Альбуминовый и иммуноглобулиновый индексы (отношение содержания каждого из белков в цереброспинальной жидкости к содержанию того же белка в сыворотке крови, умноженному на 10^3) и ИИС IgG (отношение иммуноглобулинового индекса к альбуминовому индексу) сравнивали с аналогичными показателями в контрольной группе детей, которую составили 16 пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией и синдромом менингизма. Проведен сравнительный анализ лабораторных показателей и расчетных индексов в группах с Э, ДЭМ и РС в зависимости от стадии заболевания. Статистическая обработка включала определение средних значений, стандартной ошибки и проверку достоверности различий между группами методами вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007.

Результаты

Анализ лабораторных показателей в группах пациентов с Э, ДЭМ и обострением РС в сыворотке крови не выявил достоверных отличий концентраций альбумина и IgG от таковых в контрольной группе, тогда как в ликворе обнаружено превышение концентрации IgG при нормальном уровне альбумина (табл. 1). Расчет альбуминового индекса показал его незначительное увеличение только при Э и обострении ДЭМ, тогда как значения иммуноглобулинового индекса значительно превышали норму во всех группах пациентов, что свидетельствовало о выраженном интракраниальном гуморальном иммунном ответе при незначительном увеличении проницаемости ГЭБ.

ИИС IgG в контрольной группе составил в среднем $0,64 \pm 0,16$ (диапазон 0,3–1,0). Во всех группах пациентов отмечен значительный разброс этого показателя (от 0,1 до 11,9) без достоверных различий между средними значениями ($1,1 \pm 0,3$ при манифестации Э; $1,6 \pm 0,5$ – при манифестации ДЭМ;

Таблица 1. Лабораторные показатели при энцефалите, демиелинизирующем энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей
Table 1. Laboratory parameters in children with encephalitis, demyelinating encephalomyelitis, and multiple sclerosis

Группа больных Patient group	Лабораторные показатели ($X_{cp.} \pm m$) Laboratory parameters ($X_{cp.} \pm m$)					
	Сыворотка крови Serum		Ликвор Cerebrospinal fluid		Индексы Indices	
	Альбумин, г/л Albumin, g/L	IgG, г/л IgG g/L	Альбумин, мг/дл Albumin, mg/dL	IgG, мг/дл IgG mg/dL	Альбумин Albumin	IgG
Энцефалит, обострение ($n = 12$) Encephalitis, exacerbation ($n = 12$)	$45,60 \pm 1,95$	$10,60 \pm 1,00$	$20,80 \pm 3,10$	$6,01 \pm 1,30^*$	$4,68 \pm 0,73$	$4,36 \pm 0,79$
Демиелинизирующий энцефаломиелит, обострение ($n = 11$) Demyelinating encephalomyelitis, exacerbation ($n = 11$)	$46,4 \pm 2,04$	$8,96 \pm 0,70^{**}$	$17,50 \pm 2,10$	$3,91 \pm 1,20$	$3,61 \pm 0,50$	$5,18 \pm 1,89$
Рассеянный склероз, обострение ($n = 19$) Multiple sclerosis, exacerbation ($n = 19$)	$49,70 \pm 1,49$	$13,90 \pm 1,20$	$16,53 \pm 2,00$	$7,78 \pm 1,20^*$	$3,38 \pm 0,42$	$5,16 \pm 0,74^*$
Рассеянный склероз, ремиссия ($n = 9$) Multiple sclerosis, remission ($n = 9$)	$47,70 \pm 2,24$	$8,95 \pm 1,21$	$14,23 \pm 0,70$	$4,23 \pm 1,04$	$3,47 \pm 0,42$	$4,63 \pm 1,15$
Норма ($n = 16$) Healthy individuals ($n = 16$)	$46,30 \pm 1,55$	$10,80 \pm 1,01$	$12,60 \pm 1,50$	$2,01 \pm 0,43$	$2,71 \pm 0,30$	$1,61 \pm 0,37$

Примечание. Ig – иммуноглобулин. *Достоверное отличие по сравнению с нормой. **Достоверное отличие при обострении или ремиссии между демиелинизирующим энцефаломиелитом и рассеянным склерозом.

Note. Ig – immunoglobulin. *Significant difference compared to healthy individuals. **Significant difference between patients with demyelinating encephalomyelitis and multiple sclerosis (for both exacerbation and remission).

Таблица 2. Частота встречаемости увеличенного индекса интрастекального синтеза иммуноглобулина G при энцефалите, демиелинизирующем энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей

Table 2. Frequency of elevated intrathecal synthesis of immunoglobulin G (IgG index) in children with encephalitis, demyelinating encephalomyelitis, and multiple sclerosis

Заболевание Disease	Частота встречаемости отклонений индекса интрастекального синтеза иммуноглобулина G от нормы, n (%) Frequency of abnormal intrathecal synthesis of immunoglobulin G (IgG index), n (%)	
	Индекс в пределах нормы (<1) IgG index within the normal limits (<1)	Индекс выше нормы (>1) Elevated IgG index (>1)
Энцефалит, обострение (n = 12) Encephalitis, exacerbation (n = 12)	7 (58)	5 (42)
Демиелинизирующий энцефаломиелит, обострение (n = 11) Demyelinating encephalomyelitis, exacerbation (n = 11)	5 (45)	6 (55)
Рассеянный склероз, обострение (n = 19) Multiple sclerosis, exacerbation (n = 19)	5 (26)	14 (74)
Рассеянный склероз, ремиссия (n = 9) Multiple sclerosis, remission (n = 9)	3 (33)	6 (67)
Демиелинизирующий энцефаломиелит, ремиссия (n = 3) Demyelinating encephalomyelitis, remission (n = 3)	3 (100)	–
Энцефалит, ремиссия (n = 2) Encephalitis, remission (n = 2)	1 (50)	1 (50)

1,6 ± 0,2 – при обострении РС). Максимальная частота встречаемости увеличенного ИИС IgG выявлена у детей с РС (при обострении РС – 74 %, в стадии ремиссии – 67 %), что свидетельствовало о продолжении этого процесса даже в случае отсутствия клинических проявлений обострения заболевания (табл. 2). Для уточнения патогенетического и диагностического значения ИИС IgG при Э, ДЭМ и РС анализ клинко-лабораторных данных проведен по подгруппам в зависимости от его величины. В подгруппу 1 включены дети, у которых значение ИИС IgG не превышало диапазон нормы (<1), в подгруппу 2 – дети с умеренным увеличением ИИС (значения в диапазоне 1–2), в подгруппу 3 – с выраженным ИИС (>2).

Клинико-лабораторные показатели при энцефалите у детей. У детей в остром периоде Э в целом по группе не обнаружено существенных отклонений от нормы стандартных показателей ликвора (общее содержание белка – в среднем 0,32 ± 0,07 г/л, цитоз – 9,12 ± 2,3 × 10⁶/л). Лишь у 3 детей с ветряночным Э выявлено увеличение общего белка до 0,6–1,84 г/л и цитоza до 195,0 × 10⁶/л, что ассоциировалось с выраженными проявлениями общеинфекционной и общемозговой симптоматики. У 7 из 12 больных обнаружено существенное увеличение альбуминового (от 4,3 до 16,8) либо иммуноглобулинового (3,57–23,1) индексов.

Большинство (58 %) пациентов вошли в подгруппу 1, 2 пациента – в подгруппу 2, 3 – в подгруппу 3.

У детей, вошедших в подгруппу 1, выявлена сочетанная герпесвирусная этиология заболевания (сочетание 2–3 типов герпесвируса). У 5 пациентов заболевание манифестировало судорожным синдромом, проявляющимся вторично-генерализованными приступами. В клинической картине у 4 детей на фоне умеренных общеинфекционных и общемозговых проявлений в виде вялости, головной боли, тошноты имело место неглубокое нарушение сознания до оглушения. Обращала на себя внимание выраженная очаговая симптоматика: в 2 случаях выявлены атактические нарушения до степени невозможности самостоятельно сидеть, горизонтальный нистагм, моторная афазия, центральный парез. Остальные 3 детей этой подгруппы поступили в крайне тяжелом состоянии, в мозговой коме, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких в течение 4–6 дней. У них наблюдались нарушения функции черепных нервов в виде диплопии, офтальмоплегии, выраженная пирамидная недостаточность. Все эти дети в качестве ургентной терапии получали пульс-терапию гормонами в течение 3–5 дней, массивную антибактериальную (цефтриаксон) и противовирусную (зовиракс) терапию. Для детей этой подгруппы были характерны торпидное течение заболевания, медленный затяжной регресс очаговых симптомов в течение 6–8 нед и наличие органического дефицита при выписке из стационара во всех случаях.

У 2 детей, оказавшихся в подгруппе 2, заболевание характеризовалось общеинфекционными и общемозговыми симптомами в виде головной боли, генерализованных судорог, купирующихся самостоятельно. Очаговые симптомы были умеренно выражены и проявлялись в виде глазодвигательных нарушений, экстрапирамидной недостаточности, гемипареза с появлением на 2-й и 3-й дни заболевания. Пациенты этой группы не получали гормоны. Течение заболевания было благоприятным с выздоровлением в течение 3 нед. Характерными лабораторными признаками были незначительно увеличенные концентрации IgG в ликворе и иммуноглобулиновый индекс.

При анализе клинических проявлений Э у детей подгруппы 3 установлено острейшее начало заболевания с преобладанием общеинфекционных и общемозговых симптомов над очаговыми. Заболевание развилось на фоне лихорадки до 39 °С при наличии выраженных симптомов интоксикации, головной боли, повторной рвоты, нарушения сознания до степени оглушения/сомнолентности. Очаговые симптомы были умеренно выраженными и характеризовались атаксией, гемипарезом, поражением III и VI черепно-мозговых нервов. В ликворе определяли незначительный лимфоцитарный плеоцитоз ($45,0 \pm 7,0 \times 10^6/\text{л}$), протеинрахию до 0,7 г/л. Концентрация IgG в ликворе, иммуноглобулиновый индекс были повышены у всех детей, альбуминовый индекс превышал норму только у 1 больного из 3. На магнитно-резонансных томограммах (МРТ) выявлялись очаги в пределах одного полушария, неправильной формы, сопровождающиеся явлениями отека и масс-эффекта. Однако течение заболевания в этих случаях было благоприятным с выздоровлением в течение 3 нед. Обращало на себя внимание то, что эти дети не получали гормональную терапию в остром периоде заболевания; получали парентерально рекомбинантные интерфероны как препараты с противовирусным действием.

На основании клинико-лабораторных сопоставлений можно предположить, что недостаточность интра-текального синтеза IgG характерна для детей с судорожным синдромом, находящихся на комплексной противосудорожной терапии. Вероятно, снижению ИИС способствовала также интра-текальная сочетанная герпесвирусная инфекция. Увеличение ИИС IgG было характерным для более благоприятного течения Э, протекающего без судорожного синдрома и необходимости перевода на искусственную вентиляцию легких.

У 2 детей с Э, имеющим затяжное и хроническое течение, результаты лабораторного обследования существенно отличались. У ребенка с хроническим течением клещевого Э (болен в течение 2 лет) с грубым органическим поражением ЦНС в виде кожевниковской эпилепсии, гемипареза ИИС IgG был в норме

(0,43), также как и все остальные лабораторные показатели. Другая пациентка (пациентка С., 11 лет) обследована в период поздней реконвалесценции (5 мес от начала герпетического Э) на фоне приема противовирусных препаратов (фамвир + виферон). В клинической картине выявлены наличие гемипареза и нарушение корковых функций в виде расстройств речи, письма и чтения. В этом случае ИИС IgG оказался увеличенным до 1,43 на фоне незначительного (в 1,3 раза) увеличения альбуминового, иммуноглобулинового индексов, уровней альбумина в сыворотке крови, IgG в ликворе. Различия в лабораторных показателях у этих детей, возможно, обусловлены обследованием на разных стадиях заболевания. Очевидно, спустя 2 года у пациента Г. сформировалось устойчивое патологическое состояние без признаков нарушения проницаемости ГЭБ, тогда как у пациентки С. имеются признаки пролонгированного интра-текального воспаления, сопровождающегося нарушением проницаемости ГЭБ и синтезом IgG.

Клинико-лабораторные показатели при диссеминированном энцефаломиелите. В диагностике ДЭМ учитывались международные критерии [15]. Все пациенты имели очаговые изменения на МРТ, локализующиеся преимущественно в белом веществе ЦНС. При обострении ДЭМ у детей не выявлено выраженных отклонений от нормы стандартных ликворологических показателей, концентраций альбумина и IgG в сыворотке крови при увеличении концентрации IgG в ликворе и иммуноглобулинового индекса (см. табл. 1). ИИС IgG у 5 (45 %) детей не превышал норму, у остальных 6 (55 %) был в различной степени увеличен.

У детей подгруппы 1 не выявлено значимых нарушений проницаемости ГЭБ (альбуминовый индекс в норме или незначительно увеличен). В ликворе уровень IgG оказался ниже нормы у 3 больных, в пределах нормы — у 2. Заболевание у всех детей этой подгруппы развивалось остро в течение 4–7 дней на фоне субфебрильной температуры, непостоянной головной боли с развитием судорожно-коматозного статуса, появлением выраженной полиморфной симптоматики в виде атаксии, сочетанных центральных (церебральных и спинальных) парезов до паралича, бульбарных парезов, наличием симптоматической эпилепсии. По тяжести состояния пациенты этой подгруппы получали пульс-терапию гормонами № 3–5, плазмаферез № 3, внутривенные иммуноглобулины, антиконвульсанты. У всех детей имели место множественные очаги измененного сигнала (3–8 очагов в головном и спинном мозге). Дети этой группы имели медленную обратную динамику очаговых симптомов в течение 4–5 мес с неблагоприятным исходом, выраженным двигательным дефицитом, инвалидизирующим пациента.

У 2 детей значения ИИС IgG оказались в диапазоне 1–2 (подгруппа 2), у 4 – превышали 2 (подгруппа 3). Заболевание у детей в этих подгруппах имело сходное течение: манифестировало умеренными общемозговыми симптомами в виде головной боли, рвоты, нарушения сознания до уровня сомнолентности. У пациентов подгруппы 2 обнаружено также увеличение концентрации IgG в ликворе, иммуноглобулинового индекса. У 1 ребенка, вошедшего в подгруппу 2, преобладали чувствительные и пирамидные церебральные расстройства, поражение глазодвигательных нервов (III, IV, VI). На МРТ визуализировалось по 1 очагу перивентрикулярно и субкортикально и на уровне С2–С3. У другого ребенка исследование ИИС IgG проведено через 3 мес после острого периода, в этот период после регресса симптомов у пациента в белом веществе был выявлен новый очаг демиелинизации размером 1 × 1 см без клинических симптомов и ухудшения состояния. Больному проведен курс противовирусной терапии в сочетании с холиномиметиком центрального действия (холина альфосцерат); на фоне терапии отмечена клиничко-нейровизуализационная положительная динамика с нормализацией МРТ-картины. Для пациентов подгруппы 3 также было характерно увеличение уровня IgG в ликворе и иммуноглобулинового индекса, в отдельных случаях многократное (в 9–14 раз по сравнению с нормой). У 2 детей этой подгруппы имело место острое начало с преобладанием общеинфекционных, менингеальных, общемозговых симптомов и нарушением сознания до уровня оглушенности. Среди очаговых симптомов преобладали пирамидные расстройства, имеющие рефлекторный характер, мозжечковые нарушения и нарушение функции черепных нервов. Гормональную терапию эти дети не получали. Течение заболевания было благоприятным с регрессом симптоматики в течение 2 мес. У 1 ребенка сохранялись умеренные общеинфекционные проявления в течение 10 дней в виде субфебрильной температуры, головной боли, головокружения с последующим появлением очаговых симптомов в виде центральных (церебральных и спинальных) парезов, мозжечковых нарушений, поражения глазодвигательных нервов (III, IV, VI). Заболевание отличалось обратимым характером и быстрым восстановлением в течение 4 нед. В 1 случае заболевание манифестировало с проявлений ретробульбарного неврита в виде боли в области глазного яблока слева с проходящим снижением остроты зрения, появлением чувствительных нарушений на фоне субфебрильной температуры и умеренно выраженных общемозговых симптомов в виде головной боли и повторной рвоты. На МРТ выявлено 2 очага демиелинизации (1 × 1,5 см и 1 × 2 см) в белом веществе головного мозга. Больная получила пульс-терапию гормонами в течение 3 дней и 2 сеанса плазмафереза.

Течение заболевания было благоприятным с регрессом симптомов в течение 3 нед.

В ходе проведенного исследования в динамике заболевания выявлено, что из 3 детей в стадии ремиссии через 1 год после острого периода ДЭМ на фоне выраженных инвалидизирующих последствий в виде двигательных нарушений, симптоматической эпилепсии, глазодвигательных расстройств (косоглазие) у 2 содержание IgG в ликворе было ниже нормы, у 1 – незначительно увеличено, параллельно с увеличением иммуноглобулинового индекса. Ни у одного из 3 обследованных больных не обнаружено превышения показателей нормы при расчете ИИС IgG. Следует отметить, что в этот период течения ДЭМ дети получали противосудорожную терапию, ноотропные и противовирусные препараты.

Таким образом, как при Э, так и при ДЭМ имело место более благоприятное течение заболевания с регрессом клиничко-нейровизуализационных проявлений при увеличении концентрации IgG в ликворе и усилении его интратекального синтеза.

Клиничко-лабораторные показатели при рассеянном склерозе. Диагноз РС у детей устанавливали на основании международных критериев McDonald (2010). Для оценки неврологического статуса применяли шкалу Курцке (1983) и шкалу нарушения функциональных систем EDSS. Анализ лабораторных данных в группе детей с РС как при обострении, так и во время ремиссии показал, что концентрации альбумина и IgG в сыворотке крови в среднем не имели достоверных отличий от нормы (см. табл. 1), превышая ее лишь в части случаев. Не отличался от нормы и альбуминовый индекс, что свидетельствовало об отсутствии увеличения проницаемости ГЭБ при РС у детей. В то же время при обострении РС у большинства обследованных пациентов обнаружено увеличение в ликворе концентрации IgG и усиление его интратекального синтеза. У детей в стадии ремиссии достоверных отличий этих показателей от нормы не выявлено.

При клиничко-лабораторном анализе в зависимости от уровня интратекального синтеза IgG обнаружено, что лишь у 5 (26 %) пациентов при обострении РС ИИС IgG не превышал 1 (подгруппа 1). Уровень IgG в сыворотке крови у этих детей был увеличен в 80 % случаев, что свидетельствовало о напряжении системного гуморального иммунного ответа. Концентрация IgG в ликворе и иммуноглобулиновый индекс были в норме у 2 детей, незначительно увеличены – у 2, снижены – у 1. Оценка по шкале EDSS у детей этой подгруппы составила $7,8 \pm 0,9$ балла, что указывало на тяжелые инвалидизирующие проявления на момент обострения, частые (4–5) обострения; длительность заболевания составила 3–5 лет. При МРТ новых очагов не отмечено ни в одном случае, хотя обращало на себя внимание наличие множественных

(13–18) очагов, не накапливающих контрастное вещество, расположенных как инфратенториально, так и перивентрикулярно, а также в мозолистом теле и грудном отделе спинного мозга. Не выявлено значимых отклонений стандартных ликворологических показателей от нормы. Два ребенка из этой группы получали интерфероны как препараты 1-й линии для лечения РС. Нельзя исключить, что у пациентов этой группы основным в течении РС был дегенеративный процесс, поскольку были выражены как тяжелые инвалидизирующие проявления, так и множественные очаги измененного сигнала, не накапливающие контрастное вещество, что коррелировало с отсутствием увеличения ИИС IgG.

Восемь (42 %) детей с РС были отнесены к подгруппе 2 (значение ИИС в диапазоне 1–2). Содержание IgG в сыворотке крови в 75 % случаев превышало норму в 1,3–1,5 раза, было в норме – у 25 %. Содержание IgG в ликворе, иммуноглобулиновый индекс были выше нормальных значений у всех больных, альбуминовый индекс при этом превышал нормальный диапазон только у 1 пациента. Длительность заболевания у детей этой группы составила 2–3 года, чаще регистрировалось 2–3 обострения, реже – 4–5. Оценка по шкале EDSS составила $7,3 \pm 0,9$ балла. У 3 детей этой группы на период обследования выявлено клинко-нейрорадиологическое обострение: нарастала прежняя симптоматика, появились новые симптомы в виде императивных позывов на мочеиспускание, выраженное одностороннее снижение остроты зрения, нарушение глубокой чувствительности. При МРТ выявлены увеличение в размере старых очагов и появление новых, с признаками воспаления. Стандартные ликворологические показатели не были изменены. У 5 детей этой группы на момент обострения были диагностированы реактивация хронической сочетанной герпесвирусной инфекции, лимфопролиферативный синдром. У этих пациентов в клинической картине отмечено нарастание прежней симптоматики в виде преходящего нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, пареза глазодвигательных нервов, центральных (спинальных и церебральных) парезов. На МРТ регистрировались очаги как накапливающие, так и не накапливающие контрастное вещество, что указывает на сохраняющееся воспаление в очагах. У 3 детей из этой группы с дебютом заболевания в виде ДЭМ в последующем имела место трансформация ДЭМ в РС на протяжении 1–3 лет, о чем свидетельствовали клинко-нейрорадиологические данные. Следует отметить, что у пациентов данной группы как в момент дебюта, так и в динамике показатели ИИС IgG были стабильно умеренно увеличены: 1,1; 1,7 и 1,9 соответственно.

Выраженное увеличение значения ИИС IgG (>2) выявлено у 6 детей с РС. Только в 2 случаях отмечено

увеличение альбуминового индекса. Концентрация IgG в сыворотке крови была увеличена только у 3 детей, тогда как уровень IgG в ликворе и иммуноглобулиновый индекс превышали показатели контрольной группы в 100 % случаев. У 1 ребенка наблюдали максимальное увеличение IgG в ликворе (в 8 раз), увеличение иммуноглобулинового индекса – в 16 раз, ИИС – в 9,4 раза, что коррелировало с выраженностью клинических проявлений в виде атаксии, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, пареза глазодвигательных нервов, пирамидных спинальных и церебральных парезов. Оценка по шкале EDSS в период обострения у этих детей составила в среднем $6,4 \pm 0,6$ балла. Для детей этой группы, поступивших в период обострения, характерным было наличие плеоцитоза в ликворе до $50,7 \pm 10,2 \times 10^6$ /л при нормальном или незначительно увеличенном содержании общего белка – $0,33 \pm 0,28$ г/л. При МРТ обнаружено появление новых очагов измененного сигнала перивентрикулярно, субкортикально и в спинном мозге. Общее количество очагов достигало 12, из них 5–6 новых очагов, половина из них накапливали контрастное вещество. Вероятно, у детей этой группы преобладал воспалительно-демиелинизирующий процесс, а дегенеративный был в периоде относительной ремиссии. У 3 пациентов на момент обострения диагностирована реактивация сочетанной (вирус Эпштейна–Барр + герпесвирус 6-го типа) инфекции. Все дети этой группы в период обострения получали иммуноглобулины внутривенно № 3, 3 сеанса плазмафереза. Три ребенка с диагностированной реактивацией хронической сочетанной герпесвирусной инфекции получали внутривенные инфузии ацикловира в течение 2 нед.

В стадии ремиссии РС обнаружено, что в пределах нормы ИИС IgG был у 3 детей (подгруппа 1), незначительно увеличен – у 5 (подгруппа 2), значительно (2,96) – у 1. Альбуминовый индекс не превышал норму у большинства (8 из 9) обследованных детей. Содержание IgG в ликворе было снижено у 2 детей подгруппы 1. У детей подгруппы 2 концентрация IgG в ликворе была увеличена и составила в среднем $6,4 \pm 0,87$ мг/дл, ИИС IgG – $1,67 \pm 0,13$. У пациентов, вошедших в подгруппу 1, заболевание имело рецидивирующе-ремиттирующий характер. Их состояние было тяжелым по основному заболеванию, оценка по шкале EDSS составила в среднем 7,5 балла. На МРТ определялось 11–14 очагов в головном и спинном мозге, не накапливающих контрастное вещество. Стандартные ликворологические показатели не были изменены. Заболевание протекало с частыми обострениями, до 3–5 раз в год. Дети подгруппы 2 также поступили для профилактического лечения. Обращает на себя внимание то, что у 3 пациентов из этой группы имела место трансформация ДЭМ в РС в течение 2–3 лет. Оценка по шкале EDSS у этих пациентов на момент

обследования составила $7,2 \pm 0,8$ балла, на МРТ было выявлено от 9 до 14 очагов в головном и спинном мозге, во всех случаях 1/3 очагов накапливали контрастное вещество. Стандартные показатели ликвора были в норме. У 3 пациентов выявлена активация хронической сочетанной герпесвирусной инфекции, в связи с чем они получали противовирусную терапию. У 1 больного с высоким уровнем ИИС IgG имела место трансформация ДЭМ в РС, давность заболевания составила 2 года. В данном случае установлена хроническая персистирующая сочетанная герпесвирусная инфекция (вирус Эпштейна–Барр + герпесвирус 6-го типа + вирус Varicella–Zoster). На момент обследования оценка по шкале EDSS – $5,5 \pm 0,1$ балла, в анамнезе 3 обострения. Больная поступила для профилактического лечения (плазмаферез, ронколейкин, виферон). При МРТ-исследовании, проведенном накануне поступления, выявлено 11 очагов измененного сигнала в головном мозге, 5 из которых накапливали контрастное вещество. Отмечена неврологическая симптоматика в виде снижения зрения на один глаз, расстройства чувствительности и координации, правостороннего гемипареза. Следует отметить, что ликворологические показатели были в норме. Не исключено, что в данном случае преобладающим является воспалительно-демиелинизирующий характер интратекального процесса. Оценивая клинико-лабораторные показатели при РС у детей, можно сделать вывод о неоднозначной связи интратекального синтеза IgG с характером течения заболевания, его давностью, количеством и локализацией очагов в ЦНС, оценкой неврологического статуса по шкале EDSS. Однако в целом для РС как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии характерно увеличение ИИС IgG при нормальной проницаемости ГЭБ. В случае обострения РС, ассоциированного с реактивацией хронической герпесвирусной инфекции, ИИС IgG нарастает, что, вероятно, обусловлено дополнительной активацией гуморального иммунного ответа.

Обсуждение

Клинико-лабораторное обследование детей с Э, ДЭМ и РС выявило различные отклонения в концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови и ликворе, показателях белковых индексов, свидетельствующих о разной степени проницаемости ГЭБ, активации системного и интратекального гуморального иммунного ответа, интратекальном синтезе IgG. Увеличение проницаемости ГЭБ в обследованной группе больных чаще имело место в острый период Э, что сопровождалось увеличением альбуминового индекса, умеренным увеличением плеоцитоза. Выявлена связь характера течения Э, ДЭМ у детей со степенью увеличения интратекального синтеза IgG на разных стадиях заболевания. Установлено, что его низкие значения

в острый период Э и ДЭМ могут прогнозировать последующее неблагоприятное течение заболевания. При РС как в период обострения, так и в период ремиссии увеличенные показатели ИИС IgG характерны для большинства обследованных детей.

В современной литературе роль и значение ИИС IgG для диагностики по-прежнему дискутируются. Отмечается, что активация интратекального синтеза иммуноглобулинов наблюдается не только при РС, но и при других воспалительных и хронических инфекциях ЦНС [7, 13, 15]. В работе V. Sladkova и соавт. [15] не выявлено связи между показателями по шкале EDSS и интратекальным синтезом IgG, при этом отмечено, что только 72 % пациентов с РС имеют увеличенный индекс IgG. В работе A. Abdelhak и соавт. [9] проведено сопоставление альбуминового индекса и интратекальной продукции иммуноглобулинов у пациентов с первично-прогрессирующей формой РС. Средние показатели количества клеток и концентрации альбумина в цереброспинальной жидкости не отклонялись от нормальных значений, альбуминовый индекс был повышен только у 29,6 % пациентов, тогда как олигоклональные полосы интратекального IgG обнаружены у 91,1 % пациентов. Следует отметить, что авторами обнаружена отрицательная корреляция между интратекальной продукцией IgM и IgA и прогрессированием заболевания, что, по их мнению, может указывать на защитную роль этого процесса. Эти данные частично совпадают с обнаруженным в настоящем исследовании незначительным интратекальным синтезом IgG у детей с тяжелым течением Э и ДЭМ. На положительную роль интратекальной гуморальной иммунной реакции обращает внимание работа В.Д. Назарова и соавт. [5]. По результатам наблюдений этих авторов существует обратная корреляция концентрации свободных легких цепей лямбда в цереброспинальной жидкости со скоростью конверсии клинически изолированного синдрома в РС. До сих пор не ясен вопрос об источнике происхождения дополнительных иммуноглобулинов в ликворе. В большинстве работ указывается незначительное отклонение от нормы содержания не только общего белка ликвора, но и цитоза при демиелинизирующих заболеваниях, что совпадает и с нашими наблюдениями. В работе С. Beseler и соавт. указывается на то, что В-клетки в ликворе не могут быть единственным источником интратекального синтеза IgG, а олигоклональные полосы – продуктами одиночных клонов В-клеток в цереброспинальной жидкости [10]. В то же время другими авторами [12] при исследовании различных классов и изотипов иммуноглобулинов в ликворе и сыворотке крови больных с РС и другими неврологическими заболеваниями установлена корреляция интратекального синтеза IgG (IgG1 и IgG3) с наличием зрелых В-клеток и плазматических клеток.

Возможно, проникновение иммунокомпетентных клеток в ликвор и синтез ими защитных иммуноглобулинов на ранней стадии заболевания носит компенсаторный характер, позволяя осуществить удаление возбудителя или чужеродного антигена, однако пролонгирование этого процесса может быть направлено и на ткани мозговой паренхимы, являющиеся чужеродными для лимфоцитов системного кровотока. Патогенетическое значение нарушения проницаемости ГЭБ и интратекального синтеза иммуноглобулинов, очевидно, не может быть интерпретировано однозначно в отношении их положительной или отрицательной роли в течении демиелинизирующего процесса. Обобщение имеющихся на сегодня данных свидетельствует о разном влиянии этих процессов на патогенез в разные сроки заболевания у пациентов разного возраста.

Ранее проведенное авторами исследование лабораторных показателей у детей с различным характером течения диссеминированных лейкоэнцефалитов и РС также не выявило значимых отклонений в результатах стандартных лабораторных исследований ликвора [1]. Однако было показано, что определение концентраций альбумина, IgG в ликворе и сыворотке крови с расчетом белковых индексов, а также определение основного белка миелина в ликворе позволяют получить дополнительную характеристику патологического процесса, оценить характер и тяжесть лейкоэнцефалитов у детей.

В настоящей работе проведено сравнительное изучение лабораторных показателей при Э, ДЭМ и РС у детей и сделана попытка выявить связь между уровнем интратекального синтеза IgG с клиническими особенностями заболевания и прогнозом его течения и исхода. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют предположить, что при остром течении Э и ДЭМ недостаток интратекального синтеза иммуноглобулинов ассоциируется с тяжелым течением заболевания и формированием резидуальных неврологических последствий. При этом недостатка в системной выработке иммуноглобулинов не фиксируется. У всех обследованных детей уровень общего IgG в сыворотке крови превышал диапазон нормальных значений, в отдельных случаях многократно. При увеличенной проницаемости ГЭБ (у всех пациентов был увеличен альбуминовый индекс), вероятно, имеющегося количества IgG в ликворе недостаточно для своевременной элиминации возбудителя или патологических антигенов. Увеличение иммуноглобулинового индекса свидетельствует о накоплении IgG в ликворном пространстве, что может быть обусловлено его усиленным переходом из сыворотки крови. Увеличение ИИС IgG свидетельствует о возможности дополнительного синтеза IgG в мозговой паренхиме. Складывается впечатление, что в начальной стадии

заболевания иммуноглобулины в ликворном пространстве оказывают защитное действие, а их недостаточность может приводить к пролонгированию патологического процесса и нарастанию неврологического дефицита в клинической картине. При хронизации процесса, трансформации в РС, наличии множественных очагов в мозговой паренхиме, выявленных при МРТ-исследовании, увеличенный ИИС чаще всего является диагностическим критерием, свидетельствующим о преобладании аутоиммунного процесса, и ассоциируется в дальнейшем с выраженным прогрессированием заболевания и формированием неврологического дефицита.

Выводы

Клинико-лабораторное обследование детей с Э, ДЭМ и РС выявило различные отклонения в концентрациях иммуноглобулинов в сыворотке крови и ликворе, показателях белковых индексов, свидетельствующих о разной степени проницаемости ГЭБ, активации системного и интратекального гуморального иммунного ответа, интратекальном синтезе IgG.

Сравнительный анализ сывороточных концентраций альбумина и IgG в группах детей с Э, ДЭМ и обострением РС позволил выявить тенденцию к увеличению среднего значения концентрации IgG в сыворотке крови только у детей с обострением РС. В ликворе обнаружено достоверное увеличение концентрации IgG при Э и обострении РС, при незначительной тенденции к увеличению уровня альбумина во всех группах.

При расчете белковых коэффициентов достоверное увеличение иммуноглобулинового индекса выявлено при РС, тогда как при других нозологических формах обнаружена тенденция к его увеличению. Только при Э установлена тенденция к увеличению среднего значения альбуминового индекса.

Выявлен значительный разброс значений ИИС IgG при Э, ДЭМ и РС (от 0,1 до 11,9) без достоверных различий между средними значениями ($1,1 \pm 0,3$ – при манифестации Э, $1,6 \pm 0,5$ – при манифестации ДЭМ, $1,6 \pm 0,2$ – при обострении РС). ИИС IgG в контрольной группе составил в среднем $0,64 \pm 0,16$ (диапазон 0,3–1,0).

Максимальная частота встречаемости увеличенного ИИС IgG выявлена у детей с РС (при обострении РС – 74 %, в стадии ремиссии – 67 %), тогда как при Э и ДЭМ увеличение наблюдалось примерно у 50 % обследованных больных и ассоциировалось с более благоприятным течением заболевания.

У детей с Э, ДЭМ и РС не обнаружено существенных отклонений от нормы стандартных показателей ликвора, за исключением детей с ветряночным Э.

Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что, несмотря на общность некоторых

патогенетических механизмов, имеются различия в степени нарушения проницаемости ГЭБ, напряженности системного и интратекального гуморального

иммунного ответа при Э, ДЭМ и РС, что, возможно, определяет особенности их течения и исходы, в том числе трансформацию ДЭМ в РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. и др. Патогенетические механизмы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;6:37–41. [Alekseeva L.A. Skripchenko N.V., Bessonova T.V. et al. Pathogenetic mechanisms underlying the development of demyelinating diseases of the central nervous system in children. Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry 2014;6:37–41. (In Russ.)].
2. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. и др. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей. Клиническая лабораторная диагностика 2017;62(4):204–10. DOI: 18821/0869-2084-2017-62-4-204-210. [Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V. et al. Markers of neuronal and glial damage in cerebrospinal fluid in children with meningitis. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2017;62(4):204–10. (In Russ.)].
3. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Скрипченко Е.Ю. Хемокины в патогенезе рассеянного склероза. Российский иммунологический журнал 2017;11(20):15–29. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Skripchenko E.Yu. Chemokines in the pathogenesis of multiple sclerosis. Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology 2017;11(20):15–29. (In Russ.)].
4. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Скрипченко Е.Ю. Цитокины в патогенезе рассеянного склероза. Часть I. Цитокины врожденного иммунитета. Цитокины и воспаление 2016;15(2):121–33. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Skripchenko E.Yu. Cytokines in the pathogenesis of multiple sclerosis. Part I. Cytokines of innate immunity. Tsytokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation 2016;15(2):121–33. (In Russ.)].
5. Назаров В.Д., Лапин С.В., Суркова Е.А. и др. Диагностическая информативность показателей интратекального синтеза свободных легких цепей иммуноглобулинов при рассеянном склерозе. Медицинская иммунология 2015;17(3):235–44. [Nazarov V.D., Lapin S.V., Surkova E.A. et al. Intrathecal synthesis of immunoglobulin free light chains: diagnostic value of its evaluation in multiple sclerosis. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology 2015;17(3):235–44. (In Russ.)].
6. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Железникова Г.Ф. и др. Патогенетические аспекты течения и исходов лейкоэнцефалитов у детей. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2012;2–3(32–33):58–69. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Zheleznikova G.F. et al. Pathogenetic aspects of leukoencephalitis and its outcomes in children. Neurokhirurgiya i neurologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology 2012;2–3(32–33):58–69. (In Russ.)].
7. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю. и др. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. Педиатрия 2017;96(4):34–42. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-34-42. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu. et al. Clinical and laboratory differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis, and multiple sclerosis in children. Pediatriya = Pediatrics 2017;96(4):34–42. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-34-42. (In Russ.)].
8. Тотолян Н.А., Готовчиков А.А., Лапин С.В. и др. Интратекальный синтез иммуноглобулинов в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(9–2):73–86. [Totolyan N.A., Gotovchikov A.A., Lapin S.V. et al. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in the diagnosis and differential diagnosis of mul-
9. Abdelhak A., Hottenrott T., Mayer C. et al. CSF profile in primary progressive multiple sclerosis: Re-exploring the basics. PLoS One 2017;12(8):e0182647. PMID: 28797088. DOI: 10.1371/journal.pone.0182647.
10. Beseler C., Vollmer T., Graner M., Yu X. The complex relationship between oligoclonal bands, lymphocytes in the cerebrospinal fluid, and immunoglobulin G antibodies in multiple sclerosis: Indication of serum contribution. PLoS One 2017;12(10):e0186842. PMID: 29059249. DOI: 10.1371/journal.pone.0186842.
11. Capodivento G., Visigalli D., Garnerio M. et al. Sphingomyelin as a myelin biomarker in CSF of acquired demyelinating neuropathies. Sci Rep 2017;7(1):7831. PMID: 28798317. DOI: 10.1038/s41598-017-08314-1.
12. Di Pauli F., Gredler V., Kuenz B. et al. Features of intrathecal immunoglobulins in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 2010;288(1–2):147–50. PMID: 19828154. DOI: 10.1016/j.jns.2009.09.016.
13. Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler 2013;19(10):1261–7. PMID: 23572237. DOI: 10.1177/1352458513484547.
14. Reiber H., Teut M., Pohl D. et al. Paediatric and adult multiple sclerosis: age-related differences and time course of the neuro-immunological response in cerebrospinal fluid. Mult Scler 2009;15(12):1466–80. PMID: 19995844. DOI: 10.1177/1352458509348418.
15. Sladkova V., Mares J., Hlustik P. et al. Intrathecal synthesis in particular types of multiple sclerosis. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2014;158(1):124–6. PMID: 23073520. DOI: 10.5507/bp.2012.054.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Анализ эффективности антиэпилептических препаратов в лечении инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом

А.В. Григорьева, М.Ю. Дорофеева, В.С. Перминов, Е.Д. Белоусова

Отдел эпилептологии и психоневрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Антонина Васильевна Григорьева ton.grigorjewa2010@yandex.ru

Введение. Адекватный выбор первого антиэпилептического препарата (АЭП) является неременным условием успешного лечения эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом (ТС). Хорошо известно, что 1-м препаратом в лечении инфантильных спазмов (ИС) при ТС является вигабатрин (ВГБ). В отношении фокальных приступов (ФП) при ТС есть определенные разночтения: одни авторы настаивают на назначении ВГБ (P. Curatolo и соавт., 2012), другие в качестве препаратов 1-й очереди выбора называют карбамазепин и вальпроат (ВПА) (A. Saxena, 2015). Данные по возможной эффективности медикаментозного лечения эпилепсии при ТС и по эффективности отдельных АЭП также противоречивы.

Цель исследования – провести сравнительную оценку эффективности различных АЭП в лечении эпилепсии у пациентов с ТС.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, госпитализированных с эпилепсией при ТС в отделение психоневрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в течение последних 2 лет. Анализ эффективности проведен у 134 пациентов с ТС (91 (67,9 %) – с ФП, 43 (32,1 %) – с ИС). Под эффективностью подразумевалось прекращение эпилептических приступов в течение 6 мес. Также оценивали долю пациентов с ремиссией (отсутствие приступов 1 год и более) и с уменьшением числа приступов. Анализировали результаты монотерапии и последующего приема 2 и 3 АЭП.

Результаты. Отмечена низкая эффективность АЭП в стартовой монотерапии – прекращение приступов в течение 6 мес на фоне терапии любым АЭП при ФП составила всего 27,5 % (25 из 91), при ИС – 6 из 43 (13,9 %), а ремиссия при приеме 1 любого АЭП наблюдалась только у 13,2 % (12 из 91) и у 6,9 % (3 из 43) пациентов соответственно. Отмечена и низкая эффективность отдельных АЭП, особенно в достижении стойкой ремиссии. Так, терапия ВПА вызвала прекращение ФП у 14 (22,2 %) из 63 пациентов, но в дальнейшем ремиссия ФП сохранялась только у 11 (17,5 %) из 63. ВГБ в качестве монотерапии оказался эффективным у 5 из 6 пациентов с ФП и у 4 из 6 пациентов с ИС. При введении 2-го препарата приступы дополнительно прекратились еще у 13,3 и 38,6 % пациентов с ФП и ИС соответственно, при введении 3-го АЭП – у 7,3 и 7,7 %. Чаще всего дополнительным эффективным препаратом оказывался ВГБ. Эффективность ВГБ снижалась, если он применялся не 1-м, а 2-м и 3-м АЭП. Доля неуспешно пролеченных пациентов (в том числе при комбинированной терапии) составила 51,5 и 47,8 % больных с ФП и ИС соответственно.

Выводы. Эпилепсия, ассоциированная с ТС, отличается меньшей чувствительностью к АЭП и характеризуется меньшим числом ремиссий. Возможно, в нашей стране проблема усугубляется трудностями назначения ВГБ в качестве стартовой терапии эпилепсии при этом заболевании.

Ключевые слова: туберозный склероз, эпилепсия, фокальные приступы, инфантильные спазмы, эффективность, ремиссия

Для цитирования: Григорьева А.В., Дорофеева М.Ю., Перминов В.С., Белоусова Е.Д. Анализ эффективности антиэпилептических препаратов в лечении инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. Русский журнал детской неврологии 2018;13(3):36–44.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-36-44

ANALYSIS OF THE EFFICACY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN THE TREATMENT OF INFANTILE SPASMS AND FOCAL EPILEPSY ASSOCIATED WITH TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX

A.V. Grigoryeva, M.Yu. Dorofeeva, V.S. Perminov, E.D. Belousova

Department of Epileptology and Psychoneurology, Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Yu.E Vel'tishev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Background. Adequate selection of the 1st antiepileptic drug (AED) is an obligatory condition for the successful treatment of epilepsy. It is well known that the first drug in the treatment of infantile spasms (IS) in tuberous sclerosis complex (TSC) is vigabatrin (VGB). With regard to focal seizures (FS) in TSC, there are certain differences: some authors insist on VGB (P. Curatolo, 2012), others as the first choice drugs are mentioning carbamazepine and valproate (A. Saxena, 2015). Data in general on the possible effectiveness of medical treatment of epilepsy in TSC, and the effectiveness of different AEDs are also contradictory.

Objective: to make a comparative evaluation of the efficacy of various AEDs in the treatment of epilepsy in patients with TC.

Materials and methods. Retrospective analysis of medical records of patients hospitalized with epilepsy and TSC in the Department of Epileptology and Psychoneurology, Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Yu. E. Vel'tishev of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, for the last 2 years was completed. Efficacy analysis was conducted in 134 patients (91 (67.9 %) with FS and 43 (32.1 %) with IS). Efficacy was estimated as the remission of epileptic seizures during 6 months. The percentage of patients with remission was also evaluated (seizures were stopped for 1 year or more) and percentage of patients with a decrease in the number of seizures. The results of the first monotherapy and the subsequent administration of two and three AEDs were analyzed.

Results. Low efficiency of AEDs in starting monotherapy was noted — the remission of seizures within 6 months on any AED was only 27.5 % (25 from 91) with FS, with IS — 13.9 % (6 from 43). Remission on any 1st AED was observed only in 13.2 % (12 from 91) and 6.9 % (3 from 43), respectively. The effectiveness of individual AED is low, especially in achieving stable remission. So, valproate caused remission of FS in 14 (22.2 %) from 63, but in the future remission was stable only in 11 (17.5 %) from 63. VGB as the first monotherapy proved to be effective in 5 from 6 patients with FS and in 4 from 6 patients with IS. The introduction of the 2nd drug added another 13.3 % and 38.6 % of patients with remission of seizures, the 3rd AED — 7.3 % and 7.7 % in FS and IS, respectively. Most often, an effective drug in additional therapy was VGB. The efficiency of VGB was reduced if it was used not as the first, but as the second and third AED. The percentage of unsuccessful treatment (including combined therapy) is estimated as 51.5 % and 47.8 % of patients with FS and IS, respectively.

Conclusion. Epilepsy associated with TSC is less sensitive to AEDs and gives a smaller percentage of remissions. Perhaps in our country this is due to the difficulties of prescription of VGB as a starting therapy for epilepsy in the patients with tuberous sclerosis complex.

Key words: tuberous sclerosis complex, epilepsy, focal seizures, infantile spasms, efficacy, remission

For citation: Grigoryeva A.V., Dorofeeva M.Yu., Perminov V.S., Belousova E.D. Analysis of the efficacy of antiepileptic drugs in the treatment of infantile spasms and focal epilepsy associated with tuberous sclerosis complex. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(3):36–44.

Введение

Туберозный склероз (ТС) — неуклонно прогрессирующее генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно образование доброкачественных опухолей во всех органах и тканях человеческого тела [1, 4, 14]. Инвалидизация пациентов связана не только с прогрессированием опухолей головного мозга и почек [3, 14], но и с развитием эпилепсии. Эпилепсия является самым частым проявлением ТС, ее наличие или отсутствие определяет прогноз интеллектуального развития больного [9]. По данным регистра Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (НИКИ педиатрии), эпилепсия встречалась у 352 (84,2 %) из 418 пациентов с ТС, из них 170 (48,3 %) были женского пола, 182 (51,7 %) — мужского. Умственная отсталость отмечалась у 99 (28,1 %) из 352 пациентов с ТС и эпилепсией и ни у одного из 66 пациентов с ТС без эпилепсии, включенных в регистр (значимость различия в частоте встречаемости (p) < 0,001). В 50 % всех случаев у детей с синдромом Веста выявлена умственная отсталость (39 (52,7 %) из 74), в то время как у пациентов, страдавших фокальной эпилепсией, но при отсутствии в анамнезе синдрома Веста ($n = 167$) умственная отсталость диагностировалась в 1/3 всех случаев (57 (34,1 %) из 167) ($p = 0,010$). Аутистическое расстройство диагностировано у 39 (11,1 %) из 352 пациентов с эпилепсией и только у 1 (1,51 %) пациента без эпилепсии ($p = 0,011$). У детей, перенесших

синдром Веста, в дальнейшем чаще устанавливалась инвалидность (59 (79,8 %) из 74), чем у детей с фокальной эпилепсией (85 (50,9 %) из 167) ($p < 0,001$). Дети, у которых эпилепсия начиналась в возрасте до 2 лет, чаще страдали умственной отсталостью по сравнению с теми, у кого эпилепсия начиналась после 2 лет (57 (27,8 %) из 205 против 5 (13,9 %) из 36 соответственно) (отсутствуют значимые различия по частоте на 5 % уровне).

Существует несколько спорных вопросов по тактике лечения и его эффективности при эпилепсии, ассоциированной с ТС. Считается, что антиэпилептическим препаратом (АЭП) 1-й очереди выбора при эпилептических спазмах является вигабатрин — препарат, не зарегистрированный в Российской Федерации, что вызывает значительные сложности в оптимальной терапии этого типа приступов. При отсутствии эффекта от вигабатрина показана гормональная терапия [15]. Менее дифференцирован выбор АЭП при фокальной эпилепсии, ассоциированной с ТС. Некоторые авторы считают, что препаратами 1-й очереди выбора являются карбамазепин и вальпроат [15]. Данные по их эффективности, также как по эффективности других АЭП в современной литературе малочисленны или отсутствуют. Другие авторы настаивают на том, что вигабатрин должен быть препаратом 1-й очереди выбора и в лечении фокальной эпилепсии, ассоциированной с ТС [2]. В связи с этим, с нашей точки зрения, интерес представляет анализ собственных данных по эффективности различных АЭП в лечении эпилепсии, ассоциированной с ТС.

Цель исследования – провести сравнительную оценку эффективности различных АЭП в лечении эпилепсии у пациентов с ТС.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с несомненным диагнозом ТС, который формулировался в соответствии с современными диагностическими критериями [12]. Эпилепсию диагностировали согласно критериям новой классификации эпилепсий и эпилептических приступов (2017) [16]. У многих пациентов с эпилепсией по данным регистра не был отмечен конкретный эпилептический синдром, поэтому в группу исследования была включена только часть пациентов с эпилепсией и ТС. Кроме того, не у всех пациентов, включенных в регистр, было доступно подробное описание дозирования и режима приема АЭП. Таким образом, ретроспективный анализ эффективности терапии был проведен по историям болезни у 134 пациентов с ТС, наблюдавшихся в отделении психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии в течение последних 2 лет (с мая 2016 г. по май 2018 г.).

В силу разных подходов к терапии пациенты были разделены на 2 группы. К группе фокальной эпилепсии в соответствии с критериями новой классификации относились пациенты с фокальными эпилептическими приступами и с фокальными эпилептиформными разрядами (одним или несколькими эпилептическими фокусами) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [16]. К группе синдрома Веста относились пациенты с эпилептическими спазмами в сочетании с регрессом/задержкой развития и классической или модифицированной гипсаритмией на ЭЭГ [7].

В анализ были включены истории болезни 91 (67,9 %) из 134 пациентов с фокальной эпилепсией и 43 (32,1 %) из 134 пациентов с инфантильными спазмами.

Оценку эффективности ретроспективно (по медицинским документам) проводили по долям пациентов:

- не имеющих приступов в течение 6 мес;
- не имеющих приступов более 1 года (ремиссия);
- с сокращением числа приступов на 50 % и более;
- с сокращением числа приступов менее чем на 50 %;
- с увеличением числа приступов.

Эти параметры были последовательно проанализированы при монотерапии и комбинированной терапии (назначение 2-го и 3-го АЭП).

Результаты

В 1-й группе (пациенты с фокальной эпилепсией, $n = 91$) эпилепсия начиналась в широком возрастном диапазоне – от периода новорожденности до 10 лет

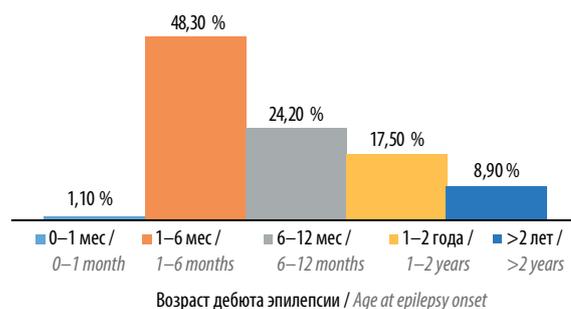


Рис. 1. Доля пациентов с дебютом фокальных приступов в отдельных возрастных группах ($n = 91$)

Fig. 1. Distribution of patients according to the age at onset of focal seizures ($n = 91$)

и в более старшем возрасте. Диаграмма возраста дебюта эпилепсии у пациентов с ТС приведена на рис. 1.

У 1 пациента эпилепсия началась в периоде новорожденности. Пик дебюта эпилепсии – в возрасте от 1 до 6 мес (44 (48,3 %) из 91), однако риск развития эпилепсии сохранялся и после 2 лет (8 (8,9 %) из 91). У 61 (67 %) из 91 пациента изначально регистрировались эпилептические приступы с фокальным началом. У 30 (33 %) из 91 после дебюта в виде инфантильных спазмов наблюдалась эволюция в фокальную эпилепсию.

В стартовой антиэпилептической терапии преобладало назначение препаратов вальпроевой кислоты – 63 (69,3 %) случая, вигабатрина – 6 (6,6 %), фенобарбитала – 9 (9,8 %), карбамазепина и окскарбазепина – по 3 (3,3 %) случая соответственно. Левитирацетам – 5 (5,5 %) случаев, топирамат и клоназепам – по 1 (1,1 %) (рис. 2).

Оценка эффективности АЭП в стартовой монотерапии представлена в табл. 1.

Увеличение числа приступов отмечалось у 2 пациентов, получавших карбамазепин и окскарбазепин. Прекращение приступов было достигнуто у 25 (27,5 %) из 91 пациента, из них устойчивая ремиссия более 12

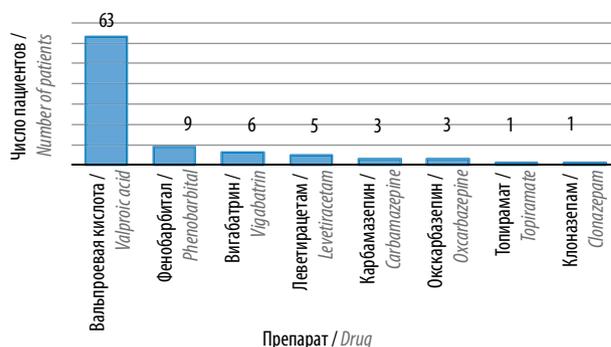


Рис. 2. Выбор антиэпилептического препарата в стартовой терапии фокальной эпилепсии при туберозном склерозе ($n = 91$)

Fig. 2. Choice of an antiepileptic drug in the initial therapy for focal epilepsy in patients with tuberous sclerosis ($n = 91$)

Таблица 1. Эффективность стартовой терапии антиэпилептическими препаратами у пациентов с фокальной эпилепсией, ассоциированной с туберозным склерозом ($n = 91$)

Table 1. Efficacy of initial therapy with antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy associated with tuberous sclerosis ($n = 91$)

Препарат (минимальная–максимальная суточная доза) Drug (minimum–maximum daily dose)	Число пациентов Number of patients	Число пациентов (n (%)) с прекращением приступов в течение Number of patients (n (%)) with complete seizure relief within		Число пациентов с сокращением приступов на 50 %, n (%) Number of patients with a 50% reduction in seizure frequency, n (%)	Число пациентов с сокращением приступов на <50 %, n (%) Number of patients with a < 50% reduction in seizure frequency, n (%)
		6–12 мес 6–12 months	>1 года >1 year		
Вальпроевая кислота (200–600 мг) Valproic acid (200–600 mg)	63	14 (22,2)	11 (17,5)	19 (30,1)	30 (47,7)
Фенобарбитал (25–50 мг) Phenobarbital (25–50 mg)	9	1 (11,1)	0	2 (22,3)	6 (66,6)
Вигабатрин (50–2500 мг) Vigabatrin (50–2500 mg)	6	5 (83,4)	1 (20,0)	1 (16,6)	0
Леветирацетам (100–1000 мг) Levetiracetam (100–1000 mg)	5	1 (20,0)	0	0	4 (80,0)
Карбамазепин (200–400 мг) Carbamazepine (200–400 mg)	3	1 (33,4)	0	0	1 (33,3)
Оскарбазепин (600 мг) Oxcarbazepine (600 mg)	3	1 (33,4)	0	1 (33,3)	0
Топирамат (25–300 мг) Topiramate (25–300 mg)	1	1	0	0	0
Клоназепам (2 мг) Clonazepam (2 mg)	1	1	0	0	0
<i>Всего, n</i> <i>Total, n</i>	<i>91</i>	<i>25</i>	<i>12</i>	<i>23</i>	<i>41</i>

мес была достигнута у 12. Наиболее эффективным препаратом при стартовой терапии был вигабатрин: прекращение приступов отмечалось у 5 (83,4 %) из 6 пациентов. Топирамат был назначен 1 пациенту, у которого на фоне монотерапии отмечается прекращение приступов. При назначении вальпроевой кислоты в стартовой терапии у 14 (22 %) из 63 отмечалась прекращение приступов, сокращение приступов на 50 % отмечено у 19 (30,1 %) из 63.

При госпитализации в стационар проводилась коррекция терапии тем пациентам, у которых не было достигнуто прекращение приступов. Преобладающее большинство пациентов получали дуотерапию – 40 (43,3 %) из 91. Если 1-й АЭП вызывал уменьшение приступов на 50 %, назначение 2-го препарата приводило к прекращению приступов у 12 (13,2 %) из 91. Данный эффект достигался при приеме препаратов вальпроата в сочетании с топираматом у 5 (41,6 %) из 12, с вигабатрином – у 3 (25 %) из 12, с леветирацетамом – у 2 (16,6 %) из 12. Небольшое увеличение доли пациентов, у которых отмечена эффективность терапии, зарегистрировано при добавлении леветирацетама

в сочетании с вигабатрином – 1 (8,4 %) из 12, с окскарбазепином – 1 (8,4 %) из 12. Ремиссия более 12 мес достигнута только у 6 пациентов.

У 26 (28,6 %) из 91 пациента потребовалось назначение 3-го АЭП, что позволило добиться исчезновения приступов еще у 7 (7,7 %) из 91. Эффективными были комбинации вальпроата с топираматом и леветирацетамом – у 2 (28,5 %) из 7 пациентов, вальпроата с топираматом и вигабатрином – у 2 (28,6 %) из 7, вальпроата с леветирацетамом и вигабатрином – у 1 (14,3 %) из 7, топирамата с леветирацетамом и вигабатрином – у 1 (14,3 %) из 7, ламотриджина с леветирацетамом и перампанелом – 1 (14,3 %) из 7. Ремиссия более 12 мес была зафиксирована только у 1 пациента.

Графическое изображение частоты прекращения приступов при монотерапии и при комбинированной терапии 2 и 3 АЭП приведено на рис. 3.

В итоге добиться стойкого исчезновения приступов в течение 1 года и более удалось только у 19 (20,9 %) из 91 пациентов, из них у 12 – на фоне монотерапии АЭП, у 7 – на фоне комбинированной терапии.

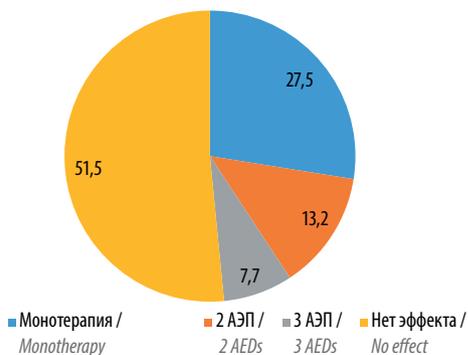


Рис. 3. Доля пациентов, у которых было отмечено прекращение приступов на фоне монотерапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) и на фоне комбинированной терапии (2 и 3 АЭП), при фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом ($n = 91$)

Fig. 3. Proportion of patients with focal epilepsy associated with tuberous sclerosis that had complete seizure remission in response to first-line monotherapy with an antiepileptic drug (AED) and in response to combination therapy (with 2 or 3 AEDs) ($n = 91$)

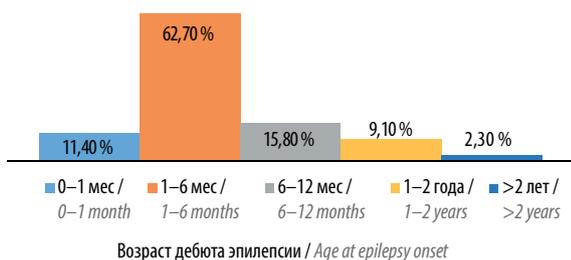


Рис. 4. Доля пациентов с дебютом эпилептических спазмов в отдельных возрастных группах ($n = 43$)

Fig. 4. Distribution of patients according to the age at onset of epileptic spasms ($n = 43$)

В группе пациентов с эпилептическими спазмами эпилепсия возникала в периоде новорожденности у 5 (11,4 %) пациентов, пик дебюта, как и в группе с фокальными приступами, был отмечен в возрасте от 1 до 6 мес – у 27 (62,7 %) из 43, после 2 лет приступы возникли у 1 (2,3 %) из 43 пациентов (рис. 4).

У 27 (62,8 %) из 43 пациентов изначально отмечались инфантильные спазмы. У 17 (39,5 %) из 43 инфантильные спазмы возникли после дебюта эпилепсии в виде фокальных приступов.

В стартовой антиэпилептической терапии также доминировало назначение вальпроата – 30 (69,8 %) из 43 случаев; вигабатрин был назначен 6 (13,9 %) из 43 пациентов, фенобарбитал – 3 (6,9 %) из 43, карбамазепин – 2 (4,7 %) из 43, окскарбазепин, топирамат – по 1 (2,3 %) пациенту соответственно. Графическое изображение распределения по назначению различных АЭП в стартовой терапии приведено на рис. 5.

Эффективность различных АЭП в стартовой терапии эпилептических спазмов приведена в табл. 2.

Обращает на себя внимание закономерно низкая эффективность примененных АЭП (прекращение приступов при приеме вальпроата было достигнуто

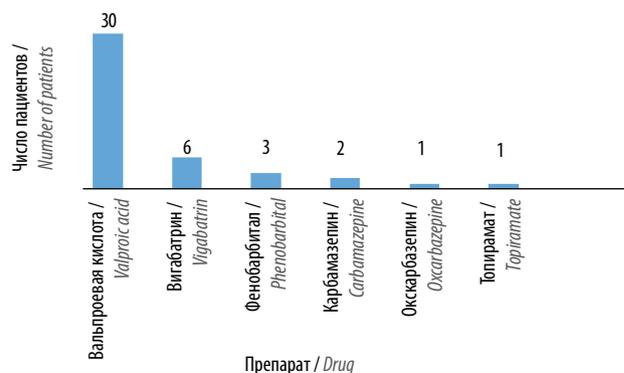


Рис. 5. Число пациентов с назначением различных антиэпилептических препаратов в стартовой терапии эпилептических спазмов ($n = 43$)

Fig. 5. Number of patients receiving various antiepileptic drugs in their initial therapy for epileptic spasms ($n = 43$)

только в 6,6 % случаев). Исключение составляет терапия вигабатрином, которая привела к прекращению приступов у 4 из 6 пациентов. Ремиссия более 1 года была достигнута только при применении вигабатрина у 3 пациентов из 6, которым был назначен этот препарат.

После коррекции терапии вигабатрин был назначен 2-м препаратом у 35 пациентов, что позволило добиться прекращения приступов еще в 17 из 43 случаев. У 6 из 17 пациентов, получавших вигабатрин, ремиссия продолжалась более 1 года. Бензодиазепины 2-м препаратом (клоназепам, клобазам) были назначены 7 пациентам, из них только у 1 удалось достигнуть прекращения приступов, у остальных отмечено только сокращение числа приступов. Применение других АЭП в комбинированной терапии (леветирацетам, $n = 11$; руфинамид, $n = 2$; ламотриджин, $n = 2$; лакосамид, $n = 3$; зонисамид, $n = 3$; перампанел, $n = 1$) не привело к прекращению приступов ни у одного из пациентов и вызывало сокращение числа приступов лишь у части пациентов (у 30–50 % в зависимости от применяемого препарата). Топирамат в комбинированной терапии эпилептических спазмов был применен у 15 пациентов, из них только у 1 достигнуто временное прекращение приступов с последующим рецидивом через 6 мес, у остальных 14 отмечалось лишь сокращение числа приступов.

Политерапию из 3 АЭП принимали 17 (41,4 %) из 41 пациента, прекращение приступов отмечалось у 3 (7,3 %) из 41. У всех пациентов, у которых отмечено прекращение приступов, эффективным препаратом оказался только вигабатрин, который вводили 3-м АЭП.

Графическое изображение доли прекращения приступов при монотерапии и при комбинированной терапии 2 и 3 АЭП в группе пациентов с эпилептическими спазмами приведено на рис. 6.

Эффективность применения вигабатрина зависела от того, каким по счету он применялся в антиэпилептической терапии, – 1, 2 или 3-м АЭП (рис. 7).

Таблица 2. Эффективность стартовой терапии антиэпилептическими препаратами у пациентов с эпилептическими спазмами, ассоциированными с туберозным склерозом (n = 43)

Table 2. Efficacy of initial therapy with antiepileptic drugs in patients with epileptic spasms associated with tuberous sclerosis (n = 43)

Препарат в терапевтической дозе Drug (therapeutic dose)	Число пациентов Number of patients	Число пациентов с прекращением приступов, n (%) Number of patients with complete seizure relief, n (%)		Число пациентов с сокращением приступов на 50 % и более, n (%) Number of patients with at least 50% reduction in seizure frequency, n (%)	Число пациентов с сокращением приступов на <50 %, n (%) Number of patients with a <50% reduction in seizure frequency, n (%)
		6–12 мес 6–12 months	Ремиссия 1 год One-year remission		
Вальпроевая кислота (200–400 мг) Valproic acid (200–400 mg)	30	2 (6,6)	0	8 (26,7)	19 (63,4)
Вигабатрин (50–1500 мг) Vigabatrin (50–1500 mg)	6	4 (66,6)	3/4 (75,0)	1 (16,7)	1 (16,7)
Фенобарбитал (25–50 мг) Phenobarbital (25–50 mg)	3	0	0	1 (33,3)	2 (66,7)
Карбамазепин (200–400 мг) и окскарбазепин Carbamazepine (200–400 mg) and oxcarbazepine	3*	0	0	0	1 (33,3)
Топирамат (50–200 мг) Topiramate (50–200 mg)	1	0	0	1 (100)	0
Всего, n <i>Total, n</i>	43	6	3	11	23

*Увеличение числа спазмов отмечалось у 1 пациента, получавшего окскарбазепин, у 1 из 2 пациентов, получавших карбамазепин, и у 1 пациента, получавшего вальпроат.

*An increase in seizure frequency was observed in 1 patient receiving oxcarbazepine, 1 out of 2 patients receiving carbamazepine, and 1 patient receiving valproic acid.

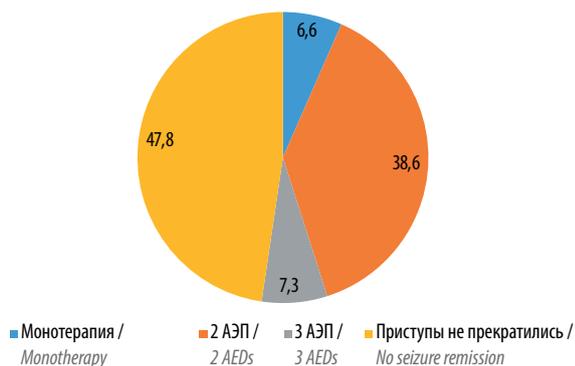


Рис. 6. Доли пациентов, у которых было отмечено прекращение приступов на фоне монотерапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) и на комбинированной терапии (2 и 3 АЭП), при эпилептических спазмах, ассоциированных с туберозным склерозом (n = 44)

Fig. 6. Proportion of patients with epileptic spasms associated with tuberous sclerosis that had complete seizure remission in response to first-line monotherapy with an antiepileptic drug (AED) and in response to combination therapy (with 2 or 3 AEDs) (n = 44)

Вероятность прекращения приступов при применении вигабатрина снижалась, если он применялся 2-м и 3-м препаратом.

Обсуждение

У проведенного нами исследования есть определенные ограничения. Исследование не носило эпидемиологического характера и отражало эффективность терапии только у части пациентов, обратившихся за помощью в наш институт. Мы можем предположить, что часть пациентов с эффективным лечением эпилепсии при данном заболевании не нуждались в наших консультациях и тем более — в госпитализации. Поэтому эффективность лечения по нашим данным может оказаться ниже, чем в общей группе пациентов с ТС. Ретроспективный характер исследования привел к значительной потере числа пациентов, истории болезни которых могли быть подвергнуты анализу (проанализировано 135 пациентов из 352, зафиксированных в регистре). При анализе эффективности лечения эпилептических спазмов, ассоциированных с ТС, мы не анализировали такой важный показатель, как исчезновение гипсаритмии, а ориентировались только на число приступов (в дальнейшем мы планируем провести анализ динамики ЭЭГ).

Тем не менее наше ретроспективное исследование позволяет сделать некоторые выводы. В литературе

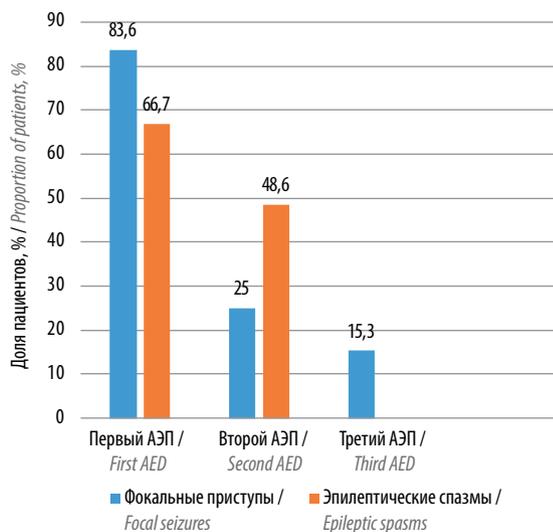


Рис. 7. Доля пациентов с прекращением приступов при приеме вигабатрина в зависимости от очередности его применения (в качестве 1, 2 или 3-го антиэпилептического препарата (АЭП)). Не указана частота прекращения эпилептических спазмов в том случае, когда вигабатрин применялся 3-м АЭП при эпилептических спазмах (он был применен и вызвал прекращение приступов у 3 пациентов)

Fig. 7. Distribution of patients with complete seizure remission in response to vigabatrin depending on the order of its use (as a 1st, 2nd or 3rd antiepileptic drug (AED)). The figure doesn't show the frequency of complete relief from epileptic spasms in those patients who received vigabatrin as a third AED (it was used in 3 patients and ensured seizure relief)

существуют различные точки зрения по поводу общей эффективности лечения эпилепсии при ТС: некоторые авторы считают, что эпилепсия при этом заболевании поддается лечению не хуже, чем эпилепсия иной этиологии. Другие авторы упоминают более высокий, чем обычно, уровень фармакорезистентных случаев при ТС. Наше исследование демонстрирует достаточно низкую эффективность лечения фокальной эпилепсии при стартовой монотерапии — прекращение приступов в течение 6 мес при приеме любого из АЭП составило всего 27,5 % (25 случаев из 91), а ремиссия при монотерапии любым из применявшихся АЭП наблюдалась только у 13,2 % пациентов (12 из 91). Безусловно, доля пациентов с уменьшением числа приступов при фокальной эпилепсии при приеме любого АЭП была существенно выше: дополнительно у 25,2 % (23 из 91) пациентов зарегистрировано уменьшение числа приступов на 50 % и более и у 45 % пациентов — менее значительное уменьшение числа приступов. Но можем ли мы считать уменьшение числа эпилептических приступов оптимальным результатом лечения? Как правило, такие результаты считаются достаточными в основном для фармакорезистентных эпилепсий. Также обращает на себя внимание низкая эффективность отдельно взятых АЭП, особенно в достижении стойкой ремиссии. Так, на фоне приема вальпроата приступы прекратились у 14 (22,2 %) пациентов из 91, но в дальнейшем ремиссия сохранялась только

у 7,8 %. Единственным препаратом, который вызывал прекращение фокальных приступов у 5 из 6 пациентов, был вигабатрин, однако стойкая ремиссия была достигнута только у 1 пациента.

Дополнительно у 13,2 % (12 из 91) пациентов удалось добиться прекращения приступов на фоне комбинированной терапии 2 препаратами, у 7,7 % (7 из 91) — при добавлении 3-го АЭП (у 4 из 7 пациентов 3-м АЭП был вигабатрин). Если считать пациента фармакорезистентным после неуспешного применения 2-го АЭП, то доля фармакорезистентных пациентов при фокальной эпилепсии, ассоциированной с ТС, очень высока и составляет 59,3 %.

Эффективность лечения эпилептических спазмов, ассоциированных с ТС, не намного выше. Эффективным препаратом был только вигабатрин. Частота прекращения эпилептических спазмов при приеме вигабатрина сопоставима с данными, приводимыми в мировой литературе. Однако следует отметить достаточно низкую частоту ремиссий, что связано с частыми рецидивами эпилептических спазмов.

Несмотря на то что изменение терапии (в том числе введение вигабатрина) в условиях стационара привело к прекращению приступов еще у 14–20 % пациентов с эпилепсией, частота неуспешной терапии остается довольно высокой (около 50 %). Возможно, объяснение этого факта лежит в снижении эффективности вигабатрина, если он применяется 2-м и 3-м, а не 1-м АЭП (см. рис. 7). К моменту введения в терапию вигабатрина процесс эпилептогенеза был активен уже длительное время. Учитывая тот факт, что вигабатрин не просто является АЭП, но и обладает способностью ингибировать основной путь патогенеза ТС — путь mTOR [17], по всей видимости, этот препарат должен назначаться как можно раньше не только при инфантильных спазмах, но и при фокальной эпилепсии; возможно, тогда удастся увеличить долю пациентов с прекращением приступов. Мы осознаем все сложности, которые возникают при применении незарегистрированного в Российской Федерации АЭП. Однако некурабельная эпилепсия при ТС (в том числе и фокальная) теснейшим образом связана с прогнозом формирования умственной отсталости. Раннее назначение вигабатрина при развитии эпилепсии по жизненным показаниям с целью предотвращения интеллектуальной недостаточности выглядит вполне обоснованным.

Тем не менее существует возможность и того, что эпилепсия при ТС изначально менее курабельна, чем эпилепсия другой этиологии; эту точку зрения разделяют и другие исследователи. А. Jeong и соавт. (2017) приводят схожие с полученными нами данные по доле фармакорезистентных пациентов при фокальной эпилепсии — 56 % [8]. В работе I.E. Overwater и соавт. (2015) продолжительная ремиссия (около

2 лет) была достигнута только у 38 % пациентов, и даже после такого длительного промежутка отмечалась высокая частота рецидивов [13]. Наши данные подтверждают достаточно низкую частоту ремиссии в течение 1 года на фоне любой терапии, включая вигабатрин. Значит ли это, что для пациентов с ТС прогноз эффективного лечения неблагоприятен? На наш взгляд, существенного улучшения течения эпилепсии у наших пациентов с ТС можно добиться не только с помощью применения АЭП, но и с помощью радикального нейрохирургического лечения, имплантации стимулятора блуждающего нерва и применения ингибиторов m-TOR [5, 10, 11]. В исследовании A. Fallah и соавт. (2016) после отсутствия эффекта от применения 3-го АЭП были признаны экономически целесообразными такие методы, как кетогенная диета и радикальное нейрохирургическое вмешательство [6].

Выводы

Проведенное исследование позволило нам сделать следующие выводы:

- обычно применяемые в лечении эпилепсии АЭП являются лишь частично эффективными при эпилептических приступах, ассоциированных с ТС. Исключение составляет вигабатрин;
- раннее применение вигабатрина в стартовой терапии как при инфантильных спазмах, так и при фокальных приступах может увеличить долю пациентов с прекращением приступов;
- вероятно, эпилепсия при ТС все-таки более резистентна к терапии, чем эпилепсия другой этиологии, и при этом заболевании с трудом удается достигнуть длительной ее ремиссии при применении только методов медикаментозной терапии (отмечается высокий уровень рецидивов).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М., Катыешева О.В. Диагностика tuberозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(5):46–51. [Belousiva E.D. Dorofeeva M.Yu., Pivovarova A.M., Katysheva O.V. Diagnosis of tuberous sclerosis. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(5):46–51. (In Russ.)].
2. Curatolo P., Jóźwiak S., Nabbout R., TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol 2012;16(6):582–6. PMID: 22695035. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.05.004.
3. Curatolo P., Moavero R., de Vries P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. Lancet Neurol 2015;14(7):733–45. PMID: 26067126. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00069-1.
4. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. Epilepsy Behav 2011;22(4):735–9. PMID: 22142783. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.08.037.
5. Fallah A., Guyatt G.H., Snead O.C. et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery: An Individual Participant Data Meta-Analysis. PLoS One 2013;8(2):e53565. PMID: 23405072. DOI: 10.1371/journal.pone.0053565.
6. Fallah A., Weil A.G., Wang S. et al. Cost-utility analysis of competing treatment strategies for drug-resistant epilepsy in children with Tuberous Sclerosis Complex. Epilepsy Behav 2016;63:79–88. PMID: 27591681. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.07.034.
7. Epileptic spasms. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>.
8. Jeong A., Nakagawa J.A., Wong M. Predictors of drug resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2017;32(14):1092–8. PMID: 29129154. DOI: 10.1177/0883073817737446.
9. Krueger D.A., Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013;49(4):255–26. PMID: 24053983. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002.
10. Lux A.L., Osborne J.P. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. Epilepsia 2004;45(11):1416–28. PMID: 15509243. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x.
11. Major P., Thiele E.A. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsy Behav 2008;13(2):357–60. PMID: 18468492. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.04.001.
12. Northrup H., Krueger D.A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol 2013;49(4):243–54.
13. Overwater I.E., Bindels-de Heus K., Rietman A.B. et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. Epilepsia 2015;56(8):1239–45. DOI: 10.1111/epi.13050.
14. Roach E.S., Di Mario F.J., Kandt R.S., Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. J Child Neurol 1999;14(6):401–7. DOI: 10.1177/088307389901400610.
15. Saxena A., Sampson J.R. Epilepsy in tuberous sclerosis: phenotypes, mechanisms, and treatments. Semin Neurol 2015;35(3):269–76. DOI: 10.1055/s-0035-1552616.
16. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58(4):512–21. DOI: 10.1111/epi.13709.
17. Zhang B., McDaniel S.S., Rensing N.R., Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. PLoS One 2013;8(2):e57445. PMID: 23437388. DOI: 10.1371/journal.pone.0057445.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Эффективность и переносимость бриварацетама в лечении эпилепсии: обзор литературы и собственные данные

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

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Свт. Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Введение. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные к терапии эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм этого заболевания. Даже с учетом широких возможностей применения современных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения остается значительная часть пациентов с устойчивой к лечению эпилепсией, у которых оперативное лечение невозможно и альтернативные методы (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета) неэффективны. В этой группе пациентов сохраняет свою актуальность фармакотерапия с поиском новых эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП). В статье приведены данные литературы и результаты собственных исследований эффективности и переносимости нового АЭП бриварацетама (бривиак) у пациентов с труднокурабельной фокальной эпилепсией.

Материалы и методы. В исследование включено 8 пациентов в возрасте от 16 до 35 лет (средний возраст — 18,3 года; из них 2 пациента мужского пола, 6 — женского) с труднокурабельной фокальной эпилепсией, наблюдавшихся в ИДНЭ им. Свт. Луки и ИДВНЭ им. Свт. Луки в период с 1 февраля 2017 г. по 1 сентября 2018 г. и получавших бриварацетам в качестве дополнительного препарата для лечения фокальных и билатеральных судорожных приступов. Период катамнестического наблюдения составил от 1 до 7,5 мес. Бриварацетам был добавлен к 1–2 АЭП (вальпроат, топирамат, карбамазепин/окскарбазепин) в дозе от 100 до 200 мг/сут в 2 приема.

Результаты и обсуждение. Эффективность >50 % (снижение частоты приступов на 50 % и более) была зарегистрирована у 4 (50 %) пациентов, снижение частоты приступов на 25–50 % — у 2 (25 %) пациентов. Минимальная клиническая эффективность и отсутствие эффекта отмечены в 1 (12,5 %) случае, аггравация приступов (фокальных моторных) зарегистрирована в 1 (12,5 %) случае. Бриварацетам существенно уменьшил тяжесть (выраженность и продолжительность) эпилептических приступов у 70 % больных. У 4 пациентов отмечено существенное улучшение на электроэнцефалограмме в виде уменьшения индекса эпилептиформной активности, у 1 пациента — полное блокирование эпилептиформной активности. Наибольшая эффективность бриварацетама отмечена в отношении билатеральных судорожных приступов: они отсутствуют на фоне терапии у 4 из 5 больных с приступами этого типа.

В нашем исследовании отмечена хорошая переносимость бриварацетама; побочных эффектов не зарегистрировано. В настоящее время 6 (75 %) из 8 пациентов продолжают терапию бриварацетамом. Важно отметить, что ни в одном случае бриварацетам не был отменен в связи с плохой переносимостью. Следует учитывать, что во всех случаях бриварацетам был назначен пациентам, абсолютно резистентным ко многим (более 2–3) АЭП.

Заключение. Результаты нашего исследования показывают высокую эффективность и хорошую переносимость бриварацетама у пациентов с фокальной эпилепсией и согласуются с данными, представленными в зарубежных публикациях.

Ключевые слова: эпилепсия, труднокурабельная эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия, фокальная эпилепсия, фокальные эпилептические приступы, антиэпилептический препарат, бриварацетам, эффективность, переносимость

Для цитирования: Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость бриварацетама в лечении эпилепсии: обзор литературы и собственные данные. Русский журнал детской неврологии 2018;13(3):45–56.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-45-56

EFFICACY AND TOLERABILITY OF BRIVARACETAM IN THE TREATMENT OF EPILEPSY: LITERATURE REVIEW AND OWN EXPERIENCE

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

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108841, Russia;

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

Background. Despite significant advances in epileptology, approximately 30 % of patients suffer from drug-resistant epilepsy. Numerous approaches are currently available to treat epilepsy; however, there are still many patients with treatment-resistant disease, in whom surgery is impossible and alternative methods (vagus nerve stimulation and ketogenic diet) are ineffective. Thus, searching for new effective antiepileptic drugs (AED) for these patients remains highly relevant. In this article, we reviewed available publications and provided own results on the efficacy and tolerability of brivaracetam (Briviact®) in patients with intractable focal epilepsy.

Materials and methods. The study included 8 patients aged between 16 and 35 years (mean age 18.3 years; 2 males and 6 females) with intractable focal epilepsy treated at the Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy between February 1st, 2017 and September 1st, 2018.

All patients received brivaracetam as an additional AED for the treatment of focal and bilateral convulsive seizures. Patients were followed up for 1 to 7.5 months. Brivaracetam was added to 1 or 2 AED (valproate, topiramate, or carbamazepine/oxcarbazepine) at a dose of 100–200 mg/day divided into 2 doses.

Results and discussion. Good therapeutic effect (more than 50 % reduction in seizure frequency) was registered in 4 patients (50 %). Two patients (25 %) achieved a 25–50 % reduction in seizure frequency. Minimal clinical efficacy with no effect was observed in one patient (12.5 %). One patient (12.5 %) had aggravation of focal and motor seizures. Brivaracetam significantly reduced the severity (intensity and duration) of epileptic seizures in 70 % of patients. Four patients demonstrated substantial improvements on electroencephalogram (decreased epileptiform activity). One patient had complete suppression of epileptiform activity. Brivaracetam was most effective for bilateral convulsive seizures: 4 out of 5 patients experienced complete relief of these seizures.

Brivaracetam demonstrated good tolerability: no side effects were registered in this study. Six out of 8 participants (75 %) currently continue treatment with brivaracetam. It is important that none of the patients had to stop brivaracetam due to poor tolerability. Of note, all of study participants started to receive brivaracetam because they had seizures resistant to multiple (more than 2–3) AED.

Conclusion. Our findings suggest high efficacy and good tolerability of brivaracetam in patients with focal epilepsy. Our results are also consistent with the data reported by foreign authors.

Key words: epilepsy, intractable epilepsy, drug-resistant epilepsy, focal epilepsy, focal epileptic seizures, antiepileptic drug, brivaracetam, efficacy, tolerability

For citation: Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Efficacy and tolerability of brivaracetam in the treatment of epilepsy: literature review and own experience. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(3):45–56.

Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. 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. В этих случаях сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП) [13, 14].

В январе 2017 г. в России был зарегистрирован новейший АЭП бриварацетам (бривиак) — препарат для дополнительной терапии фокальных и вторично-генерализованных приступов, одобренный для применения у взрослых и подростков (с 16 лет) с эпилепсией. По своему строению бриварацетам близок к пирарцетаму и леветирарцетаму (однако имеет отличия в формуле) и относится к классу рарцетамов.

Механизм действия. Только в последние годы стало известно о важной роли синаптических протеинов в эпилептогенезе [26]. Основной механизм действия бриварацетама — селективное действие на SV2A-протеин (транспортный белок синаптических пузырьков) [19, 21]. В настоящее время синтезировано только 2 АЭП с этим новым уникальным механизмом действия — леветирарцетам и бриварацетам. Несмотря на то что точная роль белка SV2A еще не установлена, было показано, что он необходим для экзоцитоза пузырьков и выхода нейромедиаторов. Бриварацетам связывает гликопротеин SV2A в головном мозге, что препятствует высвобождению нейротрансмиттера глутамата и, таким образом, приводит к снижению частоты приступов [16]. Установлена способность

к образованию прочных связей между бриварацетамом и белком SV2A за счет высокой степени селективности препарата к SV2A. В отличие от леветирарцетама, бриварацетам отличается более высокой (в 15–30 раз) аффинностью к SV2A и более эффективно замедляет мобилизацию синаптических пузырьков. Предполагается, что эти 2 АЭП могут по-разному действовать на SV2A, т. е. оказывать действие на разные связывающие сайты или разные конформационные состояния этого белка [18, 25].

Фармакокинетика. Бриварацетам характеризуется линейной и предсказуемой фармакокинетикой, 100 % биодоступностью. За счет невысокого уровня связи с белками (20 %) и отсутствия индукции ферментов печени препарат имеет низкий риск лекарственных взаимодействий и может применяться в комбинации с любыми АЭП. Не влияет на концентрацию большинства АЭП, но может повышать концентрацию активного метаболита карбамазепина (карбамазепин-10,11-эпоксид). Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что бриварацетам может ингибировать эпоксидгидролазу, приводя к увеличению концентрации карбамазепин-эпоксида при сопутствующем применении карбамазепина [2, 6].

С целью оценки изменения эффективности и переносимости карбамазепина в сочетании с бриварацетамом (в связи с увеличением уровня карбамазепин-10,11-эпоксида) проведен *post hoc* анализ объединенных данных 3 двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований фазы III дополнительной терапии бриварацетамом у взрослых пациентов с резистентными фокальными приступами (N01 252/NCT00 490 035, N01 253/NCT00 464 269,

N01 358/NCT01 261 325) [6]. По данным этого анализа, не получено доказательств значимого изменения эффективности и переносимости карбамазепина и необходимости коррекции дозы карбамазепина при совместном приеме.

Индукторы ферментов печени могут вызывать небольшое (на 19–26 %) снижение концентрации бриварацетама в плазме; эти изменения не требуют коррекции дозы. Бриварацетам не снижает эффективность оральных контрацептивов.

По сравнению с леветирацетамом бриварацетам обладает более высокой липофильностью, быстрее проникает в мозг и связывается с SV2A-протеином; быстрее достигается пик концентрации в крови.

Форма выпуска и режим приема. Препарат выпускается в таблетках, содержащих 25, 50, 100 мг. Начальная доза составляет 50 или 100 мг/сут, в 2 приема; титрации не требуется (терапевтическая доза достигается с 1-го дня терапии). В дальнейшем доза может быть повышена до 200 мг/сут. Для пациентов и врачей очень удобно, что препарат сразу может быть назначен в терапевтической дозе. Терапевтический ответ может быть достигнут с 1-го дня приема; это особенно важно в ситуациях, требующих быстрого введения или замены АЭП [4, 10, 11]. Отсутствие необходимости титрации — еще одно важное преимущество бриварацетама перед леветирацетамом.

Эффективность. Бриварацетам в настоящее время зарегистрирован как препарат для лечения фокальных приступов, однако он обладает более широким спектром действия [19, 21]. В исследованиях на животных выявлено антиэпилептическое действие бриварацетама не только при фокальных приступах, но и в генетических моделях эпилепсии (L.J. Stephen, M.J. Brodie, 2018), что подтверждается и данными клинических и постмаркетинговых исследований [20].

Данные рандомизированных клинических исследований. Эффективность дополнительной терапии бриварацетамом в отношении фокальных приступов была доказана в 6 двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РКИ) II–III фазы, в которых участвовали в общей сложности 2399 пациентов 16–80 лет с резистентными фокальными приступами, несмотря на лечение 1–2 сопутствующими АЭП. Из них 1715 пациентов принимали бриварацетам в дозе 5–200 мг/сут в течение 5 лет и более (максимально), 684 пациента принимали плацебо. По результатам метаанализов РКИ доказана эффективность бриварацетама в дозе 50–200 мг/сут; терапия бриварацетамом приводила к уменьшению частоты приступов на 50 % и более в среднем у 39,5 % пациентов с резистентными фокальными приступами [4]. Ремиссия фокальных приступов была достигнута у 5,2 и 4 % пациентов, получавших бриварацетам в дозе 100 и 200 мг/сут соответственно, по сравнению

с 0,8 % пациентов в группе плацебо [4]. Доля пациентов, достигших ремиссии билатеральных судорожных приступов (БСП), составила до 43 % (при применении препарата в дозе 200 мг/сут). Объединенный анализ 3 основных РКИ показал максимальный терапевтический ответ при применении бриварацетама в ранней политерапии (не более 4 АЭП в анамнезе). В целом клинические исследования продемонстрировали достоверное уменьшение частоты приступов. Средний показатель редукции частоты приступов составил 30,5–53,1 % при применении препарата в дозе 50 мг/сут, 32,5–37,2 % — при терапии в дозе 100 мг/сут и 35,6 % — на дозе 200 мг/сут. Доля респондеров (пациентов с не менее чем 50 % уменьшением частоты приступов) составила 32,7–55,8 % при приеме 50 мг/сут, 36,0–38,9 % — при приеме 100 мг/сут и 37,8 % — при приеме 200 мг/сут [19]. В целом доля респондеров с уменьшением частоты приступов на 50 % и более варьировала от 30,3 до 55,8 % [1, 5, 8, 10, 12, 15, 19, 22–23].

Рассмотрим более подробно результаты одного из этих исследований — РКИ III фазы (N01 358/NCT01 261 325) [10]. В данном исследовании было рандомизировано 768 пациентов в возрасте от 16 до 80 лет, 760 включены в анализ эффективности: 259, 252 и 249 больных получали плацебо, бриварацетам 100 мг/сут и бриварацетам 200 мг/сут соответственно. В исследование включали пациентов с резистентными фокальными приступами, которые сохранялись, несмотря на лечение 1 или 2 сопутствующими АЭП. Исследование включало 8-недельный проспективный базовый период и 12-недельный период терапии. Показатель редукции частоты приступов за 28 дней (95 % доверительный интервал) составил 22,8 % для бриварацетама 100 мг/сут (13,3–31,2 %; $p < 0,001$) и 23,2 % для бриварацетама 200 мг/сут (13,8–31,6 %; $p < 0,001$). Доля респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов на 50 % и более) (отношение шансов по сравнению с плацебо; 95 % доверительный интервал) составила 21,6 % для плацебо, 38,9 % для бриварацетама 100 мг/сут (2,39; 1,6–3,6; $p < 0,001$) и 37,8 % для бриварацетама 200 мг/сут (2,19; 1,5–3,3; $p < 0,001$). Связанные с лечением побочные эффекты (ПЭ) зарегистрированы у 155 (59,4 %) из 261 пациента, получавшего плацебо, и у 340 (67,6 %) из 503 пациентов, получавших бриварацетам. Отмена препарата в связи с ПЭ проведена у 3,8; 8,3 и 6,8 % пациентов, получавших плацебо, бриварацетам 100 мг/сут и бриварацетам 200 мг/сут соответственно. ПЭ бриварацетама, встречающиеся существенно чаще, чем при приеме плацебо, включали сонливость (18,1 % случаев против 7,7 % в группе плацебо), головокружение (12,3 % против 5 % в группе плацебо) и повышенную утомляемость, усталость (9,5 % случаев против 3,8 % в группе плацебо) [10].

А. Diaz и соавт. (2016) провели объединенный анализ данных РКИ III фазы (NCT00490035, NCT00464269, NCT01261325) [7] и оценили эффективность бриварацетама в дозах 100 и 200 мг/сут в отношении различных типов эпилептических приступов: простых парциальных, сложных парциальных и вторично-генерализованных судорожных. *Post hoc* анализ исследований III фазы (NCT00490035, NCT00464269, NCT01261325) включал 409 пациентов с билатеральными тонико-клоническими приступами без выраженного фокального начала (БТКП). Исходная средняя частота приступов за 28 дней составила 8,1 для фокальных приступов всех типов и 3,0 для БТКП. За 12 нед терапии медиана снижения частоты приступов составила 25 % для простых фокальных приступов и 39 % для сложных фокальных приступов при приеме бриварацетама в дозе 100 мг/сут. Медиана сокращения частоты БТКП составила 66,6 % (бриварацетам 50 мг/сут), 61,2 % (бриварацетам 100 мг/сут), 82,1 % (бриварацетам 200 мг/сут) и 33,3 % в группе плацебо. Ремиссия БТКП была достигнута у 22,6; 31 и 36 % пациентов, получавших бриварацетам в дозах 50, 100 и 200 мг/сут соответственно, по сравнению с 14,8 % в группе плацебо. Таким образом, добавление к базовым АЭП бриварацетама в дозе 200 мг/сут позволило достичь свободы от приступов у 36 % пациентов с БТКП. Важный вывод: при более распространенном вовлечении головного мозга (по мере усложнения приступов) эффективность бриварацетама повышалась.

Постмаркетинговые исследования (в клинической практике). F. Zahnert и соавт. (2018) представили клинический опыт лечения бриварацетамом 93 пациентов, из них 12 (12,9 %) получали препарат в монотерапии. Средний период катamnестического наблюдения составил 4,85 мес (медиана – 4 мес; стандартное отклонение – 3,63 мес). У 57 пациентов до начала приема исследуемого препарата частота приступов составляла не менее 1 приступа в месяц, и период наблюдения на терапии бриварацетамом был не менее 4 нед. Доля респондеров (у которых эффективность терапии была ≥ 50 %) составила 35,1 % ($n = 20$) в этой группе, из них в 5 (8,8 %) случаях была достигнута ремиссия. В 50,5 % случаев (47 из 93) больные были переведены с леветирацетама на бриварацетам, из них у 43 (46,2 %) переход произошел одновременно.

ПЭ зарегистрированы у 39,8 % пациентов, из них у 22,6 % отмечены поведенческие нарушения, у 25,8 % – другие ПЭ. ПЭ, связанные с применением леветирацетама, значительно уменьшились после перехода на бриварацетам [27].

Двенадцать пациентов получали бриварацетам в монотерапии, у 75 % пациентов приступы отсутствовали за период исследования, и улучшение ПЭ, наблюдаемых на терапии леветирацетамом, отмечено у 6 больных из 9.

Таким образом, исследование подтверждает эффективность, безопасность, простоту применения бриварацетама в лечении эпилепсии. Особенно целесообразно назначение бриварацетама пациентам, для которых препаратом выбора может быть леветирацетам, но его применение затруднено в связи с имеющимися сопутствующими психическими и поведенческими расстройствами [27].

Сравнительная эффективность бриварацетама по отношению к леветирацетаму. M. Hirsch и соавт. (2018) ретроспективно изучали эффективность и переносимость бриварацетама у пациентов, ранее получавших леветирацетам [9]. В исследование было включено 102 пациента, находящихся под наблюдением не менее 6 мес, средняя продолжительность лечения бриварацетамом составила 301,6 ($\pm 156,8$) сут. У 60 пациентов проведена одномоментная замена леветирацетама на бриварацетам, 42 – получали леветирацетам ранее, в прошлом. Из 46 больных, у которых имелись данные о частоте приступов до начала лечения бриварацетамом и период наблюдения на терапии бриварацетамом составил не менее 6 мес, у 10 (21,7 %) отмечено учащение приступов, у 15 (32,6 %) эффективность лечения бриварацетамом составила не менее 50 %, у 10 (21,7 %) достигнута ремиссия после введения бриварацетама.

Среди пациентов, которые были одномоментно переведены с леветирацетама на бриварацетам, уменьшение частоты приступов отметили пациенты с наиболее высокой конечной дозой бриварацетама (отношение к дозе леветирацетама – 1:10,1), у них имелся наибольший разрыв между начальной и конечной дозами бриварацетама; это позволяет предположить, что эффективность лечения леветирацетамом у них была недостаточной в связи с невозможностью дальнейшего увеличения дозы из-за ПЭ.

Показатель удержания на терапии через 6 мес составил 80,4 %. Двадцать восемь (57,1 %) из 49 пациентов с одномоментной заменой леветирацетама на бриварацетам из-за психических ПЭ отметили улучшение переносимости терапии. У 10 (23,8 %) из 42 больных, получавших леветирацетам в прошлом, на фоне терапии бриварацетамом среди ПЭ преобладали нарушения со стороны психики и поведения.

Таким образом, авторы сделали выводы о том, что плохая переносимость или неэффективность леветирацетама не исключает возможность хорошего эффекта на бриварацетам. Бриварацетам переносился значительно лучше, чем леветирацетам.

Применение бриварацетама при идиопатической генерализованной эпилепсии. Целью исследования A. Strzelczyk и соавт. (2018) была оценка эффективности и переносимости бриварацетама при генетических генерализованных эпилепсиях в клинической практике. Проведено многоцентровое ретроспективное

исследование, включающее 61 пациента в возрасте 9–90 лет (средний возраст – 29,8 года; 67 % пациентов – женщины); больные были резистентны к терапии АЭП. Длительность приема бриварацетама в этом исследовании составила до 24 мес. Показатель удержания на терапии – 82 % через 3 мес и 69 % через 6 мес. Эффективность ≥ 50 % зарегистрирована у 36 % пациентов через 2 мес лечения, 25 % пациентов находились в ремиссии через 3 мес лечения. При юношеской миоклонической эпилепсии эффективность ≥ 50 % зарегистрирована у 60 % пациентов, и у 40 % достигнута ремиссия. Длительная эффективность ≥ 50 % зарегистрирована у 17 (28 %) пациентов (11 (18 %) в ремиссии) через 6 мес лечения и более, у 14 (23 %) пациентов (10 (16 %) в ремиссии) – через 12 мес терапии и при более длительном лечении.

ПЭ зарегистрированы у 26 % пациентов; преимущественно встречались следующие ПЭ: сонливость, атаксия, поведенческие и психические нарушения. Авторы сделали выводы о том, что бриварацетам хорошо переносится при идиопатической генерализованной эпилепсии, показатели эффективности аналогичны таковым при фокальных эпилепсиях. Возможна одномоментная замена леветирацетама на бриварацетам в соотношении 15:1 у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией. Психические и поведенческие ПЭ бриварацетама менее выражены, чем при приеме леветирацетама; таким образом, бриварацетам может быть альтернативой у пациентов с хорошей эффективностью и плохой переносимостью леветирацетама [20].

Применение бриварацетама при эпилептических энцефалопатиях. L. M. Willems и соавт. (2018) оценили эффективность и переносимость бриварацетама в группе из 44 пациентов в возрасте 6–62 лет (средний возраст – 29 лет; 27 (61 %) – мужчины) с резистентными к терапии эпилептическими энцефалопатиями в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании. Показатель удержания на терапии составил 65 % через 3 мес, 52 % через 6 мес и 41 % через 12 мес. Средний период лечения бриварацетамом в рамках исследования – 5 мес. У 3 пациентов до начала терапии препаратом исследования приступы отсутствовали. В ИТТ-анализ (intention-to-treat analysis – анализ в зависимости от назначенного лечения) включено 44 пациента (в том числе 3 пациента, которые находились в ремиссии до введения бриварацетама). Через 3 мес после начала терапии бриварацетамом у 20 (45 %) пациентов из 44 была зарегистрирована эффективность лечения: 4 (9 %) пациента находились в ремиссии (из них у 3 приступы отсутствовали до начала исследования), у 4 (9 %) отмечена эффективность от 25 до 50 %, у 12 (27 %) – эффективность > 50 %. Повышение частоты приступов было отмечено у 2 (5 %) больных, у остальных частота приступов не изменилась.

На фоне продолжения терапии через 6 мес у 19 пациентов была отмечена эффективность не менее 50 % (доля респондеров – 43 % пациентов в общей группе), из них у 2 (5 %) зарегистрирована ремиссия более 6 мес; через 12 мес приема бриварацетама доля респондеров составила 20 % (9 пациентов), из них 1 (2 %) больной находился в ремиссии длительностью > 12 мес.

Таким образом, исследование показало, что показатели эффективности бриварацетама при эпилептических энцефалопатиях соответствуют таковым при фокальных эпилепсиях. Бриварацетам достаточно хорошо переносился у пациентов этой категории [24].

Применение бриварацетама у детей. Для оценки фармакокинетики бриварацетама и его метаболитов у детей в равновесном состоянии с целью коррекции доз проводилось открытое мультицентровое исследование фазы IIa N01 263 (NCT00 422 422) применения бриварацетама у детей в возрасте от 1 мес до 16 лет с диагнозом эпилепсии и различными эпилептическими синдромами, принимающих 1–3 сопутствующих АЭП. N. Shoenmarker и соавт. (2017) проанализировали данные, полученные у 96 детей в рамках исследования N01 263 (NCT00 422 422), и показали, что рекомендуемая доза у детей составляет 2 мг/кг (в 2 приема), максимальная доза – 100 мг (в 2 приема) у пациентов с массой тела > 50 кг. При данном режиме дозирования равновесная концентрация у детей соответствовала таковой у взрослых, получающих максимальную рекомендованную дозу 200 мг/сут (100 мг 2 раза в день). При этом коррекции дозы у детей, получавших в качестве сопутствующей терапии вальпроат, карбамазепин или фенобарбитал, не требовалось. В дальнейшем часть пациентов перешла в долгосрочное наблюдение, часть – закончила исследование с постепенным снижением дозы. Исследование N0 126 673 – долгосрочное исследование бриварацетама III фазы у пациентов в возрасте ≤ 17 лет – в настоящее время продолжается, и ожидается публикация о безопасности и переносимости бриварацетама у детей [17].

Переносимость бриварацетама. Большинство авторов отмечена хорошая переносимость и безопасность бриварацетама [19, 21], в том числе меньший риск поведенческих нарушений по сравнению с леветирацетамом [19]. Основные ПЭ бриварацетама – головная боль, сонливость, головокружение, усталость и тошнота [19, 21]. Пациенты, у которых при приеме леветирацетама возникают психические ПЭ, также имеют риск их развития при приеме бриварацетама. Риск развития психических ПЭ (прежде всего агрессивного поведения) на фоне терапии бриварацетамом выше у пациентов с умственной отсталостью [3]. Однако при терапии бриварацетамом их частота и тяжесть меньше по сравнению с терапией

леветирацетамом [18]. Нужно учесть, что психические и поведенческие ПЭ — основные ПЭ леветирацетама (в остальном данный препарат имеет хорошую переносимость и благоприятный спектр ПЭ). Предполагается, что эти ПЭ менее выражены у бриварацетама потому, что этот препарат имеет более высокую (в 15–30 раз) аффинность к белку синаптических пузырьков, и по этой причине для достижения его антиэпилептического действия нужно значительно меньшее количество вещества [16]; так, переход с леветирацетама на бриварацетам происходит в соотношении 10:1–15:1 [19, 21].

В исследованиях на животных было показано, что леветирацетам и бриварацетам не оказывают эффекта на локомоторные функции, уровень тревоги, механизм формирования страха, проявления депрессии и память у крыс. Однако введение леветирацетама приводило к изменению социальных взаимодействий и способствовало усилению агрессивного поведения. У крыс, получающих леветирацетам, отмечены нарастание агрессивного поведения в 5 раз и значимое снижение механизмов социальной адаптации по сравнению с контрольной группой животных. При введении бриварацетама не было отмечено существенного нарастания агрессивного поведения по сравнению с группой контроля [16]. Таким образом, по результатам этого исследования на животных авторы предполагают, что бриварацетам является хорошей альтернативой у пациентов, отметивших нарастание агрессии при приеме леветирацетама [16].

С учетом достаточно частого развития психических ПЭ при приеме леветирацетама и того, что бриварацетам переносится лучше, риск поведенческих и психических ПЭ ниже, препарат может служить хорошей альтернативой леветирацетаму у больных эпилепсией с непсихотическими поведенческими ПЭ.

Бриварацетам не оказывает негативного влияния на когнитивные функции. Этот препарат можно сразу назначать в терапевтической дозе. Однако есть мнение, что более медленная титрация снизит риск ПЭ бриварацетама, как это справедливо и в отношении всех других АЭП [18].

Преимущества бриварацетама. Таким образом, хотелось бы суммировать сильные стороны бриварацетама и его преимущества перед другими АЭП [4, 10, 11]:

- линейная и предсказуемая фармакокинетика;
- быстрое всасывание и быстрое достижение пиковой концентрации;
- благодаря высокой липофильности препарат быстро проникает в мозг и достигает мишени (SV2A) уже через несколько минут после введения;
- быстрая титрация, препарат может быть введен сразу в терапевтической дозе;

- низкий риск лекарственных взаимодействий, сочетается с любыми АЭП (связь с белками — 20 %; не индуцирует ферменты печени, но может повышать концентрацию карбамазепин-10,11-эпоксида);
- широкий спектр антиэпилептического действия в экспериментальных исследованиях;
- исследования I фазы доказали хорошую переносимость и благоприятный фармакокинетический профиль бриварацетама в широком диапазоне доз (200–800 мг/сут);
- в 3 исследованиях III фазы показана высокая эффективность, хорошая переносимость в дозах 50–200 мг/сут в дополнительной терапии резистентных фокальных приступов;
- высокая эффективность у пациентов с БСП;
- длительное сохранение терапевтического ответа и хорошей переносимости в исследованиях длительной терапии;
- хорошая переносимость, в том числе низкая частота психических ПЭ.

Преимущества перед леветирацетамом [4, 10, 11]:

- механизм действия: в 15–30 раз выше сродство к SV2A;
- выше липофильность — более быстрое проникновение в мозг и связь с SV2A, быстрое (через несколько минут) достижение пиковой концентрации. Достигает мишени (SV2A) уже через несколько минут после введения;
- нет необходимости в титрации, препарат сразу может быть назначен в терапевтической дозе;
- терапевтическая доза бриварацетама в 10–15 раз ниже (предполагается, что применение менее высоких доз отчасти объясняет лучшую переносимость);
- принципиально: лучшая переносимость — ниже риск поведенческих и психических ПЭ. Поэтому бриварацетам может быть назначен пациентам, у которых леветирацетам эффективен, но вызывает поведенческие ПЭ.

Представляем собственный опыт применения бриварацетама в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ им. Свт. Луки) в лечении эпилепсии в условиях повседневной клинической практики. Обобщены результаты, полученные в период с 1 февраля 2017 г. по 1 сентября 2018 г.

Материалы и методы

В исследование были включены больные эпилепсией старше 16 лет, наблюдавшиеся в ИДНЭ им. Свт. Луки и ИДВНЭ им. Свт. Луки в период с 1 февраля 2017 г. по 1 сентября 2018 г. и получавшие бриварацетам в качестве дополнительного препарата (в политерапии) для лечения фокальных приступов и БСП. Все пациенты были консультированы эпилептологом

наших центров не менее 2 раз за период наблюдения; в целом осмотры наших пациентов в период наблюдения (и ранее, до назначения бриварацетама) проводились каждые 3–6 мес. За период наблюдения бриварацетам назначен 12 пациентам, однако в настоящее время катamnестические данные получены лишь у 8 пациентов с фокальной эпилепсией. Таким образом, в анализ были включены 8 пациентов в возрасте от 16 до 35 лет (средний возраст – 18,3 года), из них 2 – мужского пола, 6 – женского. Период катamnестического наблюдения составил от 1 до 7,5 мес.

Этиологическими факторами фокальной эпилепсии были последствия гипоксически-ишемической перинатальной энцефалопатии (4 пациента), фокальная кортикальная дисплазия (2 пациента); фокальная эпилепсия неизвестной этиологии диагностирована у 2 пациентов.

Всем больным проводились: подробный сбор анамнестических данных, оценка неврологического статуса в динамике, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций). Для установления диагноза эпилепсии, определения типа приступов и эпилептического синдрома всем пациентам проводилось электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование в динамике, включая обязательное видео-ЭЭГ-мониторирование с включением сна (ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131-03). С целью определения этиологии эпилепсии всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) (GE, 1,5 T) или высокоразрешающая МРТ (3 T по эпилептологической программе – по показаниям). У 4 больных проведены генетические анализы (включая тандемную масс-спектрометрию) для исключения наследственных нарушений метаболизма, расширенный хромосомный микроматричный анализ, панель генов «Наследственные эпилепсии». При этом в 2 случаях патологии не было выявлено, и в 2 случаях результат к настоящему времени не получен (анализ находится в работе).

Для исключения ПЭ терапии в процессе динамического наблюдения выполнялись лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина в крови методом газо-жидкостной хроматографии для пациентов, получающих эти препараты), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультация педиатра или терапевта, по показаниям – консультация психиатра.

Бривиак был добавлен к 1–2 АЭП (вальпроат, топиратам и/или карбамазепин, окскарбазепин). Вместе с 1 АЭП бривиак получали 6 больных, с 2 АЭП – 2 пациента.

Дозы бривиака в нашем исследовании варьировали от 100 до 200 мг/сут в 2 приема. Бривиак назначался в стартовой дозе 50 мг/сут. Через 3–7 дней

проводилось повышение дозы до 100 мг/сут. При необходимости в дальнейшем доза постепенно увеличивалась до 200 мг/сут. В большинстве случаев бривиак вводился с одновременной отменой одного из других неэффективных АЭП.

Результаты и обсуждение

В качестве критерия эффективности мы оценивали уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем (до начала приема бриварацетама). Также мы отмечали пациентов, у которых была достигнута ремиссия, в том числе ремиссия одного из типов приступов при продолжении приступов другого типа, пациентов, отметивших уменьшение тяжести и продолжительности приступов.

Эффективность >50 % (снижение частоты приступов на 50 % и более) была зарегистрирована у 4 (50 %) пациентов, эффективность 25–50 % – у 2 (25 %). Минимальная клиническая эффективность и отсутствие эффекта отмечены в 1 (12,5 %) случае, аггравация приступов (фокальных моторных) – в 1 (12,5 %) случае. Бривиак существенно уменьшил тяжесть (выраженность и продолжительность) эпилептических приступов у 70 % больных.

У 4 пациентов отмечено существенное улучшение на ЭЭГ в виде уменьшения индекса эпилептиформной активности, у 1 пациента – полное блокирование эпилептиформной активности.

В целом терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 4 (50 %) пациентов.

У большинства (6 из 8) больных сочетались фокальные приступы нескольких типов: БСП + фокальные моторные (3 пациента); БСП + фокальные сенсорные (1 пациент); БСП + фокальные моторные и сенсорные (1); фокальные сенсорные + фокальные моторные (1). Приступы одного типа отмечены в 2 случаях: только фокальные моторные (1 пациент), только фокальные сенсорные (1 пациент).

Наибольшая эффективность бриварацетама отмечена в отношении БСП: они отсутствуют на фоне терапии у 4 из 5 больных с приступами этого типа. Эффект в отношении фокальных моторных приступов: ремиссия >6 мес – 1 пациент, уменьшение частоты на 50 % и более – 4 из 6 пациентов. Наименее выраженный эффект бриварацетама отмечен в отношении фокальных сенсорных приступов: уменьшение частоты на 50 % и более диагностировано только у 1 из 4 пациентов. У 1 пациентки (М.А., 25 лет) после введения бриварацетама достигнута ремиссия БСП и фокальных клонических приступов при сохранении фокальных сенсорных приступов (уменьшение их частоты >50 %).

В нашем исследовании отмечена хорошая переносимость бриварацетама; ПЭ не было отмечено ни в одном случае.

В настоящее время 6 (75 %) пациентов из 8 продолжают терапию бриварацетамом. Длительность наблюдения на терапии бриварацетамом — от 1 до 7,5 мес. У 2 пациентов проведена замена бривиака на другой АЭП.

Важно отметить, что ни в одном случае бривиака не был отменен в связи с плохой переносимостью. В 2 случаях проведена отмена бривиака из-за отсутствия эффекта (у 1 пациента — учащение приступов).

Следует учитывать, что во всех случаях бривиака был назначен пациентам, абсолютно резистентным ко многим (более 2–3) АЭП.

Таким образом, наше исследование показало высокую эффективность и хорошую переносимость бриварацетама у пациентов со структурной фокальной эпилепсией, что согласуется с данными по эффективности бриварацетама, ранее полученными в зарубежных исследованиях.

Представляем описание клинического случая наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай

Пациентка М.А., 22.09.1992 г.р., 25 лет. Наблюдается в ИДНЭ им Свт. Луки с сентября 2004 (с 14 лет). Диагноз: структурная фокальная эпилепсия (G 40.2). Этиология: глиоз левой височно-теменно-затылочной области (последствия перинатального гипоксически-травматического поражения центральной нервной системы). Приступы: фокальные сенсорные, фокальные клонические, БСП.

Перинатальный анамнез: преждевременные роды на 34-й неделе гестации, масса тела — 2700 г, хроническая гипоксия плода, в течение 1 мес находилась на искусственной вентиляции легких, диагностировано кровоизлияние в мозг; в перинатальном периоде перенесла вирусный гепатит С. Развитие соответствовало возрасту.

В возрасте 12 лет появились приступы онемения левой руки с переходом на правую руку с клоническими подергиваниями при сохранном сознании, длительностью до 1 мин, частотой 3–4 раза в месяц. Через 6 мес ночью — первый БСП длительностью 2 мин.

Получала карбамазепин (финлепсин, тегретол ЦР) в дозе от 800 до 1200 мг/сут (максимально) и вальпроат (конвульсофин) в дозе от 750 до 1950 мг/сут (максимально). Частота приступов — до 2 раз в неделю, эпизодически серийное течение (до 10 приступов в сутки).

На фоне увеличения дозы препаратов приступы онемения не всегда сопровождалась эпилептической активностью на ЭЭГ, отмечались периоды нормализации ЭЭГ и периоды ремиссии длительностью от нескольких месяцев до 1 года. ПЭ: резкое увеличение массы тела, нейтропения.

Попытка постепенного уменьшения дозы вальпроата (в 2009 г. в связи с ремиссией моторных приступов около 3 лет) привела к рецидиву приступов.

В дальнейшем приступы (сенсорные (онемение) и моторные (сведение и отведение правой руки)) сохранялись с частотой до 1 раза в 1–3 мес, возникали спонтанно и при движениях правой кистью. Например, один приступ возник при размешивании крема правой рукой.

Приступы происходят в сознании. В 2012 г. после серии приступов пациентка отметила кратковременную потерю речи.

В дальнейшем получала тегретол в комбинации с ламотриджином (резкое учащение приступов), лакосамидом, леветирацетамом, топираматом, зонисамидом — без существенного эффекта.

В связи с планируемым замужеством и беременностью в 2012 г. переведена на монотерапию тегретолом ЦР в дозе 1200 мг/сут с небольшим нарастанием частоты фокальных сенсорных и моторных приступов, но с редкими БСП.

Неврологический статус на 2004 г. (14 лет): учится в общей школе, успевает хорошо. Расходящееся косоглазие OD, сглажена левая носогубная складка. Положительный рефлекс Бабинского. Выраженная дисметрия в левой кисти. Легкие когнитивные нарушения.

В настоящее время: сохраняется расходящееся косоглазие. Сухожильная гиперрефлексия D > S. Пациентка права.

Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг (НВЭМ) (2004 г.): периодическое региональное замедление в правой височной области. Эпилептиформная активность регистрируется в виде пробегов комплексов острая — медленная волна до 10 с в левой теменно-затылочной области во сне. НВЭМ (2009 г.) — улучшение: эпилептиформная активность острая — медленная волна слева по задним отделам во сне регистрируется низким индексом. НВЭМ (2011 г.): периодическое замедление в височно-теменной области слева с включением острых волн (рис. 1). НВЭМ (2015 г.): эпилептиформной активности нет, периодическое замедление по правой височной области. НВЭМ (2016 г.): периодическое региональное замедление по правым и левым затылочным отведениям независимо. Единичные острые волны по левым затылочным отведениям во сне. НВЭМ (2017 г.): периодическое региональное замедление по правым височным отведениям с включением единичных острых волн.

Рутинная МРТ (2004 г.): киста левой затылочной области с вовлечением заднего рога левого бокового желудочка (результат кровоизлияния в перинатальном периоде).

Высокоразрешающая МРТ с напряжением поля 3 Т (2012 г., Санкт-Петербург; консультация проф. Х. Хольтхаузена): на фоне умеренной диффузной кортикальной атрофии визуализируются выраженные рубцовые изменения в левой височно-теменно-затылочной области как результат перинатального поражения головного мозга (рис. 2).



Рис. 1. Пациентка М.А., 20 лет. Структурная фокальная эпилепсия. Электроэнцефалограмма: регистрируется продолжительная пик-волновая активность по левым височным отведениям с распространением на левые теменные отделы в структуре регионального замедления
Fig. 1. Patient M.A., 20 y. o. Structural focal epilepsy. Electroencephalogram: continuous spike-and-wave activity in the left temporal leads spreading to the left parietal area within regional slowing

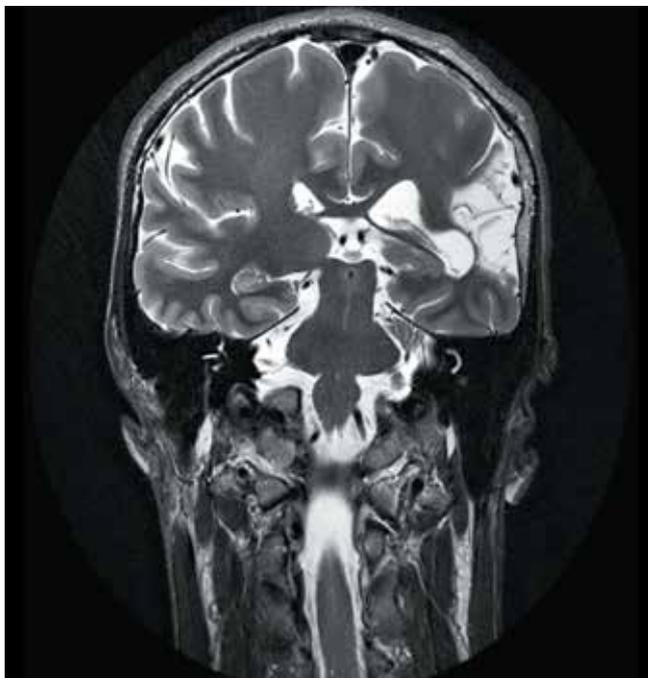


Рис. 2. Пациентка М.А., 20 лет. Структурная фокальная эпилепсия. Магнитно-резонансная томография с высоким разрешением: на фоне умеренной диффузной кортикальной атрофии визуализируются выраженные рубцовые изменения в левой височно-теменно-затылочной области как результат перинатального поражения головного мозга
Fig. 2. Patient M.A., 20 y. o. Structural focal epilepsy. High-resolution magnetic resonance image: pronounced scarring (result of perinatal brain lesions) on the background of moderate diffuse cortical atrophy is observed in the left temporoparietooccipital area

В 2014 г. в связи с сохранением приступов семья рассматривала вопрос о хирургическом лечении. В ноябре 2014 г. консультирована проф. Хольтхаузенном

(Германия). В 2015 г. проходила обследование в Schön Klinik Vogtareuth (Германия).

В Германии назначена замена тегретола на ламотриджин (ламиктал) — резкое ухудшение в виде учащения фокальных моторных приступов в правой руке и возникновения тяжелых БСП. Вновь переведена на монотерапию тегретолом в дозе 1000 мг/сут.

В 2016 г. (в возрасте 24 года) наблюдалась во время беременности. Получала тегретола ЦР в дозе 1200 мг/сут. За весь период беременности возникло 2 коротких фокальных моторных приступа (судороги правой руки без потери сознания). Приступов с отключением сознания не отмечалось.

В декабре 2016 г. благополучно в срок родила здорового мальчика. Было сделано кесарево сечение по настоянию деда ребенка. Сейчас ребенку 2 года 4 мес, находился на грудном вскармливании до 1 года 8 мес; психомоторное развитие в норме.

После родов впервые консультирована в декабре 2017 г. В этот период частота фокальных сенсорных приступов и фокальных клонических приступов в правой руке составляла в среднем 2–3 раза в месяц, БСП отсутствовали. НВЭМ: периодическое региональное замедление по правым височным отведениям с включением единичных острых волн.

Проводилась терапия тегретолом ЦР в дозе 600 мг 2 раза в день (1200 мг/сут). Концентрация карбамазепина — 8,3 мкг/мл (минимальная). С целью уменьшения частоты приступов было рекомендовано к карбамазепину добавить бриварацетам (бривиак). Рекомендовано введение препарата по схеме: стартовая доза — 25 мг 2 раза в день, через неделю — 50 мг 2 раза в день (100 мг/сут). Препарат был введен не сразу (так как пациентка постепенно завершала грудное вскармливание). Двадцать седьмого января 2018 г. (до введения бривиака) возник БСП; 30 января началось введение бривиака, 6 февраля бривиак был введен в рекомендованной дозе 100 мг/сут. В течение 2 нед на фоне введения бривиака приступы отсутствовали. Двенадцатого февраля 2018 г. возник короткий фокальный клонический приступ в правой руке (на фоне терапии тегретолом 1200 мг/сут и бривиаком 100 мг/сут). Рекомендовано увеличить дозу бривиака по схеме: 50 мг утром и 100 мг вечером, через неделю — 100 мг утром и 100 мг вечером.

На следующей консультации в ИДНЭ им Свт. Луки (26 июня 2018 г.) было отмечено, что при увеличении дозы бривиака приступы в виде онемения возникают только в том случае, если увеличивается промежуток между приемом препаратов (в выходные). БСП отсутствуют. Фокальные моторные (клонические) приступы отсутствуют.

НВЭМ (июнь 2018 г.) — улучшение: регистрируется периодическое замедление по правым височным отведениям, эпилептиформная активность полностью блокирована.

Терапию пациентка переносит хорошо. Рекомендовано продолжение терапии: карбамазепин пролонгированного действия (принимает тегретол ЦР) 600 мг 2 раза в день (1200 мг/сут; концентрация карбамазепина – 6,6 мкг/мл (минимальная)) + бриварацетам (бривиак) 100 мг 2 раза в день (200 мг/сут).

Таким образом, у пациентки с труднокурабельной структурной фокальной эпилепсией при добавлении бривиака 2-м препаратом отмечено значительное улучшение в виде ремиссии БСП, фокальных моторных приступов и значительного (>50 %) сокращения частоты сенсорных фокальных приступов, а также значительного улучшения ЭЭГ (полного блокирования эпилептиформной активности). В настоящее время продолжительность терапии составляет 7,5 мес. Лечение переносит хорошо.

Заключение

Данные международных исследований и полученные нами результаты подтверждают эффективность и хорошую переносимость нового АЭП бриварацетама даже у пациентов с резистентными к терапии формами эпилепсии. Бриварацетам имеет более благоприятные показатели переносимости, чем леветирацетам, и может быть назначен пациентам, у которых леветирацетам эффективен, но плохо переносится. Бриварацетам по критериям эффективность/переносимость имеет целый ряд преимуществ перед другими АЭП и должен найти применение не только при резистентных формах эпилепсии, но и, прежде всего, как препарат 1-й или 2-й комбинации при неэффективности базовой монотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А. и др. Бриварацетам в лечении больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;117(9):55–62. [Karlov V.A., Vlasov P.N., Zhidkova I.A. et al. Brivaracetam in the treatment of epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2017;117(9):55–62. (In Russ.)].
2. Инструкция по применению препарата Бривиак®. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8cf75da-e645-4d3d-aa29-a64a9e35cd6f&t. [Medication package insert for Briviact®. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8cf75da-e645-4d3d-aa29-a64a9e35cd6f&t. (In Russ.)].
3. Andres E., Kerling F., Hamer H., Winterholler M. Behavioural changes in patients with intellectual disability treated with brivaracetam. Acta Neurol Scand 2018;138(3):195–202. PMID: 29658982. DOI: 10.1111/ane.12943.
4. Ben-Menachem E., Mameniskienė R., Quarato P.P. et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. Neurology 2016;87(3):314–23. PMID: 27335114. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002864.
5. Biton V., Berkovic S.F., Abou-Khalil B. et al. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia 2014;55(1):57–66. PMID: 24446953. DOI: 10.1111/epi.12433.
6. Brodie M.J., Fakhoury T., McDonough B. et al. Brivaracetam-induced elevation of carbamazepine epoxide levels: A post-hoc analysis from the clinical development program. Epilepsy Res 2018;145:55–62. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.06.002.
7. Diaz A., Elmoufti S., Schiemann J., Whitesides J. Efficacy and safety of adjunctive brivaracetam for partial-onset (focal) seizures (POS) in patients with Type IC seizures at baseline: Pooled results from three fixed-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Neurology 2016;86(16 Suppl). Annual meeting of the 68th American Academy of Neurology (AAN), April 15–21, 2016, Vancouver, Canada. Abstr. P2.042.
8. French J.A., Costantini C., Brodsky A. et al. Adjunctive Brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. Neurology 2010;75(6):519–25. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ec77ff.
9. Hirsch M., Hintz M., Specht A., Schulze-Bonhage A. Tolerability, efficacy and retention rate of Brivaracetam in patients previously treated with Levetiracetam: a monocenter retrospective outcome analysis. Seizure 2018;61:98–103. PMID: 30118932. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.07.017.
10. Klein P., Schiemann J., Sperling M.R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive Brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. Epilepsia 2015;56(12):1890–8. PMID: 26471380. DOI: 10.1111/epi.13212.
11. Klein P., Diaz A., Gasalla T., Whitesides J. A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam. Clin Pharmacol 2018;10:1–22. PMID: 29403319. DOI: 10.2147/CPAA.S114072.
12. Kwan P., Trinka E., van Paesschen W. et al. Adjunctive Brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. Epilepsia 2014;55(1):38–46. PMID: 24116853. DOI: 10.1111/epi.12391.
13. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? Seizure 2000;9(7):464–8. PMID: 11034869. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
14. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. Expert Rev Neurother 2006;6(3):397–406. PMID: 16533143. DOI: 10.1586/14737175.6.3.397.
15. Ryvlin P., Wèrhahn K.J., Blaszczyk B. et al. Adjunctive Brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia 2014;55(1):47–56. PMID: 24256083. DOI: 10.1111/epi.12432.
16. Sanon N.T., Gagné J., Wolf D.C. et al. Favorable adverse effect profile of brivaracetam vs levetiracetam in a preclinical model. Epilepsy Behav 2018;79:117–25. PMID: 29287214. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.11.019.
17. Shoenmarker N., Wade J.R., Stockis A. Brivaracetam population pharmacokinetics in children with epilepsy aged 1 month to 16 years. Eur J Clin Pharmacol 2017;73(6):727–33. PMID: 28280887. DOI: 10.1007/s00228-017-2230-6.
18. Stephen L.J., Brodie M.J. Brivaracetam: a novel antiepileptic drug for focal-onset seizures. Ther Adv Neurol Disord 2017;11:1756285617742081. PMID: 29399049. DOI: 10.1177/1756285617742081.

19. Strzelczyk A., Steinig I., Klein K.M. et al. Brivaracetam for add-on treatment in focal epilepsy. *Nervenarzt* 2016;87(10):1086–93. PMID: 27389600. DOI: 10.1007/s00115-016-0163-4.
20. Strzelczyk A., Kay L., Bauer S. et al. Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. *Epilepsia* 2018;59(8):1549–56. PMID: 29943451. DOI: 10.1111/epi.14476.
21. Strzelczyk A., Klein K.M., Willems L.M. et al. Brivaracetam in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(5):637–45. PMID: 26891946. DOI: 10.1586/17512433.2016.1156529.
22. Toledo M., Whitesides J., Schiemann J. et al. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive Brivaracetam for partial-onset seizures. *Epilepsia* 2016;57(7):1139–51. PMID: 27265725. DOI: 10.1111/epi.13416.
23. Van Paesschen W., Hirsch E., Johnson M. et al. Efficacy and tolerability of adjunctive Brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia* 2013;54(1):89–97. PMID: 22813235. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03598.x.
24. Willems L.M., Bertsche A., Bösebeck F. et al. Retention, and tolerability of brivaracetam in patients with epileptic encephalopathies: a multicenter cohort study from Germany. *Front Neurol* 2018;9:569. PMID: 30083127. DOI: 10.3389/fneur.2018.00569.
25. Wood M.D., Sands Z.A., Vandenplas C., Gillard M. Further evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein. *Epilepsia* 2018;59(9):e147–51. PMID: 30144048. DOI: 10.1111/epi.14532.
26. Xiao X., Ouyang Y., Song Z., Zheng W. Progress in synaptic mechanism in epileptogenesis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2018;43(1):90–4. PMID: 30154297. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.01.014.
27. Zahnert F., Krause K., Immisch I. et al. Brivaracetam in the treatment of patients with epilepsy—first clinical experiences. *Front Neurol* 2018;6:9:38. PMID: 29467714. DOI: 10.3389/fneur.2018.00038.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.



БРИВИАК

бриварацетам

Эффективная терапевтическая доза – с первого дня терапии



- Новый препарат с уникальным механизмом действия¹
- Оптимальный контроль эпилептических приступов в комбинированной терапии^{1,3}

Краткая инструкция по применению препарата Бривиак

Действующее вещество: бриварацетам. **Формы выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг № 14; 25, 50 мг, 75 мг, 100 мг № 56; 10 мг; 25, 50 мг; 75 мг; 100 мг №100.

Показания: Бривиак показан в качестве дополнительной терапии в лечении парциальных судорожных приступов с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков с 16 лет, страдающих эпилепсией.

Способы применения и дозы: Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг/сутки или 100 мг/сутки, по решению лечащего врача, исходя из требуемого противосудорожного эффекта и потенциального побочного действия. Суточная доза делится поровну на два приема, утром и вечером. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости, доза может быть изменена в пределах от 50 мг/сутки до 200 мг/сутки, в которых бриварацетам эффективен в качестве сопутствующей терапии ПСП. Первоначальная титрация дозы до эффективной не требует учета переносимости терапии бриварацетатом. В случае пропуска одной или нескольких доз рекомендуется принять пропущенную дозу препарата как можно скорее; следующую дозу принимаю в обычное время утром или вечером. Восполнение пропущенной дозы позволит избежать снижения концентрации бриварацетама в плазме ниже эффективного уровня и предотвратить рецидив судорожных приступов.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к активному веществу или другим производным пирролидона, а также любому из вспомогательных компонентов, перечисленных в разделе «Состав». Детский возраст до 16 лет (в связи с отсутствием клинических данных). Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Терминальная почечная недостаточность, требующая гемодиализа (в связи с отсутствием клинических данных).

С осторожностью: Бриварацетам не рекомендуется у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе, из-за отсутствия клинических данных. Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется. У пациентов с хроническими заболеваниями печени экспозиция бриварацетама повышена. Следует начать с дозы 50 мг/сутки. Рекомендуемая максимальная суточная доза для всех стадий печеночной недостаточности составляет 150 мг, разделенные на два приема.

Меры предосторожности: У пациентов с наличием суицидальных мыслей и попыток суицида, нарушением функции печени.

Побочное действие: Безопасность препарата Бривиак оценивали у 2388 пациентов, из которых 1740 получили бриварацетам в течение ≥ 6 мес. Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов и классификацией по частоте встречаемости: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100), но < 1/10). *Очень частые нежелательные реакции:* головкружение, сонливость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Частые нежелательные реакции: грипп, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, судороги, вертиго, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота, запор, утомляемость.

Взаимодействия: Бриварацетам характеризуется низким потенциалом к участию в меклекарственных взаимодействиях in vitro. Основной путь биотрансформации бриварацетама заключается в CYP-независимом гидролизе. Второй путь биотрансформации включает гидроксилирование, опосредованное изоферментом CYP2C19 (см. раздел «Фармакокинетика»). Возможно повышение концентрации бриварацетама при его комбинировании с мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (флуконазолом, флувоксаминем), однако риск клинически значимого взаимодействия, опосредованного изоферментом CYP2C19, считается низким. Одновременное применение у здоровых добровольцев с мощным индуктором фермента рифамицином (600 мг/сутки в течение 5 дней) сопровождалось снижением значения экспозиции бриварацетама на 45%. Следует корректировать дозу бриварацетама у пациентов, начинающих или завершающих терапию рифамицином. Концентрация бриварацетама в плазме крови снижается при его совместном применении с ПСП, являющимися мощными индукторами ферментов (карбамазепином, фенобарбиталом, феноитоном), однако коррекция дозы препаратов в данной ситуации не требуется. Другие мощные индукторы ферментов (такие, как зверобой продырявленный) также могут снижать системную экспозицию бриварацетама. Следовательно, следует соблюдать осторожность в начале и при завершении приема Зверобоя продырявленного на фоне лечения бриварацетатом. Бриварацетам в дозах от 50 до 150 мг/сутки не влиял на AUC мидазолама (метаболизируемого изоферментом CYP3A4). Риск развития клинически значимых взаимодействий, опосредованных изоферментом CYP3A4, считается низким. Исследования in vitro показали, что бриварацетам ингибирует изоферменты CYP450 в незначительной степени, либо не ингибирует их вообще, за исключением CYP2C19. Бриварацетам может повышать концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием изофермента CYP2C19 (например, ланзопрозола, омепразола, дизепами). В контролируемых исследованиях концентрации эпоксида карбамазепина в плазме крови возрастали, в среднем, на 37%, 62% и 96% (при низкой вариабельности) на фоне одновременного применения бриварацетама в дозах 50 мг/сутки, 100 мг/сутки или 200 мг/сутки, соответственно. Профиль безопасности не изменился. Не обнаружено дополнительного эффекта бриварацетама и вальпроата на AUC эпоксида карбамазепина. Сочетанное применение бриварацетама (в дозе 100 мг/сутки) с пероральным контрацептивом, содержащим этинилэстрадиол (0,03 мг) и левоноргестрел (0,15 мг) не оказывало влияния на параметры фармакокинетики любого из компонентов этой комбинации. Эффект алкоголя на психоomotorную функцию, внимание и память удавался при одновременном применении с бриварацетатом. Не рекомендуется употреблять алкоголь на фоне терапии бриварацетатом.

Полную информацию о побочных эффектах и лекарственных взаимодействиях читайте в инструкции по применению препарата

Регистрационное удостоверение: ЛП-004084/18.01.17.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению по адресу назначения препарата.

¹ French J. Will Bivaraacetam Help My Patient? Only Time Will Tell. Epilepsy Curr. 2017; Jan-Feb;17(1):35-36. doi: 10.5698/1535-7511-17-1-35.

² Betts T, Waegemann S, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. Seizure 2000; 9:80-87.

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Бривиак. ЛП-004084, <http://gls.rsmn.ru/ru>, дата доступа: июль 2017.



За дополнительной информацией обращайтесь:

ООО «ЮСБ Фарма», Москва, 105082, Переведеновский пер., д. 13, стр. 21. Тел.: 8 495 644-3322, факс: 8 495 644-3329

E-mail: medinfo.rus@ucb.com, www.ucbrussia.ru

RUCIS/MPR/1708/0081

Синдром дефицита внимания и гиперактивности: сопутствующие заболевания, акцент на сочетание с эпилепсией

О.А. Пылаева^{1, 2}, А.А. Шатенштейн³, К.Ю. Мухин^{1, 2}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Свт. Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Акад. Анохина, 9;

³Кафедра психиатрии и медицинской психологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева olgapylaeva@yandex.ru

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – самая распространенная причина нарушений поведения и трудностей обучения в дошкольном и школьном возрасте. У пациентов с СДВГ часто выявляются сопутствующие заболевания, создающие дополнительные диагностические и терапевтические проблемы и приводящие к еще большему снижению качества жизни больных. В том числе СДВГ часто сочетается с эпилепсией; при этом, по сравнению с населением в целом, не только проявления СДВГ чаще встречаются при эпилепсии, но и эпилепсия чаще встречается в популяции пациентов с СДВГ. По данным исследований, СДВГ встречается у 7–9 % детского населения, однако распространенность у детей с эпилепсией достигает 20–50 %. Эпилепсия – также одно из наиболее распространенных заболеваний у детей (около 1 % в детской популяции) и также часто сочетается с сопутствующими заболеваниями – когнитивными, поведенческими нарушениями, эмоциональными расстройствами. Считается, что в основе СДВГ при эпилепсии могут лежать различные причины, включая особенности эпилептического процесса, поражение определенных отделов мозга (являющееся причиной эпилепсии). Важную этиологическую роль также могут играть эпилептиформная активность и побочные эффекты антиэпилептических препаратов. Некоторые антиэпилептические препараты (например, барбитураты) могут вызывать симптомы, напоминающие СДВГ (в этих случаях невнимательность и гиперактивность являются побочными эффектами терапии и уменьшаются или исчезают при отмене препарата), или усиливать проявления СДВГ у пациентов с сочетанием 2 заболеваний. С другой стороны, нужно соблюдать осторожность и при выборе препаратов для лечения СДВГ в связи с возможностью учащения приступов. Поэтому у пациентов с СДВГ и эпилепсией следует отдавать предпочтение препаратам с отсутствием негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний или с положительным терапевтическим эффектом в отношении обоих заболеваний.

Частое сочетание эпилепсии и СДВГ приводит к еще большему снижению качества жизни пациентов, что показывает высокую актуальность данной проблемы и требует пересмотра терапевтических подходов.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания и гиперактивности, невнимательность, гиперактивность, импульсивность, поведение, обучение, трудности обучения, сопутствующие заболевания, эпилепсия, распространенность, диагностика, лечение, антиэпилептический препарат

Для цитирования: Пылаева О.А., Шатенштейн А.А., Мухин К.Ю. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: сопутствующие заболевания, акцент на сочетание с эпилепсией. Русский журнал детской неврологии 2018;13(3):57–74.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-57-74

ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: CONCOMITANT DISEASES WITH AN EMPHASIS ON EPILEPSY

O.A. Pylaeva^{1, 2}, A.A. Shatenshtein³, K. Yu. Mukhin^{1, 2}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108841, Russia;

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

³Department of Psychiatry and Medical Psychology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common cause of behavioral disorders and learning difficulties in preschool and school-age children. Patients with ADHD are often diagnosed with concomitant diseases, which creates additional diagnostic and therapeutic challenges and leads to a more significant reduction in the quality of life. ADHD is often associated with epilepsy: ADHD manifestations are more common in individuals with epilepsy, and vice versa, patients with ADHD are more likely to have epilepsy. The estimated prevalence of ADHD in children is 7–9 %, whereas in children with epilepsy, it reaches 20–50 %. Epilepsy is also one of the most common diseases in children (affecting approximately 1 % of the pediatric population), which is often aggravated by concomitant diseases, including cognitive, behavioral and emotional disorders. Various factors, such as characteristics of epileptic process and lesions in particular portions of the brain, can underlie the development of ADHD in epilepsy. Epileptiform activity and adverse effects of antiepileptic drugs can also play an important etiological role. Some antiepileptic drugs (such as barbiturates) may cause symptoms similar to those in ADHD (in this case, inattentiveness and hyperactivity shall be considered as adverse events that can be reduced or eliminated after cessation of the drug) or exacerbate ADHD

symptoms in patients with these disorders. Therefore, the drugs with no negative impact on concomitant diseases or with a positive therapeutic effect for both diseases are preferable in these cases.

High prevalence of the ADHD/epilepsy combination leads to a greater reduction in the quality of life, suggesting high relevance of this problem and requiring a revision of therapeutic approaches.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, inattentiveness, hyperactivity, impulsiveness, behavior, training, learning difficulties, concomitant diseases, epilepsy, prevalence, diagnosis, treatment, antiepileptic drug

For citation: Pylaeva O.A., Shatenshtein A.A., Mukhin K.Yu. Attention deficit hyperactivity disorder: concomitant diseases with an emphasis on epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(3):57–74.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – самая распространенная причина нарушений поведения и трудностей обучения в дошкольном и школьном возрасте. СДВГ встречается, по данным разных авторов, у 3–9 % (в среднем 5 %) детей в возрасте 6–11 лет и у 2–4 % взрослых; в России около 2 млн детей страдают этим расстройством. Чаще болеют мальчики: соотношение по полу варьирует от 2:1 до 9:1. Первые проявления СДВГ обычно возникают в школьном возрасте, однако симптомы заболевания нередко сохраняются у подростков и взрослых. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра и Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) диагноз СДВГ требует выявления у пациента симптомов гиперактивности и/или импульсивности, а также невнимательности, которые значительно выражены, носят постоянный и упорный характер, не соответствуют возрасту и уровню развития ребенка. В соответствии с последним (5-м) изданием DSM для установления диагноза СДВГ требуется выявление не менее 6 симптомов невнимательности и/или не менее 6 симптомов гиперактивности/импульсивности. Симптомы должны быть значительно выражены и приводить к нарушению функционирования ребенка по крайней мере в 2 сферах (например, в школе и дома), заболевание начинается до 12 лет. СДВГ подразделяют на подтипы с преобладанием невнимательности, подтип с преобладанием гиперактивности/импульсивности и смешанный [89]. В большинстве случаев у детей диагностируется смешанный тип СДВГ. Синдром дефицита внимания без гиперактивности – вариант СДВГ, при котором преобладает нарушение внимания при слабо выраженных симптомах гиперактивности и импульсивности [1, 3, 4, 17, 19, 21, 26, 37, 38, 41, 43, 45, 58].

У пациентов с СДВГ часто выявляются сопутствующие заболевания, создающие дополнительные диагностические и терапевтические проблемы и приводящие к еще большему снижению качества жизни больных. По данным G. Lehmkuhl и соавт. (2002), сопутствующие расстройства выявляются у 2/3 пациентов с СДВГ. Чаще встречаются психические расстройства; наиболее распространенные

из них – аффективные нарушения (расстройства настроения), тревожные расстройства, расстройства поведения и вызывающее оппозиционное расстройство [62]. До 30 % взрослых пациентов с СДВГ склонны к злоупотреблению алкоголем и наркотиками и к развитию лекарственной зависимости, у людей с СДВГ более высока вероятность низкого уровня академической успеваемости, более низкого профессионального статуса, суицидальных попыток, заболеваний, передающихся половым путем, несчастных случаев, дорожно-транспортных происшествий и правонарушений по сравнению с общей популяцией [21, 26, 37, 45].

Симптомы СДВГ и сопутствующих расстройств оказывают выраженное негативное влияние на жизнь пациентов и членов их семей. Результаты исследований показали, что СДВГ оказывает отрицательное влияние на все аспекты функционирования ребенка и членов семьи по сравнению с общей популяцией. Показатели качества жизни у людей с СДВГ ниже популяционной нормы, что подчеркивает необходимость своевременной терапевтической коррекции.

Сочетание СДВГ и эпилепсии

В современной литературе описано частое сочетание СДВГ и эпилепсии; некоторые авторы рассматривают СДВГ как сопутствующее заболевание у пациентов с эпилепсией, другие, напротив, рассценивают эпилепсию как сопутствующее заболевание у больных СДВГ [16, 79, 83, 84, 91].

По некоторым данным, СДВГ – наиболее распространенное психическое расстройство у детей с эпилепсией в популяционных и эпидемиологических исследованиях [28, 68]. В целом, по данным исследований, СДВГ встречается у 7–9 % детского населения, однако распространенность у детей с эпилепсией достигает 20–50 % [89].

Распространенность эпилепсии в общей популяции детей достигает 1 %. Эпилепсия также часто сочетается с сопутствующими заболеваниями: у детей с эпилепсией, кроме эпилептических приступов, нередко встречаются различные когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства, нарушения поведения [89].

По данным одних исследований, у пациентов с эпилепсией чаще встречается подтип СДВГ

с преобладанием невнимательности [48], в то время как по данным других – комбинированный подтип СДВГ [59]. При этом многие авторы отмечают, что не только симптомы СДВГ часто встречаются у больных эпилепсией [79], но и эпилепсия часто встречается в популяции детей с СДВГ. Симптомы СДВГ в одних случаях появляются позже дебюта эпилептических приступов, в других – предшествуют началу эпилепсии. Предполагается существование двусторонней связи между эпилепсией и расстройствами настроения и СДВГ. Это означает, что не только у пациентов с эпилепсией повышен риск развития данных нарушений, но и у пациентов с СДВГ и расстройствами настроения повышен риск развития эпилепсии [44].

В целом у детей с эпилепсией распространенность сопутствующих заболеваний, в том числе различных нейропсихиатрических нарушений, значительно выше, чем у здоровых детей [70, 74, 77]. По мнению авторов, СДВГ, а также и другие психиатрические расстройства, такие как расстройства настроения, тревожные расстройства и психотические заболевания, – наиболее распространенные сопутствующие заболевания у пациентов с эпилепсией. По данным D.W. Dunn и соавт. (2003), поведенческие проблемы, такие как СДВГ с преобладанием невнимательности, тревога и депрессия, часто встречаются при эпилепсии и особенно часто ассоциируются с органическим поражением центральной нервной системы, наследственными формами эпилепсии и тяжелыми приступами [37]. При этом поведенческие нарушения (включая СДВГ) нередко проявляются до дебюта эпилепсии [74]. В то же время нарушения внимания часто встречаются у пациентов с эпилепсией при проведении нейропсихологического исследования и требуют направленной коррекции даже при отсутствии других симптомов СДВГ [63].

Распространенность СДВГ у пациентов с эпилепсией варьирует в разных исследованиях от 8 до 77 % в зависимости от изучаемой выборки и критериев диагностики, в среднем составляя 20–50 % [25, 89]. Этот показатель наиболее высок у пациентов с резистентными к терапии формами эпилепсии (до 70 %) [68, 69].

S.H. Kang и соавт. (2015) провели ретроспективный анализ историй болезни 149 детей в возрасте 6–16 лет с недавно диагностированной идиопатической или криптогенной эпилепсией (103 пациента с фокальными приступами, 46 – с генерализованными); частота СДВГ составила 49,2 % [53]. В исследовании E.M. Sherman и соавт. (2007) частота СДВГ при эпилепсии достигала 60 % – у 203 детей с тяжелыми формами эпилепсии [79]. В исследовании V. Nergmann и соавт. (2007) симптомы СДВГ встречались у 31 % детей с недавно диагностированной

идиопатической эпилепсией (по сравнению с 6 % в контрольной группе) [48]. По данным A.P. Aldenkamp и соавт. (2006), распространенность СДВГ у пациентов с эпилепсией в 3–5 раз выше, чем в общей популяции [16]. D.C. Hesdorffer и соавт. (2004) сообщили, что симптомы СДВГ в 2,5 раза чаще были выявлены в анамнезе (до дебюта эпилепсии) у детей с недавно диагностированными приступами, чем в контрольной группе (здоровые дети, сопоставимые по возрасту и полу) [49].

Фебрильные приступы также повышают риск развития СДВГ, но в меньшей степени, чем эпилепсия. Однако при сочетании в анамнезе больного фебрильных приступов и эпилепсии риск становится еще выше. E.N. Bertelsen и соавт. (2016) опубликовали результаты национального когортного исследования, проведенного в Дании, с целью выявления взаимосвязи между эпилепсией и фебрильными судорогами и последующим развитием симптомов СДВГ. Исследование включало всех детей, родившихся в Дании в период с 1990 по 2007 г. и находящихся под наблюдением до 2012 г.; 906 379 детей находились под наблюдением до 22 лет, у 21 079 детей сформировались симптомы СДВГ. У детей с эпилепсией скорректированный относительный риск развития СДВГ составил 2,72 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,53–2,91) по сравнению с детьми, не страдающими эпилепсией. У детей с фебрильными приступами скорректированный относительный риск был повышен по сравнению со здоровыми детьми, но был ниже, чем при эпилепсии, и составил 1,28 (95 % ДИ, 1,20–1,35). В случае сочетания эпилепсии и фебрильных приступов скорректированный относительный риск развития СДВГ был выше, чем при эпилепсии (без фебрильных приступов) и составил 3,22 (95 % ДИ, 2,72–3,83) [24].

Таким образом, результаты исследования показали существование связи между эпилепсией (и в меньшей степени – фебрильными приступами) и последующим развитием СДВГ даже после коррекции на социально-экономические и перинатальные факторы риска, а также отягощенный семейный анамнез (по эпилепсии, фебрильным приступам и психическим заболеваниям).

Факторы риска, повышающие вероятность сочетания СДВГ и эпилепсии

Возможно сочетание СДВГ как с генерализованными, так и с фокальными формами эпилепсии. По данным E.M. Sherman и соавт. (2007), у детей со смешанным типом СДВГ чаще встречались генерализованные формы эпилепсии, а при СДВГ с преобладанием невнимательности – фокальные [79]. По данным D.W. Dunn и W.G. Kronenberger (2005), распространенность дефицита внимания и СДВГ у детей с эпилепсией достигает 30–40 % (при этом

симптомы невнимательности встречаются чаще, чем симптомы гиперактивности и импульсивности); основным фактором риска служат резистентные к терапии эпилептические приступы [38].

Результаты исследования В. Hermann и соавт. (2007) показали, что распространенность СДВГ значительно выше у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией, чем у здоровых детей контрольной группы (31 % по сравнению с 6 %), чаще встречался подтип СДВГ с преобладанием невнимательности, у большинства детей клинические проявления СДВГ отмечались до установления диагноза эпилепсии. В популяции детей с эпилепсией не обнаружено взаимосвязи между СДВГ и демографическими характеристиками или клиническими характеристиками эпилепсии, а также возможными факторами риска в течении беременности и родов [48].

В исследовании D. W. Dunn и соавт. (2003) с участием 175 детей с эпилепсией (90 мальчиков, 85 девочек в возрасте от 9 до 14 лет, средний возраст – 11 лет 10 мес, SD = 1 год 8 мес) 20 детей отвечали критериям DSM–IV для смешанного типа СДВГ, у 42 был диагностирован СДВГ с преобладанием невнимательности, у 4 – СДВГ с преобладанием гиперактивности-импульсивности. Были обнаружены достоверные корреляции между показателями внимания и невнимательности по СВCL ($r = 0,68$) и показателем гиперактивности-импульсивности ($r = 0,59$). Пол, тип приступов и локализация очага эпилептической активности не являлись предикторами для появления симптомов СДВГ. Исследование продемонстрировало повышение риска развития СДВГ у детей с эпилепсией. Дети с эпилепсией отличаются от других категорий детей с СДВГ более высокой долей типа СДВГ с преобладанием невнимательности и изменением соотношения по полу (доли пациентов мужского и женского пола не различаются, в то время как в общей популяции детей с СДВГ преобладают мальчики) [37].

В исследовании R. C. Ickwe и соавт. (2014), включавшем 113 детей с эпилепсией, у 6 (14 %) детей был диагностирован СДВГ при помощи рейтинговых шкал. Подтип СДВГ с преобладанием невнимательности встречался наиболее часто (68,8 %). Среди факторов, достоверно ассоциированных с частотой СДВГ у пациентов с эпилепсией, авторы выделяют плохую успеваемость в школе ($p = 0,01$), неблагоприятные социальные условия ($p < 0,001$), эпилептический статус в анамнезе ($p < 0,001$) и наличие других ассоциированных неврологических нарушений ($p < 0,001$) [50].

В некоторых исследованиях применялся принципиально иной подход – изучались клинические ситуации, в которых дебют СДВГ предшествовал дебюту эпилепсии, а также ретроспективно оценивалась частота симптомов СДВГ в анамнезе у пациентов с диагностированной в дальнейшем эпилепсией.

В исследовании В. Wisniewska и соавт. (2007) эпилепсия была диагностирована у 2 мальчиков из 28 детей и подростков в возрасте от 7 до 13 лет (средний возраст – 10,2 года) [90].

В популяционном исследовании D. C. Hesdorffer и соавт. (2004), включавшем все случаи впервые диагностированных непровоцируемых эпилептических приступов у исландских детей младше 16 лет, указание на симптомы СДВГ в анамнезе было выявлено в 2,5 раза чаще у детей с недавно диагностированными приступами, чем в контрольной группе (95 % ДИ 1,1–5,5). При этом связь между СДВГ и эпилепсией была установлена преимущественно в отношении типа СДВГ с преобладанием невнимательности (отношение шансов (ОШ) 3,7; 95 % ДИ 1,1–12,8), а не в отношении СДВГ с преобладанием гиперактивности-импульсивности (ОШ 1,8; 95 % ДИ 0,6–5,7) или смешанного типа СДВГ (ОШ 2,5; 95 % ДИ 0,3–18,3) [49].

В исследовании S. M. Davis и соавт. (2010) изучались распространенность и характеристики эпилепсии в когортах детей с СДВГ ($n = 358$) и без него ($n = 728$). Проведен анализ медицинских документов (до 20-летнего возраста). Эпилепсия в 2,7 раза чаще встречалась в популяции детей с СДВГ, чем в контрольной группе (95 % ДИ 0,94–7,76; $p = 0,066$). У детей с СДВГ отмечены появление приступов в более раннем возрасте (средний возраст 5,5 года против 15 лет; $p = 0,020$) и тенденция к более высокой частоте эпилептических приступов (чаще 1 приступа в месяц, 63 % против 17 %). У детей с эпилепсией и симптомами СДВГ реже был установлен диагноз СДВГ (63 % против 89 %; $p = 0,052$) и реже проводилось лечение психостимуляторами (50 % против 85 %; $p = 0,025$). Результаты исследования показали более высокую частоту эпилепсии у детей с СДВГ (чем у детей без этого расстройства) и более тяжелое течение эпилепсии у детей с СДВГ. Кроме того, у детей с эпилепсией СДВГ диагностировался реже, и коррекция симптомов СДВГ (в том числе медикаментозное лечение) во многих случаях не проводилась [33].

Еще одно направление эпидемиологических исследований – изучение частоты встречаемости эпилептических приступов и эпилептиформных нарушений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов с СДВГ.

А. Kartal и соавт. (2017) провели ретроспективное исследование с целью определения риска развития эпилептических приступов и эпилептиформных нарушений на ЭЭГ у пациентов с СДВГ, диагностированным в детском возрасте. В данное когортное исследование включили всех детей с СДВГ, находящихся под наблюдением в Медицинском университете в Анкаре в период 2007–2012 гг. (в целом 140 пациентов). Статистическая обработка данных проводилась с применением метода мультиномиальной логистической

регрессии для оценки относительного риска (ОР) и 95 % ДИ. Эпилептиформные разряды на ЭЭГ были обнаружены у 32 (22,9 %) из 140 пациентов с СДВГ. Из них у 71,9 % пациентов регистрировалась фокальная эпилептиформная активность (в большей степени – в роландической области) и у 28,1 % – генерализованные эпилептиформные разряды. В 20 (14,3 %) случаях в анамнезе было указание на эпилептические приступы. У всех пациентов с нормальной ЭЭГ в прошлом эпилептические приступы не возникали. Частота обнаружения эпилептиформной активности на ЭЭГ в исследуемой популяции была достоверно связана с гестационным возрастом и асфиксией в родах (ОР 1,8; 95 % ДИ 0,3–9,3 и ОР 9,6; 95 % ДИ 2,3–40 соответственно). Частота встречаемости эпилепсии была достоверно связана с асфиксией, но не с гестационным возрастом. Авторы сделали вывод о том, что асфиксия в родах и недоношенность повышают риск развития эпилептиформных нарушений у пациентов с СДВГ [55].

Актуальные проблемы, возникающие при проведении исследований СДВГ при эпилепсии

В настоящее время между исследователями продолжается дискуссия о том, отличается ли СДВГ при эпилепсии от данного расстройства у детей, не страдающих эпилепсией. Иными словами, в случае СДВГ при эпилепсии является ли дефицит внимания первичным или формируется вторично как замедление процессов переработки информации в результате воздействия эпилептического процесса [27]. Также вторичное нарушение внимания может быть связано и с лечением эпилепсии.

R. Caplan (2017) выделяет 4 основные проблемы, возникающие при проведении исследований СДВГ при эпилепсии:

- 1) несоблюдение четких диагностических критериев и отсутствие большой, репрезентативной контрольной группы детей с СДВГ без эпилепсии, соответствующей по основным критериям исследуемой группе детей;
- 2) гетерогенность исследуемых популяций;
- 3) потенциальные ятрогенные эффекты антиэпилептических препаратов (АЭП);
- 4) редкое проведение оценки специфических параметров нарушения внимания, обнаруженно-го при СДВГ.

За редким исключением в большинстве исследований диагностика СДВГ основывается на анкетировании родителей пациентов. Однако исследования, в которых применялось как анкетирование родителей, так и тестирование детей, нередко показывают принципиальные различия по показателям родителей и детей. Например, в исследовании, проведенном в штате Коннектикут (США), продемонстрированы различия

между показателями родителей и детей при заполнении опросника «Лист детского поведения» (Child Behavior Checklist) через 8–9 лет после дебюта эпилепсии и спустя 6–8 лет. В то время как родители отметили проблемы поведения только у ребенка с эпилепсией, но не у его здорового брата или сестры при первом заполнении опросника, различия между показателями детей в обоих временных точках отсутствовали. Дополнительная проблема – использование только опросников для выявления СДВГ без проведения дифференциального диагноза с другими психическими заболеваниями. Родители, учителя, пациенты и врачи могут в этих случаях неверно интерпретировать ряд симптомов (ажитация, раздражительность и др.) как проявления гиперактивности и невнимательности. В большинстве исследований СДВГ при эпилепсии у детей не ставится вопрос о том, не являются ли гиперактивность и отвлекаемость признаком тревожных, депрессивных и психотических расстройств, которые могут проявляться в том числе ажитацией, раздражительностью, отвлекаемостью. Дети с трудностями обучения часто имеют снижение концентрации внимания и проявляют суетливость и беспокойство на уроке; в этих случаях нередко ошибочно диагностируется СДВГ. Несмотря на то что дети с эпилепсией нередко имеют легкие или выраженные когнитивные нарушения и трудности обучения, трудности обучения не включены в дифференциальный диагноз СДВГ при эпилепсии у детей [27].

Этиология СДВГ у пациентов с эпилепсией

Эпилепсия и СДВГ могут представлять собой 2 разных заболевания, сочетающихся у одного больного. Однако среди ученых продолжается спор о природе СДВГ при эпилепсии и о преимственности этих заболеваний (существует предположение о том, что эпилепсия снижает порог развития СДВГ). По мнению M. Seidenberg и соавт. (2009), связь между эпилепсией и сопутствующим заболеванием можно рассматривать в 3 плоскостях [77]: во-первых, эпилепсия (или ее лечение) может стать причиной сопутствующего заболевания, во-вторых, сопутствующее заболевание (или его лечение) может стать причиной эпилепсии. Кроме того, возможно существование единого этиологического фактора (и механизма патогенеза), лежащего в основе эпилепсии и сопутствующего заболевания.

По данным A. P. Aldenkamp и соавт. (2006) [16], симптомы СДВГ у пациентов с эпилепсией могут быть не только проявлением самостоятельного заболевания, но и иметь эпилептический генез [56, 67] или представлять собой побочные эффекты антиэпилептической терапии [56].

По мнению F. Besag и соавт. (2016), причиной СДВГ при эпилепсии может быть само заболевание

(эпилептический процесс), лежащее в его основе поражение мозга и лечение эпилепсии [25].

D. С. Hesdorffer и соавт. (2004) считают возможным существование двусторонних связей между эпилепсией и СДВГ. Хотя большинством авторов признается первичная роль эпилепсии (СДВГ в этих случаях может рассматриваться как осложнение эпилепсии или ее лечения), в большинстве проведенных исследований не удается установить, какое из заболеваний возникло первично. Предполагается, что СДВГ может быть следствием поражения определенных областей мозга (как причины эпилепсии), длительно сохраняющихся эпилептических приступов, субклинических эпилептиформных разрядов или побочных эффектов АЭП [49]. В настоящее время изучается роль генетических механизмов, дисрегуляции норадренергической системы и психосоциальных факторов в развитии этих заболеваний [44, 56, 71].

По данным P. L. Pearl и соавт. (2001), локализация поражения, приводящего к симптомам СДВГ (нейробиологические субстраты СДВГ), включает лобные доли, теменную долю недоминантного полушария и подкорковые ядра; предполагается, что в патогенезе СДВГ играют важную роль корково-подкорково-корковые связи [72]. Таким образом, поражение указанных областей коры может стать причиной появления симптомов СДВГ. Структурное поражение коры лобной доли может привести к развитию как эпилептических приступов, так и поведенческих нарушений в виде симптомов СДВГ. В то же время формирование эпилептического очага в лобной доле даже при отсутствии структурного поражения также может вызвать клинические проявления СДВГ.

Известно, что у детей с СДВГ частота выявления эпилептиформных нарушений на ЭЭГ выше, чем в общей популяции (5,6–30,1 % против 3,5 %) [56]. D. Socanski и соавт. (2010) выполнили ретроспективное исследование для изучения частоты эпилептиформных нарушений на ЭЭГ у детей с СДВГ. Проведено обследование 607 пациентов с СДВГ. ЭЭГ-исследование проведено в 517 случаях, и эпилептиформные нарушения были выявлены у 39 (7,5 %) детей. Из них в 21 (53,9 %) случае были обнаружены генерализованные эпилептиформные изменения, у 16 (41 %) детей выявлялись фокальные эпилептиформные изменения, у 2 (5,1 %) – сочетание генерализованных и фокальных нарушений. Роландические спайки выявлены в 9 случаях (1,7 % в общей выборке). Эпилептические приступы в анамнезе обнаружены у 14 (2,5 %) детей и чаще встречались у пациентов с эпилептиформными нарушениями на ЭЭГ, чем без них. В группе пациентов с СДВГ и эпилептиформными нарушениями на ЭЭГ была выше доля девочек и чаще встречался СДВГ с преобладанием невнимательности, независимо от встречаемости эпилепсии в анамнезе. Авторы

отмечают необходимость проведения дальнейших исследований для выявления роли эпилептиформных нарушений на ЭЭГ у детей с СДВГ [82].

По имеющимся данным, симптомы СДВГ (особенно нарушение внимания, но также и гиперактивность-импульсивность) могут также быть следствием субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ в рамках когнитивной эпилептиформной дезинтеграции при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов [22, 56]. В том числе описана клиническая картина СДВГ при электрическом эпилептическом статусе сна [18].

В исследовании A. Altunel и соавт. (2017) участвовало 25 пациентов с СДВГ или расстройством аутистического спектра, картиной электрического эпилептического статуса сна на ЭЭГ и сопутствующим заиканием. Пациенты получали гормональную терапию (короткий курс адренокортикотропного гормона) в связи с электрическим эпилептическим статусом сна. Уменьшение индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ на фоне гормональной терапии регистрировалось у всех пациентов и ассоциировалось с уменьшением проявлений СДВГ или аутистического расстройства на 72 % и уменьшением заикания на 83,8 %. У 12 из 25 пациентов заикание полностью прекратилось. Линейный регрессионный анализ установил, что уменьшение индекса эпилептиформной активности на фоне гормональной терапии было достоверным прогностическим фактором улучшения симптомов СДВГ, аутистического расстройства и заикания [18].

Роль побочных эффектов АЭП в развитии проявлений СДВГ при эпилепсии

В целом дети представляют особую группу риска среди пациентов с эпилепсией, обладающую определенными особенностями фармакодинамики и фармакокинетики АЭП, и повышено уязвимы к проявлению некоторых побочных эффектов. Особенности реагирования на АЭП у детей недостаточно предсказуемы; в наибольшей степени это касается новых АЭП, так как новый препарат регистрируется на основании данных, полученных в исследованиях с участием взрослых пациентов, и полученные данные экстраполируются на детскую популяцию. Однако в связи с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики у детей нет сомнения в возможности другого реагирования на лечение и особенностей переносимости АЭП у детей по сравнению со взрослыми (о чем нередко становится известно лишь спустя несколько месяцев после внедрения препарата в клиническую практику и начала его применения у детей). СДВГ может возникать у больных эпилепсией как проявление побочных эффектов терапии АЭП. СДВГ-подобные побочные эффекты могут возникать при приеме фенобарбитала, габапентина, вигабатрина и топирамата [44].

Из АЭП нарушения внимания и поведения наиболее часто вызывают барбитураты (особенно фенобарбитал), причем чаще всего в педиатрической практике. Барбитураты не рекомендованы в качестве препарата первого выбора при монотерапии у детей с эпилепсией в связи с отрицательным влиянием на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение, однако применяются в комбинированной терапии резистентных форм эпилепсии, а еще совсем недавно излишне широко назначались в детском и подростковом возрасте. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20–40 % и может достигать 60 % у детей с задержкой развития [12, 13, 20, 60]; факторами риска являются также органическое поражение головного мозга, сложные парциальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии.

По данным разных авторов, при приеме барбитуратов возможны многочисленные тяжелые неврологические и психиатрические осложнения, значительно снижающие качество жизни пациентов, в том числе снижение памяти и внимания, нарушение способности к обучению, агрессия, аутоагрессия, депрессия, гиперактивность, СДВГ (у 20–40 % детей), раздражительность, лабильность настроения, нарушения сна, приступы гнева, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений [11–13]. Таким образом, барбитураты у больных эпилепсией могут приводить к формированию яркой картины СДВГ в сочетании с характерными сопутствующими психическими расстройствами (часто встречающимися у пациентов с СДВГ). В этом случае установить причинно-следственную связь может быть нелегко. Во-первых, контакт врача с пациентами этой группы затруднен, во-вторых, трудно сделать вывод о том, являются ли выявленные нарушения медикаментозными осложнениями терапии или свидетельствуют об ухудшении течения заболевания. В-третьих, поведенческие и когнитивные нарушения на фоне лечения барбитуратами в большинстве случаев возникают при приеме препарата в терапевтической дозе и при нормальной концентрации АЭП в крови. Эти нарушения могут отсутствовать в начале терапии и постепенно развиваться при продолжении приема барбитуратов [12, 13]. Тем не менее информация о длительном приеме барбитуратов должна послужить сигналом к пересмотру антиэпилептической терапии у детей с эпилепсией и симптомами СДВГ.

Препараты бензодиазепинового ряда при длительном приеме также могут вызывать у детей синдром гиперактивности и агрессивность [12].

Фенитоин, карбамазепин и вальпроат также могут быть причиной проявления гиперактивности и невнимательности, но в меньшей степени, чем фенобарбитал [60]. По данным Т.А. Glauser и соавт.

(2010), вальпроат, по сравнению с этосуксимидом и ламотриджином, вносил важный вклад в нарушение внимания при исследовании большой когорты детей с детской абсансной эпилепсией (ДАЭ) [42]. Исследования сходного дизайна, изучающие влияние других АЭП на проявление симптомов СДВГ у детей с эпилепсией, не выполнялись, и их проведение позволило бы получить важные данные.

Топирамат, как и вальпроат, может вызывать достаточно выраженные нарушения внимания [60]. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать, что габапентин, вигабатрин, тиагабин и ламотриджин имеют меньший риск побочных эффектов в отношении когнитивных функций, и маловероятно, что эти препараты могут вносить значимый вклад в развитие симптомов СДВГ [89]. Однако в отношении вигабатрина В. Augich-Barrera и соавт. (2011) показали, что из побочных эффектов этого препарата нарушения поведения и гиперактивность чаще встречались у детей (в то время как спутанность сознания и психозы — у взрослых) [12].

Негативное влияние АЭП на когнитивные функции и поведение чаще проявляется у детей с уже имеющимися когнитивными или поведенческими нарушениями, включая и СДВГ. Поэтому при лечении эпилепсии таким больным необходимо подбирать препараты с благоприятным влиянием на когнитивные функции и вести тщательный мониторинг побочных эффектов в процессе лечения [35]. Пациентам с эпилепсией, страдающим также СДВГ (часто в сочетании с другими нарушениями, в том числе аффективными расстройствами), не следует назначать препараты, негативно влияющие на когнитивные функции и поведение, а, следовательно, усугубляющие тяжесть СДВГ и сопутствующих нарушений. Как уже отмечалось выше, барбитураты, особенно фенобарбитал, таким больным назначать не следует.

Двойное мнение в современной литературе высказывается относительно влияния леветирацетама у детей с СДВГ и эпилепсией. Имеются отдельные сообщения о положительном влиянии леветирацетама при сочетании эпилепсии и СДВГ. Описан случай его эффективности у пациента с хроническими двигательными тиками, роландической эпилепсией и СДВГ [40]. Сообщается также о снижении гиперактивности, импульсивности, лабильности настроения и агрессивности у детей с аутизмом на фоне терапии леветирацетамом [75].

С другой стороны, в отечественной литературе описан случай развития СДВГ на фоне терапии леветирацетамом [15]. В зарубежной литературе описаны случаи усиления возбудимости, раздражительности, колебаний настроения и периодической агрессивности при терапии леветирацетамом (Beran

и соавт., 2005; Tsai и соавт., 2006; Orr и соавт., 2005; Kuba и соавт., 2006; Schiemann-Delgado и соавт., 2012; Cook, Shorvon, 2013) [12]. Важно иметь в виду, что усиление раздражительности и возбудимости может усугублять проявления СДВГ у больных эпилепсией [12]. По мнению исследователей, частота поведенческих побочных эффектов при приеме леветирацетама выше у детей с уже имеющимися поведенческими или когнитивными нарушениями (Kossoff и соавт., 2001; Gustafson и соавт., 2002; Kayani, Sirsi, 2012) [12].

Ниже приведены краткие данные современных обзоров литературы, суммирующие и сравнивающие влияние АЭП на когнитивные функции и поведение, особенно у детей.

По данным обзора R. Моавеге и соавт. (2017), из 10 новых АЭП ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей.

В 2016 г. по данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report) были обобщены следующие общие закономерности позитивного и негативного влияния АЭП на когнитивные функции и поведение у детей [65]:

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией: фенобарбитал, фенитоин, топирамат, зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей: фенобарбитал, вальпроат, габапентин, топирамат, леветирацетам, зонисамид;
- данные в отношении влияния АЭП на когнитивные функции и поведение противоречивы, не доказаны: этосуксимид, клобазам, вигабатрин, фелбамат, прегабалин, стирипентол, руфинамид, лакосамид, ретигабин;
- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций: вальпроат, карбамазепин, габапентин, окскарбазепин;
- нейтральный эффект на поведение: карбамазепин;
- положительные когнитивные эффекты: ламотриджин, леветирацетам;
- положительный эффект на поведение: ламотриджин [16].

По данным недавно проведенного обзора литературы, АЭП – блокаторы натриевых каналов, вальпроат и бензодиазепины обладают положительным влиянием на настроение и анксиолитическим эффектом. Напротив, к АЭП с наибольшим риском психиатрических побочных эффектов, особенно тревоги и депрессии, авторы относят леветирацетам, перампанел, топирамат, зонисамид и барбитураты. Основным фактором, предрасполагающим к развитию данных побочных эффектов, являются психические нарушения в анамнезе больного [39].

Нозологическая специфичность эпилепсии у пациентов с СДВГ

Симптомы СДВГ чаще встречаются при некоторых специфических формах эпилепсии: лобная эпилепсия, ДАЭ и роландическая эпилепсия, и в большей части случаев симптомы СДВГ появляются раньше дебюта приступов [71].

Клинические проявления СДВГ описываются достаточно часто у пациентов с фокальной (лобной) эпилепсией, что логически обоснованно, исходя из предполагаемого патогенеза СДВГ [92]. Встречаются и описания семейных случаев сочетания СДВГ и лобной эпилепсии. Так, A.L. Powell и соавт. (1997) описали семейный случай сочетания лобной эпилепсии и СДВГ у отца (45 лет) и сына (6 лет). По мнению авторов, проявления СДВГ могли быть вызваны дисфункцией лобной доли или эпилепсией [73].

M. Semrud-Clikeman и V. Wical (1999) изучали нарушения внимания у детей со сложными фокальными приступами. Авторы обследовали 12 детей со сложными фокальными приступами и СДВГ, 21 ребенка со сложными фокальными приступами без СДВГ, 22 ребенка с СДВГ и 15 здоровых детей (контрольная группа). Обследование включало тест СРТ (computerized performance test), оценивающий способность к поддержанию внимания, способность к подавлению реакции, скорость ответа и постоянство реакции. В группе детей с СДВГ это исследование проводилось также до и после приема метилфенидата. Наименее высокие результаты теста СРТ были получены в группе детей со сложными фокальными приступами и/или СДВГ. Наиболее выраженные нарушения внимания были выявлены у детей с эпилепсией, независимо от того, страдали ли они СДВГ или нет [78].

Y. Inaba и соавт. (2000) описали клинический случай развития эпилепсии дополнительной моторной зоны у 6-летней девочки с СДВГ (в анамнезе – жестокое обращение с ребенком). Эпилептические приступы характеризовались билатеральными тоническими судорогами, вовлекающими верхние и нижние конечности, остановкой речи, сохранением сознания во время приступа и отсутствием постприступной спутанности сознания. Продолжительность приступов обычно составляла 10–60 с. Иногда наблюдалась кластеризация приступов. На основании характерных клинических симптомов, картины интериктальной ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинга и иктальной картины однофотонной эмиссионной компьютерной томографии была диагностирована эпилепсия дополнительной моторной зоны. Комплексная терапия, включающая антиэпилептическую терапию в сочетании с психологической работой с семьей, привела к улучшению состояния больной (уменьшение частоты эпилептических приступов, улучшение симптомов СДВГ). Авторы предполагают, что оба заболевания связаны

с дисфункцией лобной доли. Интересно, что приступы, хотя и четко соответствовали критериям эпилептических приступов, провоцировались изменением психоэмоционального состояния больной, и эффективность антиконвульсантов была недостаточной — полный эффект был достигнут только при сочетании антиэпилептической терапии и психотерапии [51].

Существуют работы, посвященные изучению взаимосвязи между эпилепсией и СДВГ у пациентов с туберозным склерозом [32, 34]. Нейробиологическая основа СДВГ при туберозном склерозе недостаточно изучена. Предполагается, что определенная локализация кортикальных туберов, нарушение функции лобной доли как воздействие эпилептических приступов и субклинической эпилептиформной активности могут привести к нарушению систем, регулирующих внимание и поведение на ранних этапах созревания головного мозга. При туберозном склерозе характерно сочетание эпилепсии, СДВГ, умственной отсталости и аутизма. Проявления СДВГ при туберозном склерозе также могут быть результатом определенных генетических нарушений [32].

C. Vega и соавт. (2010) изучали нарушение внимания у пациентов с ДАЭ и роль факторов, оказывающих влияние на эти нарушения. В исследовании участвовало 38 пациентов с ДАЭ и 46 здоровых детей контрольной группы в возрасте от 6 до 16 лет. Анализ данных, полученных при заполнении родителями опросника BASC (The Behavior Assessment System for Children — опросник для оценки поведения у детей), а также результаты оценки по субшкалам «невнимательность» и «гиперактивность» показали более высокую частоту встречаемости симптомов гиперактивности и невнимательности (забывчивость и отвлекаемость) у пациентов с ДАЭ. Проблемы невнимательности при выполнении домашних заданий были более выражены у пациентов с активной эпилепсией, а также при большей продолжительности заболевания [86].

Признаки СДВГ могут быть проявлениями субклинических эпилептиформных разрядов. Целью длительного катамнестического исследования N. Laporte и соавт. (2002) явилось определение эффективности и безопасности антиэпилептической терапии у детей с СДВГ и субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ (без клинических проявлений эпилептических приступов). Результаты исследования показали существование четкой временной связи между эпилептиформными разрядами и когнитивной дисфункцией, а также выраженную эффективность АЭП в отношении симптомов СДВГ и эпилептиформных изменений на ЭЭГ [61].

Роландические спайки на ЭЭГ (доброкачественные эпилептиформные паттерны детства) при отсутствии эпилептических приступов нередко встречаются у детей с СДВГ [5]. Гиперактивность и дефицит

внимания описаны и у детей, страдающих роландической эпилепсией. В исследовании S.A. Hemmer и соавт. (2001) у 36 (15,4 %) из 234 пациентов с СДВГ, не страдавших эпилепсией, до назначения психостимуляторов были выявлены эпилептиформные изменения на ЭЭГ, из которых роландические спайки встречались в 40 % случаев, а фокальные нарушения — в 60 %. Эпилептические приступы возникали только в группе детей, получавших лечение стимуляторами: у 1 из 175 пациентов с нормальной ЭЭГ (частота 0,6 %, 95 % ДИ) и у 3 из 30 пациентов с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ (частота 10 %, 95 % ДИ). В том числе эпилептические приступы возникли у 2 из 12 детей (16,7 %) с роландическими спайками [47].

Диагностика и дифференциальный диагноз

В связи с частым сочетанием эпилепсии и СДВГ F. Mulas и соавт. (2004) рекомендуют проводить ЭЭГ-исследование всем пациентам с жалобами на нарушение внимания для исключения тех случаев, когда основой нарушения внимания становится эпилептическая активность. В то же время автор предлагает широко применять нейропсихологическое исследование у пациентов с эпилепсией для исключения когнитивных расстройств, в том числе и нарушения внимания [67].

По мнению многих авторов, эпилепсия должна быть в обязательном порядке включена в дифференциальный диагноз у больных СДВГ [62]. Нередко симптомы СДВГ служат клиническими проявлениями эпилепсии. Невнимательность и гиперактивность могут быть проявлением эпилептического приступа или субклинических эпилептиформных разрядов, когнитивных и поведенческих нарушений, связанных с основным заболеванием, лежащим в основе эпилепсии, или побочных эффектов антиэпилептической терапии. Во всех этих случаях диагноз СДВГ не является самостоятельным заболеванием, а обусловлен проявлением эпилептического процесса или осложнений медикаментозной терапии эпилепсии. Очень важно, что во многих случаях эпилепсия не диагностируется своевременно, и больные не получают адекватного лечения в связи с ошибочно установленным диагнозом СДВГ.

В некоторых случаях симптомы СДВГ нужно дифференцировать с такими формами эпилепсии, как абсансная эпилепсия, фокальная (преимущественно лобная) эпилепсия, в том числе фокальные приступы с гиперкинетическими автоматизмами, субклинические эпилептиформные разряды.

Результаты исследований показали, что симптомы СДВГ могут быть следствием субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ [22, 61]. Целью исследования N. Laporte и соавт. (2002) являлось определение эффекта антиэпилептической терапии у ребенка с СДВГ и субклиническими

эпилептиформными разрядами на ЭЭГ при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов. Результаты длительного катamnестического наблюдения показали существование временной связи между субклиническими эпилептиформными разрядами и когнитивными нарушениями, а также выраженный положительный эффект АЭП на симптомы СДВГ и патологические изменения на ЭЭГ [61].

D. D. Duane (2004) отмечает повышение частоты роландических спайков в популяции детей с СДВГ. Существование причинно-следственных связей еще требует изучения [36].

Абсансные формы эпилепсии играют важную роль в дифференциальном диагнозе СДВГ (нарушения внимания, приводящие к проблемам школьного обучения). J. K. Sinzig и A. von Gontard (2005) предлагают в обязательном порядке проводить ЭЭГ-исследование детям с нарушением внимания для исключения эпилептиформных изменений, лежащих в основе невнимательности и школьных проблем. Авторы провели ретроспективный анализ данных ЭЭГ, полученных у 8132 детей и подростков, находящихся под наблюдением в 2 стационарах детской и подростковой психиатрии. Абсансы были диагностированы впервые у 12 (0,44 %) пациентов из исследуемой группы, средний возраст детей составил 9,5 года. У 50 % пациентов был диагностирован СДВГ. Хотя частота впервые диагностированных абсансов оказалась низкой в исследуемой популяции, по мнению авторов, это могло быть связано с возрастом детей (абсансы дебютируют в более раннем возрасте). В тех случаях, когда генерализованные судорожные приступы отсутствуют, диагностика особенно сложна. В связи с этим ЭЭГ-исследование имеет решающее значение для дифференциального диагноза между СДВГ и эпилепсией у детей с симптомами невнимательности и гиперактивности [81].

В исследовании R. Carlan и соавт. (2008) приняли участие 69 детей с ДАЭ (средний возраст – 9,6 года) и 103 ребенка из контрольной группы, соответствующей по возрасту и полу. Результаты обследования с применением полуструктурированного психиатрического интервью, листа поведения ребенка, нейропсихологического исследования выявило легкий когнитивный дефицит у 25 % детей с ДАЭ, речевые нарушения – у 43 %, психиатрические расстройства (преимущественно СДВГ и тревожные расстройства) – у 61 %. Такие факторы, как длительность заболевания, частота приступов и антиэпилептическая терапия, ассоциировались с тяжестью когнитивных, речевых и психиатрических сопутствующих заболеваний. Несмотря на высокую распространенность сопутствующих нарушений при ДАЭ, только в 23 % случаев дети получали терапию по поводу данных нарушений [27, 28].

По данным D. B. Sinclair и H. Unwala (2007), обследовавших 119 детей с абсансными формами эпилепсии, сопутствующие расстройства в виде СДВГ (а также трудности обучения и энурез) с равной частотой встречались у детей с типичными и атипичными абсансами (по клиническим признакам и данным ЭЭГ) [80].

Фокальные приступы с гипермоторными автоматизмами могут напоминать эпизоды гиперактивности при СДВГ. Целью исследования A. Weinstock и соавт. (2003) явилось изучение клинических и ЭЭГ-характеристик сложных фокальных приступов с преобладанием гиперкинетических проявлений у детей. Некоторые типы фокальных приступов сложно дифференцировать от неэпилептических приступов, так как они проявляются в виде интенсивной двигательной активности, вовлекающей туловище и конечности при отсутствии в некоторых случаях явного нарушения сознания. Это так называемые гиперкинетические приступы – фокальные моторные приступы с гиперкинетическими автоматизмами. Авторы описали 5 детей, у которых были диагностированы гиперкинетические приступы по данным видео-ЭЭГ-мониторинга, из них 3 мальчика и 2 девочки; средний возраст на период наблюдения – 10 ± 3 года. Всем пациентам проведен видео-ЭЭГ-мониторинг для исключения псевдоэпилептических приступов. У 4 из 5 пациентов выявлены поведенческие нарушения в анамнезе; у 2 пациентов установлен диагноз СДВГ. У 1 девочки диагностированы выраженная задержка развития и нарушения в неврологическом статусе. Патологические изменения на магнитно-резонансной томограмме выявлены у 2 пациентов. Картина приступов включала стереотипные, чрезмерные интенсивные движения (преимущественно вовлекающие верхние конечности – размахивание руками, боксирование); вокализация, в том числе крик, наблюдалась в 3 случаях, сильный страх – в 2. Вторичная генерализация с развитием тонико-клонических приступов зарегистрирована у 2 пациентов. Приступы возникали в состоянии бодрствования или при пробуждении у 4 пациентов. Интериктальная ЭЭГ была нормальной у 1 пациента, у 2 больных выявлено генерализованное замедление или дезорганизация альфа-ритма, у 1 – интериктальная эпилептиформная активность в лобных и центральных отведениях, у 1 – интермиттирующее ритмическое замедление в левом полушарии в сочетании с острыми волнами в лобных отведениях с двух сторон. Иктальная ЭЭГ характеризовалась многочисленными артефактами у всех больных, что затрудняло интерпретацию; регистрировалась эпилептиформная активность в сочетании с постиктальным замедлением. При катamnестическом наблюдении контроль над приступами на фоне медикаментозной терапии был достигнут у 3

пациентов. У 1 пациента впоследствии была диагностирована аутосомно-доминантная лобная эпилепсия с ночными пароксизмами [87].

Влияние сочетания СДВГ и эпилепсии на прогноз заболевания

Высокая распространенность СДВГ у пациентов с эпилепсией (до 70 % и выше) приводит к значительному ухудшению их психосоциальной адаптации [68, 69].

Результаты многих исследований показали, что сочетание эпилепсии и СДВГ приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов, при сравнении как с больными эпилепсией [79], так и с больными СДВГ. По мнению А. М. Kanner (2008), СДВГ, а также и другие психиатрические расстройства, такие как расстройства настроения, ухудшают качество жизни больных эпилепсией даже в большей степени, чем частота и тяжесть эпилептических приступов [54]. По данным В. Негманн и соавт. (2007), СДВГ у детей с недавно диагностированной идиопатической эпилепсией ассоциировался со значительным повышением объема дополнительных лечебных и коррекционных мероприятий [48]. По данным R. O. Kinney и соавт. (1990), сочетание СДВГ с эпилепсией ассоциировалось с негативным влиянием на коэффициент интеллекта (IQ) [57].

По данным литературы, у пациентов с эпилепсией и СДВГ повышен риск некоторых других сопутствующих нарушений, включая эмоциональные, поведенческие и др. В том числе в последние годы проведен ряд исследований, посвященных нарушениям сна у пациентов этой категории. По данным обзора современной литературы, у пациентов этой категории повышен риск таких нарушений сна, как трудности засыпания и поддержания сна, снижение качества сна (неосвежающий сон, не приносящий ощущение отдыха) [68].

В исследовании Е. М. Sherman и соавт. (2007) с участием 203 детей с тяжелыми формами эпилепсии сопутствующий СДВГ ассоциировался с низким качеством жизни. У детей с СДВГ с преобладанием невнимательности и со смешанным типом СДВГ вероятность низкого качества жизни была выше в 2 и 4 раза соответственно по сравнению с больными эпилепсией, не страдавшими СДВГ. Авторы сделали вывод о том, что СДВГ (особенно смешанный тип СДВГ) служит важным предиктором низкого качества жизни при эпилепсии [79].

Лечение СДВГ у пациентов с эпилепсией

Цель лечения СДВГ состоит в уменьшении выраженности симптомов, улучшении функциональной активности, а также здоровья и благополучия в целом и качества жизни у детей с СДВГ и их близких. Цель лечения эпилепсии — прекращение эпилептических

приступов или значительное (максимально возможное) снижение их частоты при минимально возможной выраженности побочных эффектов АЭП [8, 11]. Эпилепсия в настоящее время считается курабельным заболеванием, и в лечении этого заболевания с успехом применяются международные стандарты терапии. В лечении СДВГ также достигнуты значительные успехи в последние годы. Однако лечение этих заболеваний при их сочетании у одного больного сопряжено с целым рядом проблем. К ним относятся возможность аггравации эпилептических приступов на фоне приема препаратов для лечения СДВГ и лекарственных взаимодействий препаратов для лечения СДВГ и эпилепсии.

Так как причинами СДВГ при эпилепсии могут быть само заболевание (эпилептический процесс), лежащее в основе поражение мозга и лечение эпилепсии, лечение СДВГ должно определяться причиной этого расстройства [25].

В тех случаях, когда симптомы гиперактивности, импульсивности и невнимательности служат проявлением эпилепсии или субклинических эпилептиформных разрядов (т. е. имеют эпилептический генез), лечение АЭП может привести к уменьшению выраженности поведенческих нарушений. Однако если эпилептический генез симптомов СДВГ не доказан и предполагается иной генез нарушений поведения и внимания или простое сочетание эпилепсии и СДВГ, может потребоваться назначение специфической терапии СДВГ. По мнению А. М. Kanner (2008), СДВГ и другие психиатрические нарушения у пациентов с эпилепсией требуют лечения психотропными препаратами (в дополнение к антиэпилептической терапии), так как значительно ухудшают качество жизни больных. Представление о том, что все психотропные препараты можно рассматривать как проконвульсанты, нередко ошибочно и приводит к несвоевременному и неадекватному лечению сопутствующих расстройств [54]. В настоящее время считается, что риск аггравации эпилепсии при лечении психостимуляторами или атомоксетином невысок [25].

Психостимуляторы. Применение психостимуляторов для лечения СДВГ широко распространено в мире, однако в нашей стране психостимуляторы в настоящее время не зарегистрированы для лечения этого заболевания. Вопрос о том, в какой мере психостимуляторы могут вызывать учащение и утяжеление эпилептических приступов у больных эпилепсией, в настоящее время находится в процессе изучения. Описания отдельных случаев содержат предупреждение о возможности возникновения эпилептических приступов *de novo* у пациентов, получающих лечение метилфенидатом, а также о возможных проблемах, связанных с лекарственными взаимодействиями между метилфенидатом и АЭП. Результаты исследований,

проведенных к настоящему времени, противоречивы. Хотя результаты нескольких исследований показали, что стимуляторы не вызывают эскалацию приступов у пациентов с хорошо контролируемой эпилепсией, существуют данные о повышении риска возникновения эпилептических приступов как у пациентов, так и у детей, ранее не страдавших эпилепсией, с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ [85]. По данным ряда исследований, у детей с нормальной ЭЭГ (отсутствие эпилептиформных изменений) до начала лечения психостимуляторами риск развития эпилептических приступов минимальный; однако наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ у неврологически здоровых детей указывает на значительный риск развития приступов в дальнейшем, хотя и не доказано, что этот риск связан непосредственно с терапией стимуляторами [47]. Кроме того, по данным некоторых авторов, психостимуляторы могут быть недостаточно эффективны в популяции детей с эпилепсией.

В целом в настоящее время считается, что психостимуляторы эффективны при сочетании СДВГ с эпилепсией примерно в 30 % случаев [25].

Атомoksetин (страттера). Атомoksetина гидрохлорид (страттера) — новый эффективный препарат, не относящийся к классу стимуляторов центральной нервной системы и специально разработанный для лечения СДВГ. В России атомoksetин был первым препаратом, зарегистрированным для лечения СДВГ у детей, подростков и взрослых. Атомoksetин является высокоселективным мощным ингибитором пресинаптических переносчиков норадреналина и обладает минимальным сродством к другим норадренергическим рецепторам или к другим переносчикам или рецепторам нейротрансмиттеров. Этот препарат имеет принципиально иной механизм действия по сравнению с психостимуляторами, так как большинство препаратов, применяющихся для лечения СДВГ, включая метилфенидат и амфетамины, представляют собой неселективные блокаторы обратного захвата дофамина и норадреналина. Страттера усиливает норадренергическую активность, нарушение которой часто выявляется при СДВГ. Хотя страттера не блокирует переносчик дофамина и не имеет прямого воздействия на высвобождение дофамина из нервных окончаний, препарат оказывает не прямое влияние на дофамин на уровне префронтальной коры — предполагается, что поражение этой области мозга играет роль в патогенезе СДВГ. Блокируя переносчик обратного захвата норадреналина на пресинаптическом уровне, страттера вызывает повышение уровня дофамина в префронтальной коре. Эта область мозга характеризуется низким содержанием дофамина, и транспорт дофамина в нервные клетки осуществляется при помощи пресинаптического переносчика норадреналина. Однако, в отличие от метилфенидата

и других стимуляторов, страттера не изменяет уровень дофамина в полосатом теле (стриатуме) — в области мозга, участвующей в регуляции движений, или в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) — в области мозга, вовлеченной в развитие наркотической зависимости. Эти зоны мозга содержат переносчики дофамина, и в норме обратный захват дофамина в этих областях не осуществляется при помощи пресинаптического переносчика норадреналина [46]. Поэтому важное преимущество атомoksetина по сравнению с психостимуляторами — отсутствие наркотического потенциала [46]. Исследования на животных и с участием людей подтвердили отсутствие наркотического потенциала страттеры [46]. Поэтому страттера может назначаться даже пациентам, в прошлом злоупотреблявшим психоактивными веществами (что не приводит к повышению риска, связанного с терапией). В соответствии с Законом о контролируемых веществах, принятым в США в 1970 г., страттера не относится к контролируемым веществам. Поэтому применение этого препарата становится более удобным для пациентов, врачей, фармацевтов и представителей страховых компаний. Результаты исследований показали, что страттера эффективна у пациентов с СДВГ и сопутствующим тревожным расстройством, а также с тиками или синдромом Туретта, у которых имеются противопоказания к терапии психостимуляторами. В настоящее время отсутствуют данные о том, что атомoksetин может вызывать аггравацию эпилептических приступов у пациентов с сочетанием СДВГ и эпилепсии [76].

J. F. Wernicke и соавт. (2007) провели исследование, чтобы ответить на вопрос, повышен ли риск развития эпилептических приступов у пациентов с СДВГ, получающих атомoksetин. Данные о частоте эпилептических приступов на фоне терапии атомoksetином были получены из 2 баз данных: базы данных клинических исследований атомoksetина и базы данных о постмаркетинговых побочных реакциях. Обзор клинических исследований показал, что частота судорожных приступов, которые расценивались как нежелательные явления, на фоне терапии составила 0,1–0,2 % и достоверно не различалась у пациентов, получавших атомoksetин, метилфенидат и плацебо. Только 2 % постмаркетинговых спонтанных отчетов о нежелательных явлениях содержали информацию об эпилептических приступах при отсутствии других провоцирующих факторов, и полученная частота судорожных приступов (8 на 100 000 пациентов, получавших атомoksetин) находилась в пределах ожидаемой популяционной частоты. Авторы сделали вывод о том, что, хотя у детей с СДВГ по современным данным повышен риск развития эпилепсии, лечение симптомов СДВГ атомoksetином не приводит к повышению существующего риска в этой популяции [88].

В исследовании А. Torres и соавт. (2011) изучалась переносимость атомoksetина у 27 пациентов с эпилепсией и СДВГ. Не было зарегистрировано ни одного случая отмены препарата в связи с аггравацией приступов, таким образом, атомoksetин не вызывал ухудшение контроля над приступами у пациентов с эпилепсией [83].

Ноотропные препараты. Отечественные авторы традиционно применяли в лечении СДВГ препараты ноотропного ряда, включая пирacetам (ноотропил), пантокальцин, семакс и др. [3–5]. При сочетании СДВГ и эпилепсии применение препаратов этой группы во многих случаях также возможно при стабилизации состояния (после прекращения или значительного урежения эпилептических приступов), курсами продолжительностью до 4–8 нед и более, перорально.

Гопантенная кислота (пантокальцин) – препарат ноотропного ряда, который может с успехом применяться при симптомах СДВГ у пациентов с эпилепсией [2].

Пантокальцин – агонист ГАМК_B-рецепторов, оказывает ноотропное и антитревожное действие. По результатам исследований Y. Ben-Ari и соавт. (2007), гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – основной тормозной медиатор центральной нервной системы – играет роль в процессах формирования пластичности нейронных связей, предполагается трофическое влияние ГАМК на нейроны мозга. Аналогичное действие могут оказывать вещества, родственные ГАМК, такие как гопантенная кислота [23]. В структуру молекулы гопантенной кислоты входят ГАМК, пантотеновая кислота (витамин B₅; способствует поступлению ГАМК непосредственно к клеткам головного мозга) и кальций (способствует быстрому раскрытию ионных каналов) [2, 9].

Пантокальцин может быть назначен детям младшего школьного возраста при СДВГ легкой формы и при снижении кратковременной памяти, в дозе 50–75 мг/кг массы тела. Препарат может применяться в составе комплексной терапии эпилепсии. Также применяется при психоэмоциональных перегрузках, снижении умственной и физической работоспособности (для повышения концентрации внимания и запоминания). При эпилепсии (в комбинации с противосудорожными средствами) препарат назначают в дозе от 0,75 до 1 г/сут. Курс лечения – до 1 года и более [9]. Целесообразны длительные курсы пантокальцина (4–6 мес). Препарат также может применяться при тикоидных гиперкинезах. В исследовании В.П. Зыкова и соавт. (2010) при применении пантокальцина у пациентов с сочетанием СДВГ и тиков было показано, что максимальный эффект развивается после 2 мес приема; отмечено достоверное повышение уровня кратковременной памяти у детей 8–10 лет с тиками и снижение частоты гиперкинезов ($p < 0,05$).

Применяемые в этом исследовании дозы составили 1–2 г/сут [6, 7]. По данным А.Ф. Тумашенко (2006), после проведения 3 курсов терапии пантокальцином в дозах 50–75 мг/кг у детей и подростков отмечено повышение внимания, кратко- и долгосрочной памяти, а также слухоречевой памяти, улучшение логического мышления, а также улучшение характеристик поведения за счет уменьшения гиперактивности и импульсивности. Выявлено улучшение самоорганизованности и самоконтроля, что способствовало улучшению школьной успеваемости [14].

Важной особенностью эпилепсии у детей является предрасположенность к более выраженному негативному воздействию эпилепсии на психические функции с развитием коморбидных расстройств (в том числе СДВГ). И у детей же есть возможность коррекции нарушений благодаря пластичности головного мозга, а также при применении препаратов без просудорожного действия, таких как пантокальцин [2].

Таким образом, пантокальцин, являющийся кальциевой солью гопантенной кислоты, обладая всеми свойствами этой кислоты, способствует нормализации функционирования головного мозга на уровне отдельных нейронов и их синаптических соединений при различных видах патологии. Препарат сочетает стимулирующую активность в отношении различных проявлений церебральной недостаточности экзогенно-органического генеза с противосудорожными свойствами. Уменьшает моторную возбудимость с одновременным упорядочиванием поведения и активирующим влиянием на работоспособность и умственную активность. Удачное сочетание мягкого психостимулирующего, умеренного седативного, противосудорожного эффектов выгодно отличает пантокальцин от других групп нейрометаболических ноотропных препаратов. Уникальность пантокальцина, выделяющая его среди других ноотропов, состоит в том, что, наряду с нейрометаболическим, он обладает нейропротекторным и нейротрофическим эффектами.

В целом лечение СДВГ у пациентов с эпилепсией включает психолого-педагогическую коррекцию и применение ноотропных препаратов у больных с легкой формой СДВГ, для среднетяжелой формы – медикаментозную терапию, использование различных тренингов, направленных на улучшение когнитивных функций.

Лечение эпилепсии у пациентов с СДВГ

Выбор АЭП зависит прежде всего от типа эпилептических приступов и формы эпилепсии. Однако на выбор АЭП также влияют характер и тяжесть сопутствующих нарушений. Негативное влияние АЭП на когнитивные функции и поведение чаще проявляется у детей с исходными когнитивными или поведенческими нарушениями, включая

и СДВГ. Поэтому при лечении эпилепсии в этой категории пациентов необходимы выбор препаратов с благоприятным влиянием на когнитивные функции и тщательный мониторинг побочных эффектов в процессе лечения [35]. У пациентов с эпилепсией, также страдающих СДВГ (часто в сочетании с другими сопутствующими нарушениями, в том числе аффективными расстройствами), не следует применять препараты с неблагоприятным влиянием на когнитивные функции и поведение, усугубляющие тяжесть СДВГ и сопутствующих нарушений. Как уже отмечалось выше, барбитураты, особенно фенобарбитал, не должны применяться в этой категории пациентов, так как оказывают множественное негативное влияние на когнитивные функции, поведение, аффективную сферу и провоцируют проявления гиперактивного поведения. К АЭП с положительным влиянием на когнитивные функции и поведение относят прежде всего ламотриджин, карбамазепин и окскарбазепин. В работе М. Mula и J.W. Sander (2007) указывается, что ламотриджин, феноитоин, этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат натрия и прегабалин ассоциируются с низким риском развития депрессии (<1 %) у больных эпилепсией. Эти же препараты, как правило, ассоциируются с низким риском суицидального поведения или обладают антисуицидальными свойствами. Наибольшая частота развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом, достигая 10 %, однако она еще более высока у пациентов из группы риска по развитию данных нарушений. На фоне приема зонисамида депрессия была зарегистрирована примерно у 7 % пациентов с эпилепсией. Тиагабин, леветирацетам и фелбамат занимают промежуточное положение: распространенность депрессии – примерно 4 % или ниже [66].

По данным R. Schubert и соавт. (2005), большинство АЭП не оказывают негативного влияния на внимание и поведение в терапевтических дозах, за исключением фенобарбитала, габапентина и топирамата. С другой стороны, такие АЭП,

как ламотриджин и карбамазепин, могут благоприятно влиять на внимание и поведение. Следовательно, именно эти АЭП должны в первую очередь назначаться пациентам с эпилепсией и СДВГ [76].

Ламотриджин следует рассматривать как один из АЭП, назначение которых наиболее целесообразно у пациентов с эпилепсией и СДВГ. Ламотриджин блокирует вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, препятствуя высвобождению возбуждающих медиаторов глутамата и аспартата. Кроме того, он оказывает слабое влияние на обратный захват серотонина, обладая некоторой серотонинергической активностью. Вероятно, что эти механизмы лежат в основе антидепрессивного эффекта препарата. Ламотриджин оказывает выраженное позитивное влияние на когнитивную сферу, улучшает настроение и качество жизни пациентов. Положительное влияние ламотриджина на высшие психические функции здоровых добровольцев и больных эпилепсией доказано во многих исследованиях, в том числе в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [16, 30, 31, 52, 64]. Однако J.F. Cardenas и соавт. (2010) описали 9 случаев развития гиперактивности у детей, иногда в сочетании с другими нарушениями (бессонница, агрессия, аутоагрессия, зрительные и слуховые галлюцинации), при введении ламотриджина; после отмены препарата нарушения исчезли [29].

Таким образом, высокая частота СДВГ у пациентов с эпилепсией представляет важную проблему, так как вызывает диагностические сложности и значительно снижает качество жизни пациентов. Лечение пациентов этой категории должно быть комплексным и направленным как на купирование эпилептических приступов, так и на коррекцию поведенческих нарушений. В лечении эпилепсии следует отдавать предпочтение препаратам, не оказывающим негативного влияния на когнитивные функции и поведение или вызывающим их улучшение (например, ламотриджину, карбамазепину) и избегать применения препаратов, негативно влияющих на аффективную сферу, когнитивные функции и поведение пациентов (например, барбитуратов).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Брызгунов И.П., Гончарова О.В., Касатикова Е.В. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: протокол лечения. Российский педиатрический журнал 2001;5:34–6. [Bryzgunov I.P., Goncharova O.V., Kasatikova E.V. Attention deficit hyperactivity disorder: treatment protocol. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal 2001;5:34–6. (In Russ.)].
2. Воронкова К.В., Петрухин А.С. Нарушения когнитивных функций у больных с эпилепсией, возможности профилактики и коррекции: современное состояние проблемы. Эффективная фармакология. 2011;4:46–51. [Voronkova K.V., Petrukhin A.S. Cognitive impairments in patients with epilepsy, their prevention and treatment: current concepts. Effektivnaya farmakologiya = Effective Pharmacology. 2011;4:46–51. (In Russ.)].
3. Заваденко Н.Н., Симашкова Н.В. Новые подходы к диагностике синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(1 выпуск 2): 45–51. [Zavadenko N.N., Simashkova N.V. New approaches to the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. Zhurnal

- nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(1st issue 2):45–51. (In Russ.).
4. Заваденко Н.Н., Соломасова А.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью в сочетании с тревожными расстройствами: возможности фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(8):44–8. [Zavadenko N.N., Solomasova A.A. Combination of attention deficit hyperactivity disorder and anxiety disorders: pharmacotherapy options. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012;112(8):44–8. (In Russ.).]
 5. Зенков Л.Р., Константинов П.А., Ширяева И.Ю. и др. Психические и поведенческие расстройства при идиопатических эпилептиформных фокальных разрядах. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;107(6):39–49. [Zenkov L.R., Konstantinov P.A., Shiryayeva I.Yu. et al. Mental and behavioral disorders in patients with idiopathic focal epileptiform discharges. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2007;107(6):39–49. (In Russ.).]
 6. Зыков В.П., Бегашева О.И. Современные концепции диагностики и опыт лечения гопантеновой кислотой синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Педиатрия (прил. к журналу Consilium Medicum) 2017;1:114–8. [Zykov V.P., Begasheva O.I. Current concepts in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder and experience of its treatment with hopantenic acid. Pediatriya = Pediatrics (annex to the journal Consilium Medicum) 2017;1:114–8. (In Russ.).]
 7. Зыков В.П., Каширина Э.С., Наугольных Ю.В. Методы объективного контроля эффективности терапии у детей с тиками. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева 2016;2:35–41. [Zykov V.P., Kashirina E.S., Naugolnykh Yu.V. Objective methods for evaluating the efficacy of treatment in children with tics. Nevrologicheskiy vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva = Neurological Bulletin. V.M. Bekhterev Journal 2016;2:35–41. (In Russ.).]
 8. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 543–562. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 543–562. (In Russ.).]
 9. Муратова Н.В. Пантокальцин®: области клинического применения. Русский медицинский журнал 2007;10:868. [Muratova N.V. Pantocalcin®: clinical applications. Russian Medical Journal 2007;10:868. (In Russ.).]
 10. Мусатова Н.М. Пантокальцин в лечении синдрома гиперактивности и дефицита внимания. Трудный пациент 2006;4(6):2–3. [Musatova N.P. Pantocalcin in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Trudnyy patsient = Difficult Patient 2006;4(6):2–3. (In Russ.).]
 11. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 4-е изд. М.: «Бином», 2018. 607 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes: diagnosis and treatment. 4th edn. Moscow: “Binom”, 2018. 607 p. (In Russ.).]
 12. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 232 с. [Pylyayeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 232 p. (In Russ.).]
 13. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии у детей (сравнительная оценка препаратов вальпроевой кислоты и барбитуратов). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;8:61–5. [Pylyayeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. Efficacy and safety of anti-epileptic therapy in children (comparison of valproic acid and barbiturates). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;8:61–5. (In Russ.).]
 14. Тумашенко А.Ф. Эффективность Пантокальцина в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков. Педиатрия (прил. к журналу Consilium Medicum) 2006;2:56–8. [Tumashenko A.F. Efficacy of Pantocalcin in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatriya = Pediatrics (annex to the journal Consilium Medicum) 2006;2:56–8. (In Russ.).]
 15. Холин А.А., Ильина Е.С. Сочетание эпилепсии с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (клинические примеры). Вестник эпидемиологии 2011;1:16–22. [Kholin A.A., Ilyina E.S. Combination of epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder (case reports). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2011;1:16–22. (In Russ.).]
 16. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. Epileptic Disord 2016. PMID: 27184878. DOI: 10.1684/epd.2016.0817.
 17. Aldenkamp A.P., Arzimanoglou A., Reijs R., van Mil S. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. Neurology 2006;67(12 Suppl 4):49–51. PMID: 17190923.
 18. Altunel A., Sever A., Altunel E.Ö. ACTH has beneficial effects on stuttering in ADHD and ASD patients with ESES: A retrospective study. Brain Dev 2017;39(2):130–7. PMID: 27645286. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.09.001.
 19. American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. 5th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
 20. Barabas G., Matthews W. S. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression. Pediatrics 1988;82:284–5. PMID: 3399308.
 21. Barkley R.A. Attention-deficit hyperactivity disorder. Sci Am 1998;279(3):66–71. PMID: 9725940.
 22. Becker K., Sinzig J.K., Holtmann M. Attention deficits and subclinical epileptiform discharges: are EEG diagnostics in ADHD optional or essential? Dev Med Child Neurol 2004;46(6):431–2. PMID: 15174538.
 23. Ben-Ari Y. GABA excites and sculpts immature neurons well before delivery: modulation by GABA of the development of ventricular progenitor cells. Epilepsy Curr 2007;7(6):167–9. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2007.00214.x.
 24. Bertelsen E.N., Larsen J.T., Petersen L. et al. Epilepsy, febrile seizures, and subsequent risk of ADHD. Pediatrics 2016;138(2). PII: e20154654. DOI: 10.1542/peds.2015-4654.
 25. Besag F., Gobbi G., Caplan R. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): epilepsy and ADHD. Epileptic Disord 2016. PMID: 27210536.
 26. Brown R.T., Freeman W.S., Perrin J.M. et al. Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. Pediatrics 2001;107(3):E43.
 27. Caplan R. ADHD in pediatric epilepsy: fact or fiction? Epilepsy Curr 2017;17(2):93–5. DOI: 10.5698/1535-7511.17.2.93.
 28. Caplan R., Siddarth P., Stahl L. et al. Childhood absence epilepsy: Behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. Epilepsia 2008;49(11):1838–46. PMID: 18557780. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01680.x.
 29. Cardenas J.F., Rho J.M., Ng Y.T. Reversible lamotrigine-induced neurobehavioral disturbances in children with epilepsy. J Child Neurol 2010;25:182–7.

30. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia* 2007;48(7):1259–63. PMID: 17442006. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01086.x.
31. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):702–7. PMID: 15380122. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.07.005.
32. D'Agati E., Moavero R., Cerminara C., Curatolo P. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2009;24(10):1282–7.
33. Davis S.M., Katusic S.K., Barbaresi W.J. et al. Epilepsy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2010;42(5):325–30. PMID: 20399385. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2010.01.005.
34. De Vries P.J., Gardiner J., Bolton P.F. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). *Am J Med Genet A* 2009;149A(3):387–95. PMID: 19215038. DOI: 10.1002/ajmg.a.32690.
35. Depositario-Cabacar D.F., Zelleke T.G. Treatment of epilepsy in children with developmental disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16(3):239–47. PMID: 20981762. DOI: 10.1002/ddrr.116.
36. Duane D.D. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia* 2004;45(5):564–5. PMID: 15101844. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.t01-4-62803.x.
37. Dunn D.W., Austin J.K., Harezlak J., Ambrosius W.T. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(1):50–4. PMID: 12549755.
38. Dunn D.W., Kronenberger W.G. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol* 2005;12(4):222–8.
39. Dussaule C., Bouilleret V. Psychiatric effects of antiepileptic drugs in adults. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018;16(2):181–8. DOI: 10.1684/pnv.2018.0733.
40. Fernandez-Mayoralas D.M., Fernández-Jaén A., Muñoz-Jareño N. et al. Effectiveness of levetiracetam in a patient with chronic motor tics, Rolandic epilepsy and attentional and behavioural disorder. *Rev Neurol* 2009;49(9):502–3.
41. Gertrude H. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(7):731–6.
42. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S. et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790–9.
43. Gonzalez-Heydrich J., Dodds A., Whitney J. et al. Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):384–8.
44. Hamoda H.M., Guild D.J., Gumlak S. et al. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. *Expert Rev Neurother* 2009;9(12):1747–54.
45. Hechtman L., Weiss G. Long-term outcome of hyperactive children. *Am J Orthopsychiatry* 1983;53(3):532–41.
46. Heil S.H., Holmes H.W., Bickel W.K. et al. Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug Alcohol Depend* 2002;67(2):149–56.
47. Hemmer S.A., Pasternak J.F., Zecker S.G., Trommer B.L. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol* 2001;24(2): 99–102.
48. Hermann B., Jones J., Dabbs K. et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007;130(Pt 12):3135–48.
49. Hesdorffer D.C., Ludvigsson P., Olafsson E. et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(7):731–6.
50. Ibekwe R.C., Chidi N.A., Ebele A.A., Chinyelu O.N. Comorbidity of attention deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and epilepsy in children seen In University of Nigeria Teaching Hospital Enugu: prevalence, clinical and social correlates. *Niger Postgrad Med J* 2014;21(4):273–8.
51. Inaba Y., Seki C., Ogiwara Y. et al. Supplementary motor area epilepsy associated with ADHD in an abused history. *No To Hattatsu* 2000;32(5):435–9.
52. Kaminow L., Schimschock J.R., Hammer A.E., Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(6):659–66.
53. Kang S.H., Yum M.S., Kim E.H. et al. Cognitive function in childhood epilepsy: importance of attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurol* 2015;11(1): 20–5. DOI: 10.3988/jcn.2015.11.1.20.
54. Kanner A.M. The use of psychotropic drugs in epilepsy: what every neurologist should know. *Semin Neurol* 2008;28(3):379–88.
55. Kartal A., Aksoy E., Deda G. The effects of risk factors on EEG and seizure in children with ADHD. *Acta Neurol Belg* 2017;117(1):169–73.
56. Kaufmann R., Goldberg-Stern H., Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol* 2009;24(6):727–33.
57. Kinney R.O., Shaywitz B.A., Shaywitz S.E. et al. Epilepsy in children with attention deficit disorder: cognitive, behavioral, and neuroanatomic indices. *Pediatr Neurol* 1990;6(1):31–7.
58. Koneski J.A., Casella E.B. Attention deficit and hyperactivity disorder in people with epilepsy: diagnosis and implications to the treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(1):107–14.
59. Kral M.C., Lally M.D., Boan A.D. Identification of ADHD in youth with epilepsy. *J Pediatr Rehabil Med* 2016;9(3):223–9.
60. Kwan P., Brodie M.J. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001;357(9251):216–22.
61. Laporte N., Sebire G., Gillert Y. et al. Cognitive epilepsy: ADHD related to focal EEG discharges. *Pediatr Neurol* 2002;27(4):307–11.
62. Lehmkuhl G., Sevecke K., Frohlich J., Dopfner M. Child is inattentive, cannot sit still, disturbs the classroom. Is it really a hyperkinetic disorder? *MMW Fortschr Med* 2002;144(47):26–31.
63. Liu S.T., Tsai F.J., Lee W.T. et al. Attentional processes and ADHD-related symptoms in pediatric patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2011;93(1):53–65.
64. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1000–15.
65. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006.
66. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7): 555–67.
67. Mulas F., Tellez de Meneses M., Hernandez-Muela S. et al. Attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. *Rev Neurol* 2004;39(2):192–5.
68. Neto F.K., Noschang R., Nunes M.L. The relationship between epilepsy, sleep disorders, and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: A review of the literature. *Sleep Sci* 2016;9(3): 158–63.
69. Ott D., Caplan R., Guthrie D. et al. Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:907–14.
70. Ottman R., Lipton R.B., Ettinger A.B. et al. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) Survey. *Epilepsia*

- 2011;52(2):308–15.
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02927.x.
71. Parisi P, Moavero R, Verrotti A, Curatolo P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev* 2010;32(1):10–6. PMID: 19369016. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.03.005.
 72. Pearl P.L., Weiss R.E., Stein M.A. Medical mimics. Medical and neurological conditions simulating ADHD. *Ann N Y Acad Sci* 2001;931:97–112. PMID: 11462759.
 73. Powell A.L., Yudd A., Zee P., Mandelbaum D.E. Attention deficit hyperactivity disorder associated with orbitofrontal epilepsy in a father and a son. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10(2):151–4.
 74. Rasmussen N.H., Hansen L.K., Sahlholdt L. Comorbidity in children with epilepsy. I: Behaviour problems, ADHD and intelligence. *Ugeskr Laeger* 2007;169(19):1767–70. PMID: 17537348.
 75. Rugino T.A., Samsok T.C. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr* 2002;23(4):225–30.
 76. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):1–10.
 77. Seidenberg M., Pulsipher D.T., Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurol* 2009;4(5):663–8. PMID: 20161538. DOI: 10.2217/fnl.09.32.
 78. Semrud-Clikeman M., Wical B. Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD. *Epilepsia* 1999;40(2):211–5. PMID: 9952269.
 79. Sherman E.M., Slick D.J., Connolly M.B., Eylr K.L. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(6):1083–91. PMID: 17381442. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01028.x.
 80. Sinclair D.B., Unwala H. Absence epilepsy in childhood: electroencephalography (EEG) does not predict outcome. *J Child Neurol* 2007;22(7):799–802. PMID: 17715268. DOI: 10.1177/0883073807304198.
 81. Sinzig J.K., von Gontard A. Absences as differential diagnosis in children with attention-deficit disorder. *Klin Padiatr* 2005;217(4):230–3. PMID: 16032549. DOI: 10.1055/s-2004-820328.
 82. Socanski D., Herigstad A., Thomsen P.H. et al. Epileptiform abnormalities in children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav* 2010;19(3):483–6. PMID: 20869322. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.08.005.
 83. Torres A., Whitney J., Rao S. et al. Tolerability of atomoxetine for treatment of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder in the context of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;20(1):95–102. PMID: 21146461. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.11.002.
 84. Torres A.R., Whitney J., Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav* 2008;12(2):217–33. PMID: 18065271. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.08.001.
 85. Van der Feltz-Cornelis C.M., Aldenkamp A.P. Effectiveness and safety of methylphenidate in adult attention deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy: an open treatment trial. *Epilepsy Behav* 2006;8(3):659–62. PMID: 16504592. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.01.015.
 86. Vêga C., Vestal M., DeSalvo M. et al. Differentiation of attention-related problems in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;19(1):82–5.
 87. Weinstock A., Giglio P., Kerr S.L. et al. Hyperkinetic seizures in children. *J Child Neurol* 2003;18(8):517–24. PMID: 13677576. DOI: 10.1177/08830738030180080801.
 88. Wernicke J.F., Holdridge K.C., Jin L. et al. Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(7):498–502. PMID: 17593120. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00498.x.
 89. Williams A.E., Giust J.M., Kronenberger W.G., Dunn D.W. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:287–96. DOI: 10.2147/NDT.S81549.
 90. Wisniewska B., Baranowska W., Wendorff J. The assessment of comorbid disorders in ADHD children and adolescents. *Adv Med Sci* 2007;52 (Suppl 1):215–7. PMID: 18229669.
 91. Young J. Common comorbidities seen in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adolesc Med State Art Rev* 2008;19(2):216–28.
 92. Zhang Z., Lu G., Zhong Y. et al. Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting fMRI study. *Neurosci Lett* 2009;458(3):97–101. PMID: 19393717. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.04.040.

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